

© 2016 by Elsevier GmbH - Angemeldet als DGKJ e.V.

# Mischkollagenosen

✦ R. HÄFNER

✦ H. MICHELS

✦ J.P. HAAS

## KRANKHEITSBEZEICHNUNG

Mischkollagenose, Synonyma: Überlappungssyndrom, Overlap Syndrome.

Prototyp: Mixed Connective Tissue Disease (MCTD), Sharp-Syndrom (ICD-10: M35.1).

## DEFINITION UND BASISINFORMATION

Es handelt sich um eine inhomogene Gruppe rheumatischer Systemerkrankungen mit Auto-immunpathogenese, die im Kindes- und Jugendalter selten auftreten und bei denen meist Autoantikörper nachgewiesen werden können.

Man spricht von einer Mischkollagenose bei gleichzeitigem oder sequenziellen Auftreten von Hauptsymptomen mindestens zweier „klassischer Kollagenosen“ (siehe dort), ohne dass die Klassifikationskriterien einer klassischen Kollagenose erfüllt sind. Hinzu kommt der Nachweis eines spezifischen Autoantikörpers (außer Lupus-spezifische Antikörper wie Anti-dsDNS oder Anti-Sm).

MCTD (Mixed Connective Tissue Disease): Klinisches Bild einer Mischkollagenose mit hohem U1-RNP-Antikörper-Titer.

## LEITSYMPTOME

Hautveränderungen weisen oft als Erstes auf die Erkrankung hin. Dazu gehören Raynaud-Phänomen, Akrozyanose, Teleangiektasien, Erytheme und unterschiedliche Exantheme.

Bei MCTD findet man häufig diffuse Hand- und Fingerschwellungen. Daneben können Arthralgien, Myalgien oder auch eine Arthritis bzw. Myositis auftreten. Eine Beteiligung innerer Organe ist möglich, engmaschiges Monitoring sollte bei Beteiligung von Lunge, Niere und Gastrointestinaltrakt erfolgen, eine Herz- oder ZNS-Beteiligung ist eher selten.

## DIAGNOSTIK

Im Vordergrund stehen Anamnese und klinische Untersuchung. Verschiedene Autoantikörper (hochtitrige ANA, sowie AK gegen UI-RNP, Jo-1, PM-Scl, Mi-2 und andere) können die Diagnose differenzieren und erhärten. Je nach klinischem Befund kann der Verdacht einer Organmanifestation weitere diagnostische Verfahren erforderlich machen.

### Zielsetzung diagnostischer Verfahren

Erhebung der aktuellen Befunde: Entzündungsaktivität, Affektionen der Haut, Schleimhäute, Gelenke, Muskulatur und anderer Organsysteme.

Beurteilung des Verlaufs: Lokalisation, Ausbreitung und Fortschreiten kutaner Läsionen und Organaffektionen bzw. -schädigungen. Regelmäßige Prüfung (klinisches Bild, spezifische Autoantikörper), ob die Zuordnung zu einer definierten Kollagenose bzw. Mischkollagenose möglich ist.

### Gebräuchliche Auswahl diagnostischer Verfahren

- Klinische Untersuchung einschließlich der Erhebung eines ausführlichen Gelenk- und Muskelstatus möglichst unter Verwendung validierter Scores (z.B. CHAQ, CMAS etc.)
- Labor: BSG, CRP, BB (mit Differenzialblutbild), CK (CK-MB), Leber- und Nierenwerte, Gesamt-IgG, Urinstatus einschließlich Urin-Protein/Kreatinin-Quotient bzw. ggf. 24-h-Sammelurin, ANA mit Differenzierung, dsDNA-AK, IgM-RF
-

Sonographie: Gelenke bei Arthritis, Abdomen insbesondere Nieren und Herz zur Organdiagnostik, ggf. Parotis und andere Speicheldrüsen

- RR (evtl. 24-h-RR), mindestens 11 x jährlich EKG, EEG, Lungenfunktionsmessung einschließlich Diffusionskapazität, um restriktive Störungen frühzeitig zu erkennen
- Röntgen, MRT oder CT bei klinisch begründeten speziellen Fragestellungen, insbesondere Lungen- und ZNS-Beteiligung
- Kapillarmikroskopie mindestens 1 x jährlich
- Nierenbiopsie bei Zeichen einer Nephritis im Urinstatus (24-h-Urin).

## Bewertung diagnostischer Verfahren

Apparative diagnostische Verfahren sollten nur auf Basis eines klinischen Verdachts angewendet und im Zusammenhang mit der Klinik bewertet werden.

Spezifische Autoantikörper erlauben bei entsprechender Klinik eine gewisse Klassifizierung und können für prognostische Aussagen bzw. therapeutische Entscheidungen hilfreich sein. Der Nachweis von Autoantikörpern ohne Klinik erlaubt keine Diagnose und ist nicht therapiebedürftig.

Hohe CRP-Werte sind bei Kollagenosen ungewöhnlich und immer verdächtig auf eine bakterielle Infektion.

## Ausschlussdiagnostik

Eine ausführliche Infektionsdiagnostik ist immer erforderlich. Die Indikation zur Knochenmarkpunktion oder Biopsie zum Ausschluss einer malignen Erkrankung sollte großzügig gestellt werden. Insbesondere vor dem Einsatz hochdosierter systemischer Steroide muss eine maligne Erkrankung ausgeschlossen sein.

## Nachweisdiagnostik

Es gibt keinen beweisenden Krankheitsbefund. Die Diagnose beruht auf der Zusammenschau verschiedener diagnostischer Verfahren, aktuellem klinischen Befund und Verlauf sowie auf dem Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik.

## Durchführung der Diagnostik

Die Koordination sollte durch einen Kinderreumatologen erfolgen. Häufig ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unter Miteinbeziehung pädiatrischer Spezialisten erforderlich (z.B. Nephrologe, Pulmonologe, Gastroenterologe, Radiologe, Neurologe und Laborarzt).

## THERAPIE

Die Therapieeinstellung erfordert häufig initial einen stationären Aufenthalt in einer kinderrheumatologischen Einrichtung. Im Verlauf empfiehlt sich eine enge Verknüpfung von ambulanter und stationärer Versorgung. Wichtig ist eine multidisziplinäre Behandlung unter Einbeziehung von Physio- und Ergotherapeuten, Sozialpädagogen und Psychologen.

## Kausale Therapie

Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung.

## Symptomatische Therapie

Im Hinblick auf die vielfältigen Manifestationen können verschiedene symptomatische Maßnahmen erforderlich werden.

Gelenk- und/oder Muskelbeteiligung: NSAR, Physio- und Ergotherapie, physikalische Maßnahmen und intraartikuläre Injektion von Steroiden.

Raynaud-Phänomen: Wärmeschutz (Handschuhe, warme Socken), medikamentöse Therapie mit ASS, Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten (z.B. Nifedipin) oder Iloprost.

## Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie orientiert sich an der Schwere der Erkrankung, die durch die autoimmunologische Aktivität und insbesondere die jeweils befallenen Organsysteme bestimmt wird. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen gibt es keine kontrollierten Therapiestudien zu den Mischkollagenosen im Kindes- und Jugendalter. Daher basieren die folgenden Empfehlungen überwiegend auf retrospektiven Beobachtungsstudien und Expertenmeinungen:

- Nichtsteroidale Antirheumatika: Bei Arthritis, Myositis, Arthralgien, Myalgien, oder Akrozyanose (hier nur ASS). **Cave:** NSAR bei Nierenbeteiligung!
- Glukokortikoide sind bei hoher Krankheitsaktivität häufig erforderlich: Bei bedrohlicher Organmanifestation initial hohe Dosen (1–2 mg/kg KG Prednisolonäquivalent) notwendig, alternativ wiederholte Pulstherapien mit 10–20(30) mg/kg KG Prednisolon (max. 1 g/Tag) intravenös. Langzeittherapie so bald wie möglich auf < 0,2 mg/kg KG reduzieren.
- Antimalariamittel (Hydroxy-/Chloroquin) und Immunsuppressiva: Antimalariamittel sind besonders indiziert bei Gelenkbeteiligung, Hautveränderungen oder Sjögren-Symptomatik. Bei Beteiligung innerer Organe oder des ZNS sowie zur Einsparung von Glukokortikoiden sind auch Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, Leflunomid, Ciclosporin, Mycophenolat) indiziert. Bei fulminanten Verläufen (insbesondere ZNS und Niere) wurde wiederholt der Einsatz von Cyclophosphamid als erfolgreich beschrieben.
- Neue Therapiemethoden: Bei mit konventionellen Therapien nicht beherrschbarem Verlauf sollte der Einsatz einer B-Zell-depletierenden Therapie mit Rituximab erwogen werden.

## Interventionelle Therapiemaßnahmen

Meist nicht erforderlich.

## Chirurgische Therapiemaßnahmen

Meist nicht erforderlich.

## REHABILITATION

Frühzeitiger Beginn mit Physio- und Ergotherapie sowie physikalischen Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Behandlung von Gelenkeinschränkungen und -fehlstellungen, Muskelschwäche und Muskelverkürzungen; Gefäßtraining bei Akrozyanose, Atemtherapie bei Lungenbeteiligung sind wichtig, um Langzeitschäden vorzubeugen oder diese zu minimieren. Die psychosoziale Betreuung beinhaltet Angebote zur Krankheitsbewältigung, Nachteilsausgleiche sowie ggf. die schulische und berufliche Förderung.

Regelmäßige, altersentsprechende Patientenschulungen und Informationen für Eltern im multidisziplinären Team sind wichtiger Bestandteil der Rehabilitation.


## PRÄVENTION


Frühzeitiger Beginn und konsequentes Beibehalten einer adäquaten multidisziplinären Therapie sind die wichtigsten Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung bleibender Schäden. Altersentsprechende Patientenschulung und Elterninformation erhöhen die notwendige Compliance.

## LITERATUR



1


 DA Cabral


 LB Tucker

Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints

J Pediatr , Auflage 134, 1 1999, Seite 53 - 57 PubMed PMID: 9880449.


 2

 S Ito

 T Nakamura

 R Kurosawa

 T Miyamae

 T Imagawa

 M Mori

















 Y Aihara

 S Yokota

Glomerulonephritis in children with mixed connective tissue disease

Clin Nephrol , Auflage 66, 3 2006, Seite 160 - 165 PubMed PMID: 16995337.


 3

-  AF Jansson
-  C Sengler
-  J Kuemmerle-Deschner
-  B Gruhn
-  AB Kranz
-  H Lehmann
-  D Kleinert
-  L Pape
-  HJ Girschick
-  I Foeldvari
-  D Haffner
-  JP Haas
-  D Moebius
-  D Foell
-  J Peitz
-  V Grote

B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients

Clin Rheumatol , 2010, (Epub ahead of print) PubMed PMID: 21120559.

 4

 IE Lundberg

Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease. Review

Lupus , Auflage 14, 9 2005, Seite 708 - 712 PubMed PMID: 16218472.

 5



- ✦ PN Malleson
- ✦ MJ Mackinnon
- ✦ M Sailer-Hoeck
- ✦ CH Spencer

Review for the generalist: The antinuclear antibody test in children – When to use it and what to do with a positive titer

Pediatr Rheumatol Online J , Auflage 8, 2010, Seite 27 PubMed PMID: 20961429; PubMed Central PMCID: PMC2987328.

## 📖 6

- ✦ H Michels

Course of mixed connective tissue disease in children. Review


Ann Med , Auflage 29, 5 1997, Seite 359 - 364 PubMed PMID: 9453280.

## 📖 7





- ✦ RJ Mier
- ✦ M Shishov
- ✦ GC Higgins
- ✦ RM Rennebohm
- ✦ DW Wortmann
- ✦ R Jerath
- ✦ E Alhumoud

Pediatric-onset mixed connective tissue disease. vii. Review

Rheum Dis Clin North Am , Auflage 31, 3 2005, Seite 483 - 496 PubMed PMID: 16084320.





 8 JF Swart NM Wulffraat

Diagnostic workup for mixed connective tissue disease in childhood. Review  
Isr Med Assoc J , Auflage 10, 8–9 2008, Seite 650 - 652 PubMed PMID: 18847172.

 9 L Váróczy L Gergely M Zeher G Szegedi A Illés

Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases—a descriptive  
epidemiological study

Rheumatol Int , Auflage 22, 6 2002, Seite 233 - 237 PubMed PMID: 12426661.

 10 S Yokota T Imagawa S Katakura SI Itoh T Mitsuda S Fujikawa Y Aihara

Mixed connective tissue disease in childhood: a nationwide retrospective study in  
Japan

Acta Paediatr Jpn , Auflage 39, 2 1997, Seite 176 - 273 PubMed PMID: 9141271.

[Impressum](#)

[Datenschutz](#)

[User Guide](#)

[Elsevier AGB](#)

[Elsevier Portal](#)

[Elsevier Webshop](#)

[Checkme! Klinikstandards](#)