

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
S C I E N T I F I C

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson

www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Myositis Overlap-Syndrome

Jiří Vencovský, Ingrid E. Lundberg, Cees Kallenberg, Rudolf Mierau

1 Einleitung

Bei einer Untergruppe der Patienten mit Myositis finden sich klinische und/oder labormedizinische Manifestationen anderer Kollagenosen wie des systemischen Lupus erythematodes (SLE), der systemischen Sklerose, der rheumatoiden Arthritis, der mixed connective tissue disease (MCTD) oder des Sjögren-Syndroms. In diesen Fällen spricht man von „Overlap-Syndromen“, die sich von der „reinen“ Myositis sowie auch untereinander im klinischen Verlauf, in der Prognose und im Therapiebedarf unterscheiden. Die Zuordnung eines Patienten zu einem Overlap-Syndrom wird erleichtert, wenn für das jeweilige Syndrom charakteristische Autoantikörper nachgewiesen werden. Die wichtigsten Overlap-Syndrome mit der Myositis als wesentlichem Teil des Symptomspektrums sind die mixed connective tissue disease (MCTD, Sharp-Syndrom), das Antisynthetase-Syndrom (ASS), das Polymyositis/Sklerodermie-Overlap-Syndrom mit PM/Scl-Antikörpern und das Sklerodermie/Polymyositis-Overlap-Syndrom mit Ku-Antikörpern (Tabellen 1, 2) [1].

Die Prävalenz der Overlap-Syndrome ist unbekannt — für MCTD liegt sie möglicherweise um $10/10^5$; ein ASS findet sich bei bis zu 30 % in Serien von Patienten mit Poly- und Dermatomyositis. Für MCTD liegt der Frauen-Anteil bei ca. 9 : 1, beim ASS bei 2,7 : 1.

2 Fachärztliche Diagnostik

Die MCTD zeichnet sich klinisch vor allem durch das Raynaud-Phänomen, diffuse Hand- und Fingerschwellungen, Akrosklerose, Arthritis, Ösophagus-Dysmotilität und Myositis aus. Zur Klassifikation als MCTD gehört obligat auch der Nachweis von Antikörpern gegen U1-RNP in hohem Titer (Tabelle 2). Ursprünglich wurde dieser hohe Titer durch einen Hämagglutinationstest definiert, der jedoch heutzutage nicht mehr durchgeführt wird; aufgrund der methodischen Heterogenität kann deshalb kein allgemeingültiger quantitativer Wert für die Erfüllung dieses Kriteriums angegeben werden; die Antikörper-Konzentration sollte jedenfalls deutlich erhöht sein. Die anti-U1-RNP-Autoantikörper sind gegen mehrere

Tabelle 1. Typische Manifestationen von MCTD, Antisynthetase- und weiteren Overlap-Syndromen [1, 4, 5].

Klinische Manifestationen	Prävalenz [% der Patienten]
MCTD	
Arthritis/Arthralgien	95
Raynaud-Phänomen	85
Ösophagus-Dysmotilität	67
pulmonale Gasaustauschstörung	67
Geschwollene Hände	66
Myositis	63
Lymphadenopathie	39
Exantheme	38
Sklerodermiforme Veränderungen	33
Fieber	33
Serositis	27
Splenomegalie	19
Hepatomegalie	15
Neurologische Veränderungen	10
Nierenbeteiligung	10
ASS	
Myositis	> 85
Interstitielle Lungenerkrankung	89
Arthritis	94
Raynaud-Phänomen	67
Fieber	87
„Mechanic's hands“	71
PM/Scl (Anti-PM/Scl)	
Raynaud-Phänomen	100
Arthritis/Arthralgien	97
Myositis	88
Lungenfibrose	78
Sklerodactylie	97
Sjögren-Syndrom	34
Dermatomyositis-typische Hautveränderungen	38
Dysphagie	78
Calcinosis cutis	47
Scl/PM (Anti-Ku)	
Raynaud-Phänomen	86
Limitierte systemische Sklerose	84
Diffuse systemische Sklerose	16
Myositis	40

MCTD, mixed connective tissue disease, **ASS**, Antisynthetasesyndrom, **PM/Scl**, Polymyositis-Sklerodermie-Overlap-Syndrom; **Scl/PM**, Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom.

Protein-Komponenten der komplexen U1-RNP-Partikel gerichtet; spezifische Antigene sind die Komponenten A, C und p68; die Reaktion mit dem p68-Antigen gilt als besonders MCTD-typisch und grenzt die Erkrankung teilweise gegen den systemischen Lupus erythematoses (SLE) ab; die Grenzen sind jedoch sowohl serologisch als auch klinisch oft nicht eindeutig. Ein SLE — mit seiner gegenüber der MCTD deutlich höheren Prävalenz von Nephritis und SLE-typischen Hautveränderungen — zeichnet sich serologisch durch Antikörper gegen Sm und gegen Doppelstrang-DNA aus. Für die Diagnostik der Myositis bei MCTD ist der Nachweis der Muskelschwäche mittels des manuellen Muskeltests (MMT) die wichtige Einstiegsuntersuchung; hinzu kommen, wie im Kapitel über die Myositiden beschrieben, die Messung der Muskel-Enzyme im Serum, die Elektromyographie und die Muskelbiopsie. Die Hauptursache für Morbidität und Mortalität der MCTD ist die pulmonale Hypertonie, die bei Patienten mit Dyspnoe vermutet werden und mit Hilfe von Bestimmungen des pulmonal-arteriellen Blutdrucks abgeklärt werden sollte.

Beim ASS (Tabelle 1) wird einer der bislang bekannten Anti-Synthetase-Antikörper (Anti-Jo-1, -Pl-7, -Pl-12 u. a., siehe Kapitel über Polymyositis und Dermatomyositis) nachgewiesen. Klinisch ist das Syndrom gekennzeichnet durch die Trias aus fibrosierender Alveolitis, Myositis und nicht-erosiver Arthritis, darüber hinaus durch das Raynaud-Phänomen, Fieber und „mechanic’s hands“ (Abb. 1). Da die interstitielle Lungenerkrankung beim ASS häufig vorkommt und prognostisch besonders relevant ist, müssen die Patienten auf eine mögliche Lungenbeteiligung hin untersucht werden. Hierzu dienen vor allem Lungenfunktionstests einschließlich der CO-Diffusionskapazität der Lungen sowie die hochauflösende Computertomographie (HRCT). In letzterer sind sowohl die Alveolitis als auch bei

Tabelle 2. Diagnostische Kriterien für MCTD [3].

Klinische Kriterien

- Ödeme der Hände
- Synovitis
- Myositis
- Raynaud-Phänomen
- Akrosklerose

Laborkriterium

- Nachweis von Anti-U1-RNP in hoher Konzentration*
-

Zur Diagnosestellung werden das Laborkriterium + 3 klinische Kriterien gefordert. (Falls Ödeme, Raynaud-Phänomen und Akrosklerose kombiniert werden, wird ein viertes klinisches Kriterium gefordert.)

*Der Originaltext lautete: positive Anti-nRNP-Antikörper mit einem Hämagglutinationstiter von 1:1600 oder mehr.

Fortschreiten der Erkrankung Fibrosen nachweisbar. Die Lungenbeteiligung kann beim Antisynthetase-Syndrom die Erstmanifestation darstellen und der Muskelerkrankung um mehrere Monate vorausgehen.



Abbildung 1. „Mechanic’s hands“ beim Antisynthetase-Syndrom.

Andere Patienten mit Overlap-Phänomenen mit Symptomen der systemischen Sklerose und der Myositis können häufig serologisch durch Antikörper gegen PM/Scl oder gegen Ku (Tabelle 1) charakterisiert werden.

3 Anforderungen an den Hausarzt

Patienten mit MCTD variieren im Auftreten der einzelnen Symptome (Tabelle 1), auch erscheinen diese gewöhnlich nicht gleichzeitig sondern sequenziell [2]. Meist ist das früheste Zeichen ein Raynaud-Phänomen, gefolgt von geschwollenen Händen sowie von Arthritis, Myositis oder Sklerodaktylie. Die Arthritis ist — bis auf seltenere Ausnahmen — nicht radiologisch erosiv, aber dennoch häufig deformierend. Die MCTD wurde ursprünglich als eine relativ benigne Erkrankung beschrieben, dies hat sich in den letzten 20 Jahren geändert; man weiß, dass einige der Patienten renale, zerebrale, pulmonale oder kardiale Beteiligungen aufweisen können. Besonders gravierend ist die pulmonale Hypertonie; sie stellt die häufigste Todesursache dar. Eine Trigemini-Neuropathie kann ebenfalls vorkommen. Angesichts der großen Heterogenität der Patienten sind drei unterschiedliche Kriterien-Sets

vorgeschlagen worden [3]. Zudem wird die Identität der MCTD als eigenständiges Krankheitsbild häufig hinterfragt, dies vor allem weil in Langzeitbeobachtungen einige der Patienten eine definierte Erkrankung wie eine rheumatoide Arthritis, einen SLE oder eine systemische Sklerose entwickelt haben. Ein Großteil der Patienten präsentiert sich jedoch mit dem charakteristischen Overlap-Syndrom.

Das ASS beginnt häufig akut mit Myositis, Fieber, Dyspnoe, Arthralgien oder Arthritis und „mechanic’s hands“ (Tabelle 1) [4]. Mitunter ist die interstitielle Lungenerkrankung das auffälligste Symptom und die Myositis ist nur bei gezielter Suche nachzuweisen oder fehlt zunächst völlig. Andere Fälle von ASS wiederum können von schwerer Myositis geprägt sein. Die Polyarthritiden bei diesem Syndrom ist meist symmetrisch und betrifft vor allem Finger und Handgelenke; insofern ähnelt sie der rheumatoiden Arthritis, jedoch sind die Füße seltener beteiligt und radiologisch nachweisbare Erosionen sieht man sehr selten. Die Erkrankung spricht meist gut bis mäßig auf immunsuppressive Therapie an, Rezidive nach Reduktion der Medikation sind häufig. Die Patienten leiden in der Regel nicht an einer Beteiligung der Nieren oder des Zentralnervensystems; auch Serositiden sind selten.

Patienten mit PM/Scl-Antikörpern leiden an einer Myositis oder einer — meist limitierten — systemischen Sklerose oder an einem Overlap beider Erkrankungen. Die pulmonale Beteiligung ist weniger schwerwiegend als beim ASS, die Prognose in den meisten Fällen günstig.

Auch Patienten mit Ku-Antikörpern zeigen häufig Symptome sowohl der Myositiden als auch der systemischen Sklerose (vor allem Raynaud-Phänomen und auf die Extremitäten beschränkte Sklerodermie), evtl. auch mit SLE-typischen Manifestationen. Sie reagieren häufig gut auf Kortikosteroide und haben eine vergleichsweise gute Prognose.

Patienten, bei denen sich Leitsymptome eines Myositis-Overlap-Syndroms (Muskelschwäche, allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Fieber, Erhöhung der Creatinkinase, Gelenkschwellung oder -erguss, Raynaud-Phänomen, Dyspnoe, SLE-typische Hautmanifestationen, Dermatomyositis oder Sklerodermie verdächtige Hautveränderungen, Zytopenien oder Kombinationen dieser Symptome) [5] zeigen, insbesondere in Verbindung mit antinukleären Antikörpern, sollten zur weiterführenden Diagnostik dem Spezialisten zugeleitet werden. Abhängig davon, welche Symptome im Vordergrund stehen, sollte dieser Spezialist vorzugsweise ein Rheumatologe, Neurologe oder Dermatologe sein.

4 Verlauf

Klinische Beobachtungen

Da bei der MCTD die diversen Symptome sequentiell im Verlauf auftreten, sollte regelmäßig nach neu aufgetretenen Manifestationen gesucht werden. Besonders wichtig ist dabei die Untersuchung auf pulmonale Hypertonie, die ohne interstitielle Lungenerkrankung auftreten und rasch progredient sein kann. Im Verlauf

können diverse Organe befallen werden und sich evtl. das Vollbild einer anderen definierten entzündlich-rheumatischen Systemerkrankung ausprägen; deshalb sollten periodisch Niere, Herz, Zentralnervensystem und Gastrointestinaltrakt entsprechend kontrolliert werden.

Beim ASS gleicht die Verlaufsbeobachtung derjenigen bei Poly- und Dermatomyositis (siehe dort), besondere Beachtung muss einer möglichen interstitiellen Lungenerkrankung geschenkt werden.

Prognose

Die MCTD ist für viele Patienten eine prognostisch günstige Erkrankung, die gut auf die Behandlung mit Glukokortikosteroiden reagiert. Einige Patienten entwickeln jedoch einen rasch progredienten pulmonalen Hochdruck mit evtl. lethalem Ausgang. Seltener treten Myokarditis, renaler Bluthochdruck oder zerebrale Blutungen auf. Eine Beteiligung der Gelenke kann unter Umständen zu deutlichen Deformationen führen. In den meisten Fällen gelingt eine weitgehende Remissions-Induktion mit niedriger Entzündungsaktivität, dann können auch die UI-RNP-Antikörper absinken.

Der Verlauf der ASS ist meist chronisch-rezidivierend mit Schüben von Myositis und Arthritis. Die fibrosierende Alveolitis lässt sich häufig therapeutisch stabilisieren, kann jedoch auch progressiv verlaufen; die Prognose ist, verglichen mit der MCTD, etwas ungünstiger.

Laboranalysen

Mit der Bestimmung des Blutbilds werden Leukopenien oder Thrombopenien erfasst; die Urinanalyse dient u. a. der Erkennung einer Proteinurie. Muskeltypische Enzyme wie die Creatinkinase erfassen eine Muskelbeteiligung. Bei MCTD-Patienten werden extrem hohe Konzentrationen von Gammaglobulinen und Gesamt-IgG gemessen, die im Verlauf therapiebedingt und aktivitätsabhängig schwanken können. Die Akut-Phase-Marker wie das C-reaktive Protein können, vor allem wenn auch eine Arthritis vorliegt, erhöht sein, häufig aber allenfalls mäßiggradig. Die Serum-Komplement-Faktoren liegen meist im Normbereich. Rheumafaktoren findet man bei ca. 70 % der MCTD-Patienten.

Die Autoantikörper bei Overlap-Syndromen persistieren in der Regel, und ihre Spezifität und wechselseitige Exklusivität bleiben im Verlauf erhalten. Für mehrere der Autoantikörper, insbesondere für Anti-Jo-1, sind in Verlaufsmessungen aktivitätsabhängige Schwankungen beschrieben worden, im klinischen Alltag sind aber häufige Wiederholungsmessungen der Autoantikörper im Sinne einer Verlaufsbeobachtung nicht hilfreich.

5 Therapie

Die Behandlung der MCTD orientiert sich, anhängig von den vorliegenden Symptomen und Organbeteiligungen, an den für den systemischen Lupus erythematoses, die Polymyositis, die systemische Sklerose oder die rheumatoide Arthritis verwendeten therapeutischen Ansätzen. Bei einigen Patienten können nichtsteroidale Antirheumatika ausreichen, die Mehrzahl benötigt jedoch Glukokortikosteroide in unterschiedlicher Dosis. In der Regel ist diese Behandlung bei angemessener Dosierung erfolgreich. Eventuell sind immunsuppressive Medikamente wie Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat oder Hydroxychloroquin erforderlich, abhängig von Art und Ausmaß der Organbeteiligung und vom Grad der Reversibilität der Symptome. Die Therapie des Raynaud-Phänomens ist schwierig; unter Umständen können Calciumantagonisten wie Nifedipin, der Angiotensin-II-Rezeptorblocker Losartan oder intravenöse Prostacycline eingesetzt werden. Bei pulmonaler Hypertonie wird antikoagulative Langzeittherapie empfohlen. Es kann der Endothelin-1-Antagonist Bosentan eingesetzt werden. Einigen Patienten hilft der Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil, sowohl beim pulmonalen Hochdruck als auch zur Milderung des Raynaud-Phänomens und zur Prophylaxe von digitalen Ulzera. Vom Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib wurde kürzlich gezeigt, dass er die Lungenfibrose bei MCTD günstig beeinflusst.

Zur Behandlung des ASS wird auf das Kapitel „Polymyositis und Dermatomyositis“ verwiesen.

6 Diagnostische Tests

Angesichts der Heterogenität der Overlap-Syndrome gibt es für diese Erkrankungen keinen universalen Laborparameter. Die Diagnose hängt von einer Vielzahl klinischer Variablen sowie Labortests ab; bei den letzteren nehmen die Autoantikörper eine herausragende Stellung ein.

Antikörper gegen U1-RNP erzeugen im indirekten Immunfluoreszenztest (IFT) auf HEp-2-Zellen eine grobgranuläre Kernfluoreszenz in hohem Titer (1:1000 oder mehr; Abb. 2). Grund für die Namensgebung für diese Antikörper ist ihr anfänglich praktizierter Nachweis aufgrund der Reaktion mit Ribonuklease-empfindlichen extrahierbaren nukleären Antigenen (ENA), im Unterschied zu Anti-Sm-Antikörpern, deren Reaktion mit ENA nicht von Ribonuklease zerstört wurde. Die klassischen Nachweismethoden für Anti-U1-RNP, Immundiffusion oder Gegenstromelektrophorese mit ENA, sind mittlerweile weitgehend von Bindungstests wie Enzym- oder Line-Immunoassay (ELISA, LIA) mit gereinigten oder rekombinant hergestellten Antigenen abgelöst worden. Eine weitere, eher in Forschungslabors verwendete Methode ist die Immunpräzipitation, bei der die RNA-Anteile des Antigens mittels ^{32}P oder die Protein-Anteile mittels ^{35}S markiert sind. In Bindungstest wie LIAs, in denen die einzelnen Prote-

inkomponenten der U1-RNP-Partikel als Antigene angeboten werden, zeigen Anti-U1-RNP-Antikörper ihre Reaktion mit den Proteinen C, A und/oder p68, wobei Anti-p68 als besonders charakteristisch für die MCTD gilt. Meist werden diese Antikörper von solchen gegen die Proteine B und B' begleitet; diese gelten zwar als typisch für Anti-Sm, doch erfordert der Nachweis von Anti-Sm (statt oder zusätzlich zu Anti-U1-RNP) den gleichzeitigen Nachweis auch von Antikörpern gegen die Komponente D. Eine enge Korrelation des quantitativen Antikörper-Befundes mit Krankheitsaktivität scheint für Anti-U1-RNP nicht zu bestehen, bei langer Dauer der Erkrankung können die Antikörper aber evtl. absinken oder sogar verschwinden.

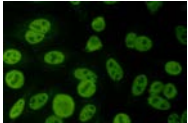
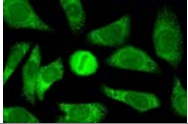
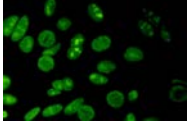
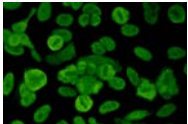
Autoantikörper	Immunfluoreszenz an HEp-2 Zellen	
U1-RNP	gesprenkelt oder grob-granulär; keine Anfärbung der Nukleoli und der Metaphase-Chromosomen; hoher Titer	
Jo-1	granulär zytoplasmatisch; keine Anfärbung des Kerns (außer wenn andere ANAs gleichzeitig präsent sind)	
PM-Scl	nukleolär mit feingranulärer Anfärbung des Nukleoplasmas; keine Anfärbung der Metaphase-Chromosomen; oft niedrigtitrig	
Ku	feingranulär, keine Anfärbung der Metaphase-Chromosomen; oft hochtitrig	

Abbildung 2. Für mit Overlap-Syndromen assoziierte Autoantikörper typische Immunfluoreszenz-Befunde auf HEp-2-Zellen.

Die beim Antisynthetase-Syndrom nachzuweisenden Antikörper gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen erzeugen im IFT auf HEp-2-Zellen meist eine feingranuläