

· 论著 · 罕见病 ·

儿童混合性结缔组织病十例临床分析*

周莹 张利明*

郑州大学附属儿童医院检验科 郑州市儿童感染与免疫重点实验室(河南 郑州 450018)

【摘要】目的 分析儿童混合性结缔组织病(MCTD)的临床特征、治疗与转归。方法 回顾性分析10例MCTD患儿的临床资料。结果 10例MCTD患儿,男:女为2:8,平均发病年龄9.5岁。7例出现雷诺现象,6例以其为首发症状。10例均有关节肿痛,其他症状有:皮疹、发热、口腔溃疡、腮腺炎、脱发、眼疾、心前区疼痛、胸闷等。实验室检查指标中:10例患儿抗RNP抗体、抗核抗体核斑点型均为阳性,血沉均增快,尿常规均未见明显异常。7例贫血,7例类风湿因子升高,8例乳酸脱氢酶升高,7例α-羟丁酸脱氢酶升高,5例抗SSA/Ro52kd抗体阳性。胸部CT:5例肺部有片影,5例胸膜增厚,1例肺间质性改变。腹部超声检查示:腹腔积液4例。8例患儿心电图异常。10例均接受免疫抑制剂治疗,9例使用激素。9例病情得到缓解或控制,1例疾病有进展,无死亡病例。结论 儿童MCTD常为多系统受累,临床症状多样,极易漏诊误诊,尽早诊断、及时干预、定期随访、合理调整用药,对控制疾病进展和改善预后具有重要作用。

【关键词】混合性结缔组织病;雷诺现象;儿童

【中图分类号】R725

【文献标识码】A

【基金项目】2024年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20240560)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.5.006

Clinical Analysis of MCTD in Ten Children*

ZHOU Ying, ZHANG Li-ming*

Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University & Zhengzhou Key Laboratory of Children's Infection and Immunity, Zhengzhou 450018, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To investigate the clinical features, treatment and outcome of mixed connective tissue disease (MCTD) in children. *Methods* Clinical data of the 10 children with MCTD were retrospectively analyzed. *Results* The male to female ratio of the 10 children with MCTD was 2:8, and the mean age of onset was 9.5 years. Raynaud's phenomenon was presented in 7 cases and was the symptom onset in 6 cases. All the 10 cases had joint swelling and pain. Other symptoms included: rash, fever, mouth ulcer, mumps, alopecia, eye disease, pain in the precordial area, chest tightness, etc. Referring to laboratory data, antinuclear antibody(ANA) and anti-RNP antibody were positive, erythrocyte sedimentation rate(ESR) increased, urine routine was negative in all 10 children. 7 cases had anemia, 7 cases had increased rheumatoid factor(RF), 8 cases had increased lactate dehydrogenase(LDH), 7 cases had increased α-hydroxybutyrate(α-HBDH), 5 cases had positive anti-SSA /Ro52kd antibodies. 256 CT scans of the chest showed 5 cases had lung shadow, 5 cases had pleural thickening, 1 case had interstitial changes. Abdominal ultrasonography showed: 4 cases had seroperitoneum. 8 cases had abnormal electrocardiograph. 10 patients all received immunosuppressive therapy, and 9 patients received hormones therapy. 9 of them had positive changes or were controlled, 1 case had aggravation and no one died. *Conclusion* MCTD is a multiple system involved disease, has a variety of clinical symptoms, thus it is easily misdiagnosed. Early diagnosis, timely intervention, regular follow-up, and reasonable adjustment of medication play an important role in controlling disease progression and the outcomes.

Keywords: Mixed Connective Tissue Disease; Raynaud's Phenomenon; Child

混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD)的概念1972年由Sharp首次提出,并认为其是一独立的病种^[1]。MCTD的特点是具有系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、多发性肌炎/皮炎(polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)和幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)等一种或多种临床症状的混合,但又不符合这些疾病的诊断标准,伴有血清中高滴度的核斑点型抗核抗体和抗RNP抗体^[2]。儿童MCTD比较罕见,约占儿童风湿性疾病的0.3%~0.6%^[3]。该病临床症状多样,需与其他结缔组织疾病进行鉴别^[4]。临床上对该病缺乏足够认识及诊断依据时很容易漏诊误诊而威胁儿童生命健康^[4]。迄今为止,国内外关于成人MCTD的报导较多,但儿童MCTD的报导比较少。本研究对我院收治的10例MCTD患儿的临

床资料、治疗与转归情况进行分析,旨在提高临床医师对该病的认识,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月至2024年12月在我院住院治疗、确诊为MCTD的10例患儿为研究对象。

纳入标准:年龄小于18岁;符合Alarcon-Segovia^[5]关于MCTD的诊断标准;临床资料完整者。排除标准:随访过程中转化为特定结缔组织病的MCTD患儿;合并肿瘤、结核、乙肝病毒或其他严重感染;合并其他危重症患者。本研究通过郑州大学附属儿童医院伦理委员会审查(2024-098-001),患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 目前普遍使用的诊断MCTD的标准有:Sharp、

【第一作者】周莹,女,副主任技师,主要研究方向:自身免疫性疾病。E-mail:zz_zying@163.com

【通讯作者】张利明,男,副主任技师,主要研究方向:自身免疫性疾病。E-mail:liming5127@163.com

Alarcón-Segovia、Kasukawa和Kahn标准，儿童MCTD主要参考Alarcon-Segovia标准^[6]。Alarcon-Segovia标准^[5]为：(1)血清学标准：抗U1RNP抗体滴度≥1:1600。(2)临床标准：①手肿胀；②滑膜炎；③肌炎；④雷诺现象；⑤肢端硬化。若血清学标准伴有3条或3条以上的临床标准，其中必须包括滑膜炎或肌炎，则可诊断为MCTD。本研究收集的10例患儿均符合Alarcon-Segovia诊断MCTD的标准。

1.3 方法 回顾性收集10例MCTD患儿的临床资料，包括：(1)临床表现；(2)实验室检查，初诊时血常规、红细胞沉降率、尿常规、肝肾功能、乳酸脱氢酶、α-羟丁酸脱氢酶、肌酸激酶、补体、类风湿因子、抗RNP抗体、抗SmD1抗体、抗SSA/Ro60 kd抗体、抗SSA/Ro52 kd抗体、抗SSB抗体、抗双链DNA抗体、抗核小体抗体、抗核抗体；(3)胸部256排CT、心脏超声，腹部超声、心电图；(4)治疗用药情况、病情发展及预后。

1.4 统计学方法 正态分布的计量资料以均数表示。主要临床表现及检测检查指标以频数和百分比表示。

2 结 果

2.1 临床特征 本研究共包含10例MCTD患儿，其中男2例，女8例，起病年龄7~14岁，平均起病年龄9.5岁，病程5月~4.5年。7例患儿出现了雷诺现象，其中6例以雷诺现象为首发症状。10例患儿均有关节肿痛，膝关节受累9例、髌关节受累7例、踝关节受累7例、手指关节受累6例。10例患儿均行关节影像检查，多表现为关节腔积液及滑膜炎性改变。5例患儿出现皮疹，症状部位不尽相同。3例患儿有反复腮腺炎病史。2例患儿出现眼部疾患。2例患儿出现明显的脱发。1例患儿病程中生长迟缓并出现青春期延迟。见表1。

表1 10例混合性结缔组织病患儿临床表现

患者编号	性别	发病年龄	首发症状	受累关节	皮肤受累	雷诺现象	病程(年)	其他
1	女	9岁	雷诺现象	双侧手指、腕、足趾、踝、膝	外阴皮疹脱皮、面部红色皮疹	有	1.5	体重减轻，眼压增高
2	女	7岁	雷诺现象	双侧髌、踝、足趾	-	有	3	-
3	女	14岁	发热，头痛，心前区疼痛，左下肢膝关节疼痛	双侧手指、髌、膝、踝、跟距	发热时面部及双侧踝关节散在皮疹，热退后消退	无	1.5	-
4	女	12岁	雷诺现象	双侧髌、膝	面颊盘状暗红斑，鼻根红色皮疹	有	2.5	-
5	女	8岁	发热、足部疼痛	双侧手指、腕、髌、膝、足弓	后背、手指末端、面部皮疹，甲周毛细血管扩张	无	2.5	-
6	女	9岁	雷诺现象	双侧腕、膝	脱发	有	3	-
7	男	9岁	雷诺现象	双侧肘、踝，左膝	-	有	3	青光眼、反复腮腺炎、身材矮小、青春期延迟
8	女	7岁	雷诺现象	双侧手指、肘、髌、膝，右踝	左侧脸颊冻疮样皮疹	有	4.5	-
9	男	8岁	关节疼痛	双侧手指、髌、膝、踝	-	无	5月	反复腮腺炎
10	女	10岁	反复患腮腺炎、脱发、口腔溃疡	双侧手指、髌、膝、踝，左腕	脱发	有	2	反复腮腺炎

