

## Laporan Kasus

### Mixed Connective Tissue Disease

Alpino M, Raveinal<sup>2</sup>

#### Abstrak

*Mixed Connective Tissue Disease* (MCTD) adalah penyakit yang gejala klinisnya tumpang tindih antara Lupus Eritematosus Sistemik (LES), Skleroderma, dan Polimiositis. Tidak ada obat khusus untuk MCTD. Rekomendasi untuk pengelolaan didasarkan pada perawatan konvensional untuk LES, polimiositis, RA dan skleroderma. Dilaporkan pasien wanita berusia 33 tahun, dirawat di Penyakit Dalam RSUP Dr M Djamil Padang dengan keluhan utama tangan dan kaki semakin kaku sejak 1 bulan yang lalu. Rambut rontok dan pada kulit terdapat Indurasi, skuama coklat kehitaman, hiperpigmentasi kedua tungkai dan wajah serta teleangiectasis. Laboratorium didapatkan albumin 1,8 mg/dl, ureum 60 mg/dl, kreatinin 1,3 mg/dl. Urinalisis: protein +++. Analisis cairan asites kesan transudat, rontgen thoraks dengan kesan fibrosis paru dan rontgen manus tampak kontraktur dari phalang media dan proximal. USG Ginjal kesan sesuai dengan gambaran akut di kedua ginjal. Pemeriksaan ANA Profil (RNP/Sm +, Sm +, Ro-52 Recombinant ++, Scl-70 +++, dsDNA +, Nucleosomes +, Ribosomal-P-Protein +++) , ANA IF Positif Titer 1>1000. Biopsi kulit kesan skleroderma. Pasien didiagnosis dengan MCTD & Nefritis Lupus. Pasien diterapi *methotrexate* (MTX), kortikosteroid, dihydropyridine-type calcium antagonist dan dorner, teknik rehabilitasi seperti *stretching* dan peningkatan gerak yang berpengaruh terhadap kesembuhan dari sklerosis sistemik.

**Kata kunci:** mixed connective tissue disease, nefritis lupus, methotrexate

#### Abstract

Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) is a disease whose clinical symptoms overlap between Systemic Lupus Erythematosus (LES), Scleroderma, and Polymyositis. There is no specific medication for MCTD. Recommendations for management are based on conventional treatments for LES, polymyositis, RA and scleroderma. It was reported a 33-year-old female patient that was treated at the Internal Medicine Hospital Dr. M. Djamil Padang with the main complaints of hands and feet getting stiffer since 1 month ago. Hair loss and on the skin are induration, blackish brown color, hyperpigmentation of both legs and face and teleangiectasis. Laboratory found albumin 1.8 mg / dl, urea 60 mg / dl, creatinine 1.3 mg / dl. Urinalysis: protein +++. Analysis of ascitic fluid suggests transudate, chest X-ray with the impression that pulmonary fibrosis and manuscript X-ray appear contractures from phalanges and proximal media. Kidney impression ultrasound corresponds to the acute picture in both kidneys. Examination of ANA Profile (RNP / Sm +, Sm +, Ro-52 Recombinant ++, Scl-70 +++, dsDNA +, Nucleosomes +, Ribosomal-P-Protein +++) , ANA IF Positive Titer 1> 1000. Skin biopsy of scleroderma. Patients were diagnosed with MCTD & Lupus Nephritis. Patients were treated with methotrexate (MTX), corticosteroids, dihydropyridine-type calcium antagonist and dorner, rehabilitation techniques such as stretching and increased motion that affected recovery from systemic sclerosis.

**Keywords:** mixed connective tissue disease, nephritis lupus methotrexat

**Affiliasi penulis:** 1. Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia. 2. Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

**Korespondensi:** Raveinal, Email:pibipd@yahoo.com Telp: 0751-37771

#### PENDAHULUAN

*Mixed Connective Tissue Disease* (MCTD) pertama kali digambarkan oleh Sharp pada tahun 1972, dimana Sharp melaporkan sebuah penyakit yang gejala klinisnya tumpang tindih antara Lupus

Eritematosus Sistemik (LES), skleroderma dan polimiositis.<sup>1</sup> Prevalensi MCTD sangat jarang yaitu 2,7% dibandingkan dengan 20,9% untuk LES, 5,7% untuk skleroderma dan 4,9% untuk polimiositis.<sup>2</sup>

Wanita lebih sering terkena dibandingkan laki-laki dengan rasio 16:1 dan dapat terjadi pada semua usia. Kejadian global yang tepat dari MCTD tidak diketahui, karena dalam beberapa kasus dapat didiagnosis sebagai gangguan jaringan ikat lain atau tumpang tindih.<sup>3</sup> Rasio perempuan laki-laki 3,3:1 dan usia rata-rata kondisi onset dewasa di diagnosis 37,9 / tahun. Insiden penyakit onset dewasa di Norwegia selama periode 1996-2005 adalah 2,1 per juta per tahun.<sup>4</sup>

Onset untuk MCTD mirip dengan penyakit jaringan ikat lain. Sebagian besar kasus berawal pada dekade kedua atau ketiga. MCTD biasanya terjadi sebagai penemuan tunggal. Tidak seperti LES, pengaruh paparan sinar matahari belum bisa dijelaskan pada pasien dengan MCTD. Demikian juga paparan obat belum dapat dikaitkan dengan kejadian awal MCTD, meskipun penemuan sementara antibodi anti-RNP telah dilaporkan diinisiasi pada pemberian terapi procainamide. Vinyl chloride dan silika adalah satu-satunya agen kimia yang selama ini telah dikaitkan dengan MCTD.<sup>5</sup>

Tahap awal dari MCTD tidak dapat dibedakan dengan penyakit jaringan ikat klasik lainnya. Pada awal perjalanan penyakit sebagian besar pasien mengeluh mudah capek, mialgia, arthralgia dan fenomena raynaud. Jika seorang pasien ditemukan memiliki tangan bengkak, jari bengkak, atau keduanya dan berkaitan dengan tingginya titer Antinuclear Antibodies (ANA), harus dicurigai adanya evolusi gambaran klinis yang tumpang tindih. Titer tinggi antibodi anti-RNP pada pasien dengan penyakit jaringan ikat difus merupakan prediktor kuat untuk evolusi menjadi MCTD, sehingga pentingnya antibodi anti-RNP sebagai penanda serologis untuk MCTD.<sup>6</sup>

Tatalaksana MCTD ditekankan pada dua titik, yaitu prognosis yang relatif baik dan respon yang sangat baik untuk kortikosteroid. Saat ini terdapat bukti tegas bahwa pasien dengan titer tinggi antibodi U1 RNP memiliki prevalensi rendah terjadinya penyakit

ginjal yang serius dan masalah-masalah neurologis yang mengancam nyawa.<sup>7</sup> Dalam pengertian ini, MCTD mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan LES. Namun, tidak semua pasien dengan MCTD memiliki prognosis menguntungkan dan kematian dapat terjadi karena hipertensi pulmonal.<sup>8</sup>

Obat khusus untuk MCTD tidak ada. Pengobatan yang rasional untuk MCTD masih kontroversial dengan tidak adanya uji klinis yang jelas. Rekomendasi untuk pengelolaan didasarkan pada perawatan konvensional untuk LES, polimiositis, RA dan skleroderma. Hipertensi pulmonal merupakan penyebab kematian utama dari MCTD dan pasien harus dievaluasi secara berkala untuk pengembangan komplikasi penyakit tersebut.<sup>9</sup> Diagnosa harus dicurigai pada pasien dengan peningkatan *dyspnea exertional*. Ekokardiografi dua dimensi dengan dopler adalah tes skrining yang paling berguna, dengan diagnosis pasti memerlukan kateterisasi jantung yang menunjukkan tekanan arteri pulmonalis lebih besar dari 25 mmHg saat istirahat. Pengobatan Hipertensi pulmonal dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas.<sup>10</sup>

## KASUS

Seorang pasien wanita berusia 33 tahun, dirawat di Bagian Penyakit Dalam RSUP dr.M.Djamil Padang dengan keluhan utama tangan dan kaki semakin kaku sejak 1 bulan yang lalu. Pasien tidak dapat meluruskan jari tangan dan kaki karena kaku dan nyeri sejak 15 tahun yang lalu. Pasien juga mengeluhkan rambut rontok dan perut membuncit. Pasien kemudian dirawat di bangsal bagian penyakit dalam RSUP dr M. Djamil Padang. Pada kulit terdapat indurasi, skuama coklat kehitaman, hiperpigmentasi pada kedua tungkai dan wajah dan teleangiectasis.

Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan hemoglobin 11,2 gr/dl, hematokrit 34%, leukosit 5.500/mm<sup>3</sup>, trombosit 192.000/mm<sup>3</sup>, albumin 1,8 mg/dl, ureum 60 mg/dl dan kreatinin 1,3 mg/dl, Pemeriksaan urinalisis: protein +++. Analisa cairan asites dengan kesan transudate. Rontgen thoraks kesan kardiomegali dan fibrosis paru, rontgen manus

tampak kontraktur dari phalang media dan proximal. USG Ginjal dengan kesan sesuai dengan gambaran akut di kedua ginjal.

Pemeriksaan ANA Profil (RNP/Sm +, Sm +, Ro-52 Recombinant ++, Scl-70 +++, dsDNA +, Nucleosomes +, Ribosomal-P-Protein +++) , ANA IF Positif Titer 1>1000. Biopsi kulit kesan scleroderma. Pada ekokardiografi didapatkan kesan *cardiomyopathy*. Pasien didiagnosis dengan MCTD & Nefritis Lupus.

Pasien ini diterapi dengan methotrexate (MTX), kortikosteroid, dihydropyridine-type calcium antagonist dan dorner sebagai farmakoterapi serta teknik rehabilitasi seperti *stretching* dan peningkatan gerak yang berpengaruh terhadap kesembuhan dari sklerosis sistemik.

## PEMBAHASAN

Telah dirawat pasien perempuan usia 33 tahun dengan diagnosis akhir *Mixed Connective Tissue Disease* (MCTD) yang ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.<sup>6</sup> Gejala klinis tahap awal penyakit ini yaitu adanya edema tangan, artritis, fenomena Raynaud, penyakit otot inflamasi, dan sclerodactily. Ada empat kriteria diagnostik yang telah digunakan untuk menentukan pasien MCTD. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa dua kriteria, kriteria Alarcon-Segovia dan Kriteria Kahn, memiliki sensitivitas dan spesifisitas terbaik (62,5% dan 86,2%).<sup>11</sup>

Anamnesis didapatkan keluhan bengkak pada tangan dan kaki yang diikuti dengan penebalan kulit di kedua tungkai, lalu kekakuan dan kadang disertai nyeri. Pemeriksaan fisik didapatkan adanya sclerodaktily, indurasi, arthralgia, nail fold dan *salt and pepper apperance*.<sup>12</sup> MCTD merupakan suatu penyakit yang tergabung didalamnya seperti skleroderma dan LES. Hal tersebut didukung oleh hasil pemeriksaan penunjang yaitu hasil biopsi kulit yang sesuai dengan gambaran skleroderma dan adanya antibodi anti nuclear spesifik, terutama anti sklero-70 (anti SCL-70).<sup>13</sup>

Diagnosis sklerosis sistemik ditegakkan bila didapatkan 1 kriteria mayor atau 2 atau lebih kriteria minor.<sup>6</sup> Pada pasien ini didapatkan kriteria mayor yaitu

skleroderma proksimal. Pemeriksaan dsDNA dengan hasil positif, Ribosom-P-Protein (RIB) juga mendukung suatu LES. Pemeriksaan ANA IF dengan hasil positif, didapatkan kesan MCTD dan LES.<sup>14</sup>

Pada kasus ini jika dilihat dari jenis kelamin dan usia pasien termasuk pada kelompok yang beresiko menderita sklerosis sistemik karena penyakit ini lebih sering menyerang usia 30-50 tahun dan dengan prevalensi terbanyak perempuan 16 kali lebih beresiko daripada laki-laki. Gejala klasik dari MCTD adalah fenomena raynaud, *sclerodactily*, atralgia, mialgia dan hipertensi pulmonal.<sup>6</sup>

Penatalaksanaan pasien MCTD telah direkomendasikan seperti halnya penatalaksanaan pasien sklerosis sistemik dan LES dimana dilakukan secara non farmakologik dan farmakologik. Dibutuhkan edukasi tentang penyakit pada pasien dan keluarga, tentang pentingnya perlindungan kulit untuk mengurangi gejala dari fenomena raynaud, pengaturan pola makan, menghindari makan makanan yang merangsang lambung, alkohol dan rokok serta mengurangi stres. Selain edukasi, teknik rehabilitasi seperti *stretching* dan peningkatan gerak yang berpengaruh terhadap kesembuhan dari sklerosis sistemik.<sup>5</sup>

Terapi farmakologi yang diberikan pada kasus ini yaitu methotrexate (MTX) 1x10 mg perminggu, kortikosteroid 16 mg – 16 mg – 8 mg, dihydropyridine-type calcium antagonist 1x500 mg dan dorner 2x20 mg.<sup>5</sup> Pemberian MTX pada MCTD masih menjadi perdebatan namun beberapa penelitian menunjukkan perbaikan sklerosis sistemik dan tidak terdapat peningkatan resiko terjadinya efek samping. Sedangkan pemberian kortikosteroid pada MCTD merupakan pilihan yang sering digunakan. Pemberian steroid dosis rendah juga berguna untuk artritis dan miositis. Didukung oleh penelitian lain yang menunjukkan adanya perbaikan histopatologi. Dihydropyridine-type calcium antagonist terbukti mengurangi dan mencegah terjadinya iskemik pada jaringan.<sup>15</sup>

Nefritis Lupus merupakan perjalanan penyakit LES. Pada kasus ini didapatkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang.<sup>16</sup>

Anamnesis didapatkan keluhan perut semakin membuncit sejak satu bulan lalu, disertai sembab di ekstremitas. Adanya peningkatan tekanan darah hingga 150/90 mmHg. Pada pemeriksaan fisik ditemukan asites dan edema. Laboratorium dengan hipoalbuminemia, proteinuria dan Esbach 8,25 g/24 jam. Hasil USG ginjal dengan kesan adanya tanda akut di kedua ginjal dengan kesan ginjal membesar.<sup>17</sup>

Penatalaksanaan nefritis diberikan ACE inhibitor untuk mencegah krisis renal. Keterlibatan ginjal dijumpai 40-75% yang terjadi setelah 5 tahun menderita SLE. Rasio wanita : pria dengan kelainan ini adalah 10:1 dengan puncak insiden 20-30 tahun. Gejala atau tanda keterlibatan renal tidak tampak sebelum terjadi kegagalan ginjal. Pemeriksaan protein urin >500 mg/24 jam atau protein urin positif 3 semi kuantitatif, adanya granuler, hemoglobin, tubuler, eritrosit atau gabungan dengan piuria tanpa adanya bukti infeksi serta peningkatan serum kreatinin menunjukkan keterlibatan ginjal.<sup>18</sup>

Angka harapan hidup 5 tahun penderita MCTD adalah sekitar 68%. Harapan hidup akan semakin pendek dengan luasnya kelainan kulit dan banyaknya keterlibatan organ viseral. Pada kasus ini harapan hidup lebih buruk karena telah melibatkan organ ginjal.<sup>19</sup> Pada MCTD kematian biasanya terjadi karena kelainan paru, jantung atau ginjal. Rekomendasi untuk pengelolaan didasarkan pada perawatan konvensional untuk LES, polimiositis, RA, dan skleroderma. Hipertensi pulmonal merupakan penyebab utama kematian MCTD dan pasien harus dievaluasi secara berkala untuk pengembangan komplikasi ini.<sup>20</sup>

## SIMPULAN

Prognosis pada pasien ini buruk karena telah melibatkan organ ginjal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gary F, Ralph B, Sherine E, Gabriel, Iain B, James O, Harris. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Pennsylvania.;2012.p.1579-96.
2. Gaubitz M. *Epidemiology of connective tissue disorders*. Rheumatology. Oxford. 2006.45:iii3-iii4

3. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease. *A national Ann Rheum Dis*. 2011;70(6): 1047-51.
4. Patompong U, Cynthia S, Vaidehi R, Floranne C, Kevin G, Eric L. *Epidemiologi of mixed connective tissue disease 1985-2014: a population based study*. HHS Public Access. 2016;4:1-16.
5. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V. *Mixed connective tissue disease*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;1:95-111.
6. Alarcon-Segovia D, Villareal M: *Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease*. In: Kasukawa R, Sharp G, editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*, Amsterdam: Elsevier; 1987. 65:378.
7. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Zöld E, Laczik R, *et al*. *Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease*. *J. Rheumatol*. 2013;7:1134-42.
8. Kelkar A, Shah A, Yong S, Ahmed Z. *An unusual association between hemophagocytic lymphohistiocytosis, mixed connective tissue disease, and autoimmune hemolytic anemia*. *Medicine*. 2017;2:1-5..
9. Zhang L, Visscher D, Rihal C. *Pulmonary veno-occlusive diseases as a primary cause of pulmonary hypertension in a patient with mixed connective tissue disease*. *Rheumatol Int*. 2007;12:1163-5.
10. Escolà-Vergé L, Pinal-Fernandez I, Fernandez-Codina A, Callejas-Moraga EL, Espinosa J, Marin A, *et al*. *Mixed Connective Tissue Disease and Epitope Spreading: An Historical Cohort Study*. *J Clin Rheumatol*. 2017;3:155-159
11. Racanelli V, Prete M, Musaraj G, Dammacco F, Perosa F. *Autoantibodies to intracellular antigens: generation and pathogenetic role*. *Autoimmun Rev*. 2011;8:503-8.
12. Soltesz P, Bereczki D, Szodoray P, Magyar T, Henrietta D, Csipo I. *Endothelial cell markers reflecting endothelial cell dysfunction in patients with mixed connective tissue disease*. *Arthritis Research Therapy*. 2010;1:1-11.

13. Hao Y, Feng L, Yongliang T, Cheng Y, Jiachun F. Management of multiple neurological complications in mixed connective tissue disease. *Medicine*. 2018(2):1-4.
14. Oh Yoon, Cheul J, Eung O, Kim J. Effect of drug adherence on treatment outcome in Rheumatoid Arthritis. *Journal of rheumatoid diseases*. 2019; 2; 264-72.
15. O'Dell J, Cohen S, Thorne J, Kremer J. Treatment of rheumatoid arthritis in the USA: premature use of tumor necrosis factor inhibition and underutilization of concomitant methotrexate. *Dovepress rheumatology research and review*. 2018;3:97-101.
16. Mistry P, Kaplan Mj. Cell death and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *HHS Public Access*. 2018;5:1-17.
17. Moulton V, Fueyo S, Meidan, Li H, Mizui M, Tsokos G. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: A cellular perspective. *HHR Public Access*. 2017;1: 615-35.
18. Graham KL, Utz PJ. Sources of autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 5:513-7.
19. Acar M, Juneja P, Handel M. Treatment persistence of subcutaneous TNF inhibitors among Australian patients with immune-mediated rheumatic disease (IMRD). *Dovepress Rheumatology Research And Review*. 2018; 5:151-60.
20. Uchida M, Ooka S, Goto Y, Suzuki K, Fujimoto H, Ishimori K, *et al*. Anti L-10 antibody in systemic lupus erythematosus. *Dovepress rheumatology Research and Review*. 2019;3:61-5.