

JUVENIL MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE (JMCTD)

SYKDOMSINFORMASJON OG FAGLIGE ANBEFALINGER FOR UTREDNING OG BEHANDLING

FORORD

Dokumentet er publisert første gang mars 2022

Forfattergruppen består av

- Siri Opsahl Hetlevik (NAKBUR, OUS)
- Ellen Nordal (Universitetssykehuset i Nord-Norge)
- Carina Gøttestam Skorpen (Ålesund sjukehus)
- Helga Sanner (NAKBUR, OUS)

BAKGRUNN

- Autoimmun sykdom av ukjent årsak
- Kan debutere hele livet, 7-23% av alle tilfeller debuterer i barnealder^{1,2}
- Sjelden sykdom, årlig insidens 0,8-5 per million barn³⁻⁷, ukjent prevalens

KLINISKE MANIFESTASJONER:

- Sykdommen er karakterisert av funn av antistoffet anti-U1 RNP, Raynauds fenomener, puffy hands og overlappende symptomer og funn fra bindevevssykdommene systemisk lupus erythematosus (SLE), dermatomyositt og systemisk sklerose.
- De vanligste kliniske manifestasjonene ved JMCTD i tillegg til Raynaud er artritt, puffy hands og lungeaffeksjon etterfulgt av cytopenier, utslett og myositt⁸.
- SLE- og myositt-manifestasjonene er vanligst tidlig i sykdomsforløpet, mens de mer fibrotiske systemisk sklerose-lignende manifestasjonene kan tilkomme over tid⁸.

RAYNAUDS FENOMENER OG PUFFY HANDS

- Raynaud forekommer hos 94-100% av JMCTD-pasienter, typisk i fingre, tær, av og til ører og nese. og er ofte et debutsymptom^{2,8-10}
- Anfallet er oftest 3-fasisk med en initial iskemisk fase med blek eller cyanotisk hud etterfulgt av en hyperemisk fase med rødhet pga rask retur av blod til huden.
- Ved kapillarskopi ligner forandringene ved MCTD mer på forandringer som ses ved systemisk sklerose enn ved SLE¹¹
- Puffy hands er ikke et godt definert begrep, men beskriver en diffus hevelse i hendene som ikke skyldes artritt og hvor huden ikke er tydelig stram og fortykket som ved sklerodaktyli

ARTRITTER

- Sammen med Raynaud er artritt det vanligste funnet tidlig i sykdomsutviklingen hos barn med MCTD og 78-97% av alle JMCTD-pasientene har artritt^{2,9,10,12}
- Artrittene kan være erosive og ligne funn som ved juvenil idiopatisk artritt (JIA) og revmatoid artritt (RA)^{12,13}

MYOSITT

- Er relativt hyppig ved JMCTD og forekommer hos 25-68% av pasientene^{2 8 9}
- Myositten er ofte mild, monofasisk og responderer vanligvis godt på steroider^{14 15}

HUD

- Mange ulike typer utslett og hudaffeksjon kan ses ved JMCTD, og kan ligne utslett som ved juvenil dermatomyositt (JDM) og malart utslett som ved SLE
- Hudsklerose forekommer som oftest i form av sklerodaktyli, som finnes hos rundt 1/3 av pasientene

LUNGEAFFEKSJON

- Interstitiell lungesykdom (ILD) er en av de mest alvorlige komplikasjonene ved bindevevssykdommer
- Norske studier viser at rundt 25% av JMCTD-pasientene har ILD, men som regel i mild form. Det er også indikasjoner på at progresjonen av ILD ofte er beskjedent ved JMCTD^{16 17}, men man skal være oppmerksom på at ILD er en av de viktigste årsakene til morbiditet og mortalitet ved MCTD¹⁸
- Redusert ventilasjon med vital kapasitet (VC) <80% av forventet verdi og redusert gassdiffusjon med DLCO <70% av forventet verdi er ledd i Kasukawa-kriteriene for MCTD diagnosen. Årsaker kan være restriktiv lungesykdom, pulmonal hypertensjon, tromboembolisk sykdom, mikrovaskulær sykdom eller ha andre årsaker^{19 20}
- Pleuritt forekommer hos 10-12% av JMCTD pasienter

PULMONAL HYPERTENSJON (PH)

- PH er en fryktet komplikasjon ved bindevevssykdommer
- PH ved bindevevssykdommer er som regel enten isolert pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) eller PH sekundært til ILD²¹
- PH er sjelden ved JMCTD; prevalensen i en norsk studie var 3,4%⁸

HJERTEAFFEKSJON

- Perikarditt er beskrevet hos 16-30%^{1 2 9}
- Øvrig hjerteaffeksjon ved MCTD er ofte subklinisk
- Pasienter med JMCTD har økt prematur aterosklerose og redusert venstre- og høyre ventrikkelfunksjon sammenlignet med friske kontroller^{22 23}

GI-AFFEKSJON

- Øsofagusdysmotilitet er funnet hos 37% av norske JMCTD-pasienter og gir symptomer i form av svelgvansker og reflux

CYTOPENIER

- Trombocytopeni er beskrevet hos 6-19% av JMCTD-pasienter, og leukopeni er hyppig forekommende, rapportert hos 36-64%^{2 9 10}

NYREAFFEKSJON

- Nyreaffeksjon er sjelden ved JMCTD (0-6%), som oftest subklinisk og har ofte god prognose^{2 8}

NEVROLOGISKE MANIFESTASJONER

- Perifere neurologiske manifestasjoner som trigeminus-nevropati og sensorinevralt hørseltap er beskrevet ved MCTD²⁴⁻²⁶
- Sentralneurologiske manifestasjoner er sjeldnere enn ved SLE, men transvers myelitt er beskrevet^{27 28}

KLASSIFIKASJONSKRITERIER

- Per i dag finnes det ingen internasjonal konsensus på klassifikasjons- eller diagnostiske kriterier. De mest brukte kriteriene ved juvenil MCTD er Kasukawa-kriteriene, men også Alarcon-Segovia og Villareal kriteriene er brukt og kan være nyttige²⁹.
- Felles for klassifikasjonskriteriene er at påvisning av anti-RNP er et obligat kriterium.

Tabell 1. Kasukawa og Alarcon-Segovia/Villareal kriterier for klassifikasjon av MCTD²⁹

| Preliminære diagnostiske kriterier for klassifikasjon av MCTD. Reji Kasukawa et al | Klassifikasjon og diagnostiske kriterier for MCTD. Alarcon-Segovia og Villareal |
|--|---|
| I. Vanlige symptomer <ul style="list-style-type: none"> a. Raynauds fenomener b. Hovne hender/fingre II. Anti-RNP (obligatorisk) III. Blandede funn <ul style="list-style-type: none"> a. SLE-lignende funn <ul style="list-style-type: none"> i. Polyartritt ii. Lymfadenopati iii. Ansiktserytem iv. Perikarditt eller pleuritt v. Leukocytopeni or trombocytopeni b. Systemisk sklerose-lignende funn <ul style="list-style-type: none"> i. Sklerodaktyli ii. Pulmonal fibrose, restriktiv lungesykdom eller redusert diffusjonskapasitet* iii. Øsofagusdysmotilitet- eller dilatasjon c. Polymyositt-lignende funn <ul style="list-style-type: none"> i. Muskelsvakhet ii. Forhøyede muskelenzymer (CPK) iii. Myogent mønster ved EMG | I. Serologisk kriterium: positiv anti-RNP II. Kliniske kriterier ≥ 3 <ul style="list-style-type: none"> a. Ødem i hender b. Synovitt c. Myositt (biopsi eller laboratorie-verifisert) d. Raynauds fenomener e. Akrosklerose (med eller uten skleroderma) |
| <u>Diagnose:</u> ≥1 vanlig symptom og Anti-RNP positiv og ≥1 funn fra minst to sykdomskategorier a-b-c | <u>Diagnose:</u> Positiv anti-RNP og ≥3 kliniske kriterier Kombinasjonen ødem i hender, Raynaud og akrosklerose krever ett til kriterium |

*DLCO < 70% and/or VC <80% of expected value

UTREDNING OG DIAGNOSTIKK

Hvis JMCTD er en aktuell diagnose, vurder følgende undersøkelser:

KLINISK UNDERSØKELSE

- Generell organstatus, temperatur, blodtrykk, høyde, vekt og leddstatus
- Standardisert krafttest, i regi av fysioterapeut (for eksempel manuell muskeltest, MMT8) og 6 min gangtest

BLODPRØVER

- Hematologi, SR og CRP, nyre- og leverfunksjon, muskelenzymer (CK, LD, ASAT, ALAT)
- TSH, FtT4, elektrolytter, vitamin D, CMV, EBV, parvovirusserologi (differensialdiagnostisk)
- Immunologi: ANA med undergrupper, anti-dsDNA, Reumatoid faktor, kvantitering av immunglobuliner og komplementfaktorer C3 og C4, ANCA, kardiolin antistoff, lupus antikoagulant Myosittspesifikke antistoff, systemisk sklerosespesifikke antistoff

URINPRØVE

- Urin stix ved hver kontroll
- Kvantitering av protein/kreatinin-ratio
- Ved funn på urin stix: Mikroskopi med tanke på nefrittisk sediment

BILLEDDIAGNOSTIKK

- Røntgen thorax
- Vurder CT thorax som en baseline undersøkelse hos de fleste pasientene. Tas av alle som har symptomer med tungpust eller patologiske spirometriverdier/DLCO
- Ultralyd av ledd mhp artritt avhengig av symptomer
- MR lår ved mistanke om myositt
- Røntgen øsofagus ved svelgvansker og/eller reflukssymptomer

EKG

- Av alle ved baseline

EKKOKARDIOGRAFI

- Som screening mtp PAH
- På indikasjon (økende tungpust, fallende DLCO), og vurderes som årlig screening

LUNGEFUNKSJONSPRØVER

- Spirometri og gassdiffusjon ved baseline og som årlig screening

KAPILLAROSKOPI

- Man kan ofte se forandringer som ved systemisk sklerose
- Gjøres i utredning og eventuelt som oppfølging med tanke på fortsatt sykdomsaktivitet



Kapillaroskopi av en pasient med MCTD som demonstrerer mild patologi med uryddig arkitektur og enkelte forstørrede kapillærer.

VEVSPRØVER

- Nyrebiopsi ved mistanke om nefritt
- Muskelbiopsi ved tegn til myositt
- Hudbiopsi hvis aktuelt

MÅL FOR SYKDOMSAKTIVITET, RESPONS OG REMISJON

- Det finnes ikke validerte mål for sykdomsaktivitet, sykdomsskade og remisjon ved MCTD
- I praktisk klinisk hverdag kan man bruke leddtelling, Rodnan skin score, PGA (legens globale vurdering av sykdommens alvorlighetsgrad på visuell analog skala (VAS)), og pasientens egenvurdering på VAS-skala
- Behandlingsmål bør settes sammen pasienten og foresatte og tilpasses hver enkelt pasient

BEHANDLING

Per dags dato finnes det ingen gode studier vedrørende behandling ved MCTD – hverken randomiserte studier, større observasjonsstudier eller konsensus anbefalinger, og behandlingen må målrettes mot kliniske manifestasjoner, og baseres på kunnskap og erfaring på behandling av andre bindevevssykdommer og artrittsykdommer.

GENERELT

- Tverrfaglig tilnærming basert på et bredt samarbeid
- Spesialist i pediatri eller revmatologi på et større sykehus med erfaring med bindevevssykdommer bør styre behandlingen i samarbeid med andre aktuelle legespesialister (hudlege, kardiolog, lungelege, nefrolog, nevrolog og fastlege) og sykepleier
- Ergoterapeut, sosionom og fysioterapeut spiller en viktig rolle
 - Det er utarbeidet faglige anbefalinger for [fysioterapi](#) og [ergoterapi](#) ved JMCTD, disse ligger på NAKBURs hjemmesider
- Med tanke på sykdommens sjeldenhet, potensielle alvorlighetsgrad og kroniske karakter bør lokal ansvarsgruppe etableres med kontakt med skole og helsesykepleier

- Når det gjelder ILD er det vanskelig å vurdere hvem som trenger behandling, da komplikasjonen ofte er mild ved MCTD, men likevel er en viktig årsak til morbiditet og død i livsløpsperspektiv.^{16 18}

VAKSINASJON:

- Det anbefales [vaksinasjon på samme måte som hos barn med SLE](#)

RAYNAUD OG DIGITALE SÅR

- Varmehjelpemidler og opplæring i samarbeid med ergoterapeut, unngå utløsende faktorer
- Kalsiumantagonister har dokumentert effekt ved uttalte plager i flere RCTer ved bindevevssykdom³⁰
- Fosfodiesterase 5-hemmer (Sildenafil) kan vurderes, erfaringen på barn er begrenset til behandling av pulmonal hypertensjon. Anbefalt dose til barn er 10 mg 3 ganger daglig ved vekt ≤20 kg og 20 mg 3 ganger daglig ved vekt >20 kg.
- Intravenøse prostanoider (Iloprost) har dokumentert effekt på iskemiske sår, og har vært brukt hos barn. En retrospektiv studie rapporterer god effekt og sikkerhet og lite bivirkninger hos 15 barn med digitale sår³¹
- Iloprost infusjon: 2 ng/kg/min over 6 timer i 5 dager, gjentas hver 6.-12. uke. For å kartlegge individuell toleranse, start med infusjonshastighet 0,5 ng/kg/min
- Bosentan kan vurderes ved refraktære digitale sår (2 mg/kg morgen og kveld, basert på doseringsanbefaling ved PAH)

HUDAFFEKSJON

- Bør behandles i samarbeid med hudlege
- I tillegg til systemisk behandling (se under) er topikal behandling aktuelt

AKTUELLE MEDIKAMENTER TIL BARN MED JMCTD

STEROIDER

- Er ofte nødvendig, spesielt i behandlingen av myositt, artritt, ILD, trombocytopeni og serositter (pleuritt/perikarditt)
- Laveste effektive dose og raskest mulig nedtrapping tilstrebes for å minimalisere bivirkninger hos barn og ungdom mhp vekst og overvekt
 - Høydose: Metylprednisolon 15-30 mg/kg i 3 dager etterfulgt av prednisolon 0,5-2 mg/kg/dag, max 60 mg/dag⁵²
 - Medium dose: Prednisolon 0,3-0,5 mg/dag
 - Lavdose: Prednisolon 0,1-0,2 mg/dag

HYDROKSYKLOROKIN

- Brukes ofte som immunmodulerende behandling hos MCTD-pasienter, men det finnes ingen dokumentasjon for effekt på MCTD
- Er imidlertid godt dokumentert behandling ved JSLE/SLE, og kan ha effekt på SLE-lignende symptomer som artritt, hudutslett og serositter^{32 33}
- Vanlig dose er 4-5 mg/kg/dag,
- Det anbefales øyelegeundersøkelse som screening ved oppstart, og årlig etter 5 års bruk^{34 35}

NSAIDS

- Kan brukes ved artralgi og lette artritter, og er ofte førstevalg ved behandling av lett til moderat pleuritt og perikarditt³⁶

METOTREKSAT

- Metotreksat er ofte førstevalg som steroidsparende medikament ved artritter og myositt, og brukes også ved hudaffeksjon ved MCTD i likhet med ved JIA, JDM og JSLE^{37 38}
- Anbefalt dose er 10-15 mg/m²/uke³⁹

AZATIOPRIN

- Azatioprin er aktuelt ved serositter, hudaffeksjon og som vedlikeholdsbehandling ved myositt og ILD⁴⁰
- Vanlig dose er 1-3 mg/kg/dag, maks 150 mg/dag⁴¹
- TPMT genotyping vurderes ved oppstart, mangel på TPMT gir økt fare for myelosuppressiv effekt
- 6-TGN anbefales målt for monitorering av dose

MYKOFENOLAT MOFETIL

- Det foreligger begrenset erfaring med medikamentet hos barn, men det brukes ved behandling av nefritt ved JSLE og av juvenil dermatomyositt
- Mykofenolat mofetil er et aktuelt medikament ved progredierende ILD, basert på at medikamentet har dokumentert effekt på behandling av ILD ved systemisk sklerose^{42 43 44}
 - Standard dosering er 1200 mg/m²/dag fordelt på 2 doser, max 2 g/daglig
 - Dosering kan evt vurderes ved hjelp av serumkonsentrasjonsmåling av mykofenolat-AUC

CYCLOFOSFAMID

- Ved JMCTD brukes medikamentet først og fremst ved alvorlig ILD⁴⁵

BELIMUMAB

- Belimumab kan være aktuelt ved alvorlig hudaffeksjon og eventuelt ved behandlingsresistente artritter. Det er lite erfaring med bruk av medikamentet ved MCTD, men effekt og sikkerhet er dokumentert hos barn med SLE⁴⁶
- Anbefalt dose 10 mg/kg som intravenøs infusjon på dag 0, 14 og 28 og deretter med 4 ukers intervaller

RITUXIMAB

- Ved MCTD brukes rituximab først og fremst ved ILD, myositt og behandlingsresistent trombocytopeni, og kan være aktuelt ved behandlingsresistente artritter. Det er beskrevet bruk og sikkerhet ved JSLE og andre immunologiske tilstander hos barn^{47 48 49 50}
- Vanlig dosering er 750 mg/m², Maks 1 g. 2 doser med 2 ukers mellomrom som induksjonsbehandling, videre vurderes vedlikeholdsbehandling hver 6. mnd

IVIG

- Det foreligger enkeltrapporter om effekt av IVIG-behandling ved MCTD med hudaffeksjon og affeksjon av nervesystemet^{25 28 51}
- IVIG er veletablert behandling ved Kawasaki sykdom, multiorgan inflammatory syndrome in children (MIS-C) og trombocytopeni ved SLE⁵²

ANNEN BIOLOGISK BEHANDLING

- Det er motstridende rapporter om bruk av anti-TNF ved MCTD, og de første publikasjonene viste alvorlige bivirkninger med utløsning av SLE-lignende sykdomsbilde. Anses som eksperimentell behandling

FORLØP, PROGNOSE OG OPPFØLGING

- De inflammatoriske SLE- og myosittlignende manifestasjonene er vanligst tidlig i sykdomsforløpet, mens de mer fibrotiske systemisk skleroselignende manifestasjonene tilkommer over tid.
- Ifølge norske data hadde så mange som 67% vedvarende aktiv sykdom etter 16 år, mens kun 16% var i remisjon uten medikamenter. Sykdommen må således anses som kronisk og med behov for langvarig oppfølging.
- Organskade ble funnet hos nesten 2/3 av pasientene, oftest i form av ILD eller leddskade⁸.
- Det er vanskelig å si mye om mortaliteten ved sykdommen, ettersom studier gjort på JMCTD er få og forholdsvis små. Av 59 norske pasienter med diagnosen, var 3 døde etter median 16 års oppfølging. Standard mortalitetsratio var ikke forhøyet sammenlignet med den generelle befolkningen.
- Dødsårsakene var pneumokokkmeningitt, lungekarsinomatose og lungeembolier i kombinasjon med PAH⁸.
- Barn med JMCTD bør følges ved universitetssykehus med erfaring med sykdommen.
- Initialt hyppige kontroller hos barnerevmatolog frem til pasienten oppfattes som velbehandlet eller i remisjon.
- Årlige kontroller bør gjennomføres med tanke på utvikling av ILD og PAH, med lungefunksjonstester, 6 min gangtest, og ekkokardiografi.
- Årlig øyelegekontroll ved langvarig bruk av hydroksyklorokin.

1. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, *et al.* Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis and rheumatism* 1999;42(5):899-909. doi: 10.1002/1529-0131(199905)42:5<899::aid-anr8>3.0.co;2-I
2. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, *et al.* Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2005;31(3):483-96, vii. doi: 10.1016/j.rdc.2005.04.002
3. Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK, *et al.* Incidence of systemic connective tissue diseases in children: a nationwide prospective study in Finland. *The Journal of rheumatology* 1994;21(11):2143-6.
4. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. *The Journal of rheumatology* 1996;23(11):1968-74.
5. Symmons DP, Jones M, Osborne J, *et al.* Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *The Journal of rheumatology* 1996;23(11):1975-80.
6. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *The Journal of rheumatology* 1996;23(11):1981-7.

7. Huemer C, Huemer M, Dorner T, *et al.* Incidence of pediatric rheumatic diseases in a regional population in Austria. *The Journal of rheumatology* 2001;28(9):2116-9.
8. Hetlevik SO, Flato B, Rygg M, *et al.* Long-term outcome in juvenile-onset mixed connective tissue disease: a nationwide Norwegian study. *Ann Rheum Dis* 2016 doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209522
9. Kotajima L, Aotsuka S, Sumiya M, *et al.* Clinical features of patients with juvenile onset mixed connective tissue disease: analysis of data collected in a nationwide collaborative study in Japan. *The Journal of rheumatology* 1996;23(6):1088-94.
10. Michels H. Course of mixed connective tissue disease in children. *Annals of medicine* 1997;29(5):359-64.
11. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, *et al.* Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 1986;29(2):189-95.
12. Singsen BH, Bernstein BH, Kornreich HK, *et al.* Mixed connective tissue disease in childhood. A clinical and serologic survey. *The Journal of pediatrics* 1977;90(6):893-900.
13. Tiddens HA, van der Net JJ, de Graeff-Meeder ER, *et al.* Juvenile-onset mixed connective tissue disease: longitudinal follow-up. *The Journal of pediatrics* 1993;122(2):191-7.
14. Coppo P, Clauvel JP, Bengoufa D, *et al.* Inflammatory myositis associated with anti-U1-small nuclear ribonucleoprotein antibodies: a subset of myositis associated with a favourable outcome. *Rheumatology (Oxford, England)* 2002;41(9):1040-6.
15. Lundberg I, Nennesmo I, Hedfors E. A clinical, serological, and histopathological study of myositis patients with and without anti-RNP antibodies. *Seminars in arthritis and rheumatism* 1992;22(2):127-38.
16. Hetlevik SO, Flato B, Aalokken TM, *et al.* Pulmonary Manifestations and Progression of Lung Disease in Juvenile-onset Mixed Connective Tissue Disease. *The Journal of rheumatology* 2019;46(1):93-100. doi: 10.3899/jrheum.180019
17. Aalokken TM, Lilleby V, Soyseth V, *et al.* Chest abnormalities in juvenile-onset mixed connective tissue disease: assessment with high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 2009;50(4):430-6. doi: 10.1080/02841850902787677
18. Reiser S, Gunnarsson R, Mogens Aalokken T, *et al.* Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2017 doi: 10.1093/rheumatology/kex077
19. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal* 2005;26(5):948-68. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
20. Steen VD, Graham G, Conte C, *et al.* Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1992;35(7):765-70.
21. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62(25 Suppl):D34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
22. Skagen K, Hetlevik SO, Zamani M, *et al.* Preclinical Carotid Atherosclerosis in Patients With Juvenile-Onset Mixed Connective Tissue Disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2019;28(5):1295-301. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.027

23. Witczak BN, Hetlevik SO, Sanner H, *et al.* Effect on Cardiac Function of Longstanding Juvenile-onset Mixed Connective Tissue Disease: A Controlled Study. *The Journal of rheumatology* 2019;46(7):739-47. doi: 10.3899/jrheum.180526
24. Hajas A, Szodoray P, Barath S, *et al.* Sensorineural hearing loss in patients with mixed connective tissue disease: immunological markers and cytokine levels. *The Journal of rheumatology* 2009;36(9):1930-6. doi: 10.3899/jrheum.081314
25. Danve A, Zabad R, Erickson A. Intravenous Immunglobulin for Mixed Connective Tissue Disease Presenting With Bilateral Trigeminal Neuropathy. *American journal of therapeutics* 2017 doi: 10.1097/mjt.0000000000000553
26. Hojaili B, Barland P. Trigeminal neuralgia as the first manifestation of mixed connective tissue disorder. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2006;12(3):145-7. doi: 10.1097/01.rhu.0000222045.70861.a5
27. Nowicka-Sauer K, Czuszynska Z, Majkowicz M, *et al.* Neuropsychological assessment in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012;21(9):927-33. doi: 10.1177/0961203312441511
28. Bhinder S, Harbour K, Majithia V. Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease--a case report and a review of literature. *Clinical rheumatology* 2007;26(3):445-7. doi: 10.1007/s10067-005-0158-1
29. Kasukawa RS, G.C. Mixed Connective Tissue Disease and Anti-Nuclear Antibodies: Proceedings of the International Symposium on Mixed Connective Tissue Disease and Anti-Nuclear Antibodies, Tokyo, 29-30 August 1986: Excerpta Medica 1987.
30. Huisstede BM, Hoogvliet P, Paulis WD, *et al.* Effectiveness of interventions for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2011;92(7):1166-80. doi: 10.1016/j.apmr.2011.01.022
31. Zulian F, Corona F, Gerloni V, *et al.* Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatology* 2003;43(2):229-33. doi: 10.1093/rheumatology/keg480 %J Rheumatology
32. Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, *et al.* Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis care & research* 2015;67(10):1440-52. doi: 10.1002/acr.22591
33. Morgan TA, Watson L, McCann LJ, *et al.* Children and adolescents with SLE: not just little adults. *Lupus* 2013;22(12):1309-19. doi: 10.1177/0961203313502863
34. Thakral A, Klein-Gitelman MS. An Update on Treatment and Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology and therapy* 2016;3(2):209-19. doi: 10.1007/s40744-016-0044-0
35. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, *et al.* Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058
36. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. *Jama* 2015;314(14):1498-506. doi: 10.1001/jama.2015.12763
37. Beresford MW, Baildam EM. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis--1: non-biological therapy. *Archives of disease in childhood Education and practice edition* 2009;94(5):144-50. doi: 10.1136/adc.2008.144576

38. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus* 2014;23(3):225-35. doi: 10.1177/0961203313519159
39. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, *et al.* Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatric rheumatology online journal* 2018;16(1):46. doi: 10.1186/s12969-018-0255-8
40. Thorbinson C, Oni L, Smith E, *et al.* Pharmacological Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatric drugs* 2016;18(3):181-95. doi: 10.1007/s40272-016-0170-8
41. Groot N, de Graeff N, Avcin T, *et al.* European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1788-96. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
42. Groot N, de Graeff N, Marks SD, *et al.* European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(12):1965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898
43. Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, *et al.* Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(2):329-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209247
44. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, *et al.* Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2016;4(9):708-19. doi: 10.1016/s2213-2600(16)30152-7
45. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, *et al.* Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *The New England journal of medicine* 2006;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120
46. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, *et al.* Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(10):1340-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101
47. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, *et al.* B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clinical rheumatology* 2011;30(1):87-97. doi: 10.1007/s10067-010-1630-0
48. Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, *et al.* Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *The Journal of pediatrics* 2017;187:213-19.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.002
49. Jovancevic B, Lindholm C, Pullerits R. Anti B-cell therapy against refractory thrombocytopenia in SLE and MCTD patients: long-term follow-up and review of the literature. *Lupus* 2013;22(7):664-74. doi: 10.1177/0961203313485489
50. Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Current opinion in rheumatology* 2016;28(3):236-45. doi: 10.1097/bor.0000000000000270
51. Dourmishev LA, Guleva DV, Miteva LG. Intravenous immunoglobulins for treatment of connective tissue diseases in dermatology. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 2018;168(9-10):213-17. doi: 10.1007/s10354-017-0595-x
52. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, *et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089

53. Lee JY, Chang HK, Kim SK. Successful etanercept therapy for refractory sacroiliitis in a patient with ankylosing spondylitis and mixed connective tissue disease. *Yonsei medical journal* 2008;49(1):159-62. doi: 10.3349/ymj.2008.49.1.159