3 讨 论

MCTD因其在疾病发展过程中可发展为某种特定的结缔组织病，故其是否为一独立的疾病一直存在争议^[7]。Smolen等从基因学层面分析发现，HLA-II类HLA-DR4和-DR1等位基因决定了MCTD疾病的易感性，这不同于其他的结缔组织病，支持MCTD是一种独立的结缔组织疾病^[8]。直到2014年，MCTD作为一种独立疾病的概念才得以确立^[9]。引起MCTD的病因有遗传因素、环境因素(女性性激素、巨细胞病毒、EB病毒、逆

2.2 实验室检查 实验室检查指标中，10例患儿抗RNP抗体、抗核抗体核斑点型均为阳性，血沉均增快，尿常规均未见明显异常。6例轻度贫血，1例中度贫血，病程中1例患儿出现免疫性血小板减少($5 \times 10^9/L$)。9例患儿行类风湿因子检测，7例升高。8例患儿乳酸脱氢酶升高，7例α-羟丁酸脱氢酶升高，2例肌酸激酶升高。1例补体C3降低，2例补体C4降低。5例抗SSA/Ro52kd抗体阳性，3例抗SSA/Ro60kd抗体阳性。

2.3 影像学检查 10例患儿均行胸部256排CT检查：5例肺部有片影，5例提示胸膜增厚，1例有肺间质性改变、两肺门大。10例患儿均行心脏超声检查，提示心包积液3例，二、三尖瓣反流2例，肺动脉高压1例。9例行腹部超声检查，4例提示腹腔积液，肝大、肝内脂肪沉积2例。10例患儿均行心电图检查，仅2例患儿心电图未见明显异常，4例患儿窦性心律不齐，3例窦性心动过速，1例加速的房性逸博心律。3例反复腮腺炎患儿均行腮腺超声检查：均显示腮腺实质回声不均匀改变。

2.4 治疗与转归 10例患儿均接受免疫抑制剂治疗，9例患儿使用了激素。2例接受激素联合甲氨蝶呤治疗，其中1例依从性差，存在自行减量、停药行为，疾病进展加重，调整为环磷酰胺冲击治疗，并后期给予序贯吗替麦考酚酯，疾病未再进展。1例患儿未使用激素，接受甲氨蝶呤治疗。2例患儿接受环磷酰胺冲击治疗，但1例出现淋巴细胞亚群T4淋巴细胞绝对计数降低，考虑可能是环磷酰胺药物副作用所致，遂将环磷酰胺替换为吗替麦考酚酯。2例接受环孢素A治疗，其中1例出现颜面部多毛，肌酐及尿素氮较前升高，考虑可能是环孢素A的副作用所致，遂以吗替麦考酚酯替换环孢素A。7例接受吗替麦考酚酯治疗。本研究10例研究对象中，仅1例疾病有进展，其余9例病情均得以缓解或控制，无死亡病例。

转录病毒、化学物品等)和先天性的免疫缺陷^[2,10-11]。在MCTD患者的器官和关节观察到的组织病理学改变为：小血管和大血管内膜淋巴细胞和浆细胞浸润并伴有IgG、IgM以及补体的沉积^[12]。研究显示抗RNP抗体在导致这一病理改变过程中发挥重要作用，其可与内皮细胞结合，引起内皮细胞的活化和破坏，从而引起血管性疾病，可表现为雷诺现象；还可形成免疫复合物，激活补体诱发肌炎、关节炎等^[5]。抗RNP抗体为MCTD的标志性抗体^[13]。

本研究中10例MCTD患儿,男女比例2:8,起病年龄7~14岁,平均9.5岁。与既往文献报道的数据一致,MCTD好发于女性,本研究中患儿平均起病年龄略早于其他研究^[14-15]。雷诺现象是多数MCTD的早期临床症状,Rahmouni S^[16]报道80%~90%的患者以雷诺现象为首发症状,本研究中7例患儿出现了雷诺现象,其中6例以雷诺现象为首发症状,与之相符。多关节炎是MCTD早期常见的症状之一^[17],本研究中10例患儿均有关节肿痛。既往报道MCTD最常累及的是掌指关节、腕关节^[17],但本研究中受累最多的是膝关节,其次为髌关节、踝关节和手指关节,和既往报道不同,这可能是因为本研究判定关节是否受累结合了关节影像学检查结果,而非仅仅依据患者自诉或者体格检查。MCTD常表现为多系统受累,不同患者的临床表现亦不尽相同。本研究中有3例患儿有反复腮腺炎症状,1例患儿眼压增高,1例患儿出现青光眼,这可能是MCTD引起的免疫性血管病变所致,在以前的研究中未见报道。本研究血液系统受累表现为6例轻度贫血,1例中度贫血,1例患儿在病程中出现了血小板减少,和以往报道基本一致^[18]。在实验室检测结果中,该疾病的标志性抗体即抗RNP抗体,所有患儿均为阳性。在随访观察过程中,2例患儿随着疾病的缓解,抗RNP抗体滴度由阳性转变为弱阳性,但所有患者中均未观察到抗体的消失。所有患儿均未观察到肾脏受累,有研究报道抗RNP抗体对肾脏疾病的发展有保护作用^[19]。本研究中仅1例患儿在诊断时即存在症状性肺动脉高压,肺间质性改变。研究报道:SSc患者的肺间质纤维化常继发肺动脉高压,MCTD患者的肺动脉高压通常是由肺动脉内膜增生和中膜肥厚所致^[20]。本研究中8例患儿出现了不同程度的心电图改变,这明显高于以往的报道^[21],这可能是以往对MCTD患儿心脏可能发生的病变关注度不够所致。研究中未见有消化系统和神经系统受累表现。

目前对MCTD的治疗尚缺乏随机对照研究证据,《未分化结缔组织病和混合型结缔组织病的诊疗规范》推荐MCTD的治疗应基于SLE、RA、PM/DM和SSc的传统治疗方法,根据具体临床表现给予相应的治疗措施^[18]。本研究中10例患儿均接受免疫抑制剂治疗,9例使用了糖皮质激素,8例患儿病情获得明显缓解,但均需维持治疗。1例患儿未使用激素,接受免疫抑制剂加非甾体抗炎药治疗,该患儿以关节症状为主,依从性好,规律复诊,虽病程最长,但疾病控制效果好,提示定期随访、规范诊疗有助于控制疾病进展、改善预后。研究中1例患儿病初以关节症状为主,病情进展出现了心包增厚、黏连、积液,追溯病史发现:该患者依从性差,存在自行减量、停药行为,提示规范合理调整用药对控制疾病进展至关重要。1例患儿前期表现为反复的腮腺炎、口腔溃疡、脱发等,数年后该患儿因“胸闷”至我院就诊才最终确诊为MCTD,但此时患儿已出现肺间质性改变、肺动脉高压,可见早期诊断及及时干预对预防永久性严重并发症的重要性。1例患儿病程中曾出现血小板减少,应用人免疫球蛋白、甲强龙冲击及吗替麦考酚酯等治疗,效果欠佳,给与环孢素胶囊,血小板终升至正常,该患者长期服用强的松,控制皮肤、肌肉、关节症状效果显著,但患儿病程中生长缓慢,并出现青春期延迟,16岁时尚无男性第二性征发育,戈那瑞林激发试验结果示该患儿垂体促性腺激素

反应正常,考虑可能是长期服用糖皮质激素所致,但尚需进一步探讨。

综上所述,儿童MCTD比较少见,常累及多个系统,多数儿童表现为雷诺现象,并以此起病,但也有儿童表现为发热、关节疼痛、皮疹、口腔溃疡、腮腺炎、眼疾等,应注重自身抗体及关节、心脏、胸部影像学的检查,及时发现MCTD的可能。早期发现、及时治疗、规律复诊、合理用药对控制疾病进展,预防严重并发症,改善预后非常关键。

本研究样本量少,随访时间短。更多病例的观察以及长期的随访有助于提供更多儿童MCTD的临床数据。

参考文献

- [1]Sharp GC,Irvin WS,Tan EM,et al.Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an Extractable Nuclear Antigen (ENA) [J]. Am J Med, 1972, 52: 148–159.
- [2]Berard RA,Laxer RM.Pediatric mixed connective tissue disease[J].Curr Rheumatol Rep, 2016, 18 (5): 28.
- [3]Batu ED,Günlalp A, ahin S,et al.Pediatric mixed connective tissue disease versus other overlap syndromes: a retrospective multicenter cohort study[J]. Rheumatol Int, 2023, 43 (8): 1485–1495.
- [4]唐雪梅,李秋,王墨.儿童混合性结缔组织病15例临床分析[J].重庆医学, 2003, 32 (4): 435–436.
- [5]Tanaka Y,Kuwana M,Fujii T,et al.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[J].Mod Rheumatol, 2021, 31 (1): 29–33.
- [6]戴静雯,卢燕鸣.儿童混合性结缔组织病诊治进展[J].国际儿科学杂志, 2024, 7 (51): 476–480.
- [7]Smolen JS,Steiner G.Mixed connective tissue disease: to be or not to be?[J]. Arthritis Rheum, 1998, 41: 768–777.
- [8]Aringer M,Steiner G,Smolen JS.Does mixed connective tissue disease exist? Yes[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2005, 31: 411–420.
- [9]Ciang NC,Pereira N,Isenberg DA.Mixed connective tissue disease—enigma variations? [J].Rheumatology (Oxford), 2017, 56 (3): 326–333.
- [10]Flam ST,Gunnarsson R,Garen T,et al.The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases[J].Rheumatology (Oxford), 2015, 54: 528–535.
- [11]Swart JF,Wulffraat NM.Diagnostic workup for mixed connective tissue disease in childhood[J].Isr Med Assoc J, 2008, 10: 650–652.
- [12]Tani C,Carli L,Vagnani S,et al.The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease[J].J Autoimmun, 2014, 48: 46–49.
- [13]Petty R,Laxer R,Lindsey C,et al.Textbook of Pediatric Rheumatology[J]. Philadelphia: Elsevier, 2016.
- [14]全美盛,潘慧,宋红梅,等.儿童混合性结缔组织病9例临床分析[J].临床儿科杂志, 2012, 30 (3): 247–250.
- [15]Arthur Felix,Lindsay Osei,Fredérique Delion,et al. Longitudinal follow-up of mixed connective tissue disease and overlapping autoimmune diseases of childhood onset in the Afro-descendant population of the French West Indies[J]. Pediatric Rheumatology, 2024, 22: 13.
- [16]Rahmouni S,Maataallah K,Ferjani H,et al.Mixed connective tissue disease: not always an obvious diagnosis[J].Clin Case Rep, 2020, 8 (10): 1979–1783.
- [17]Sureyya Burcu G,Doria AS,Tse S.Imaging findings of mixed connective tissue disease in children and adolescents: a case series[J].Jpn J Radiol, 2019, 37 (5): 371–379.
- [18]莫颖倩,严青,叶霜,等.未分化结缔组织病和混合型结缔组织病的诊疗规范[J].中华内科杂志, 2022, 61 (10): 1119–1127.
- [19]Pinheiro FO,Madureira P,Rato MS,et al.Mixed connective tissue disease and severe renal disease—an apparent misconception?[J].Reumatologia, 2022, 60 (5): 361–362.
- [20]Santacruz JC,Mantilla MJ,Rodriguez-Salas G,et al. Interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: an advanced search[J].Cureus, 2023, 15 (3): e36204.
- [21]Miller C,White S,L'ecuyer T,et al.Orthotopic heart transplant in a pediatric patient with mixed connective tissue disease[J].Pediatr Transplant, 2022, 26 (1): e14144.

(收稿日期: 2025-04-06)

(校对编辑: 韩敏求)

(排版编辑: 刘淮嘉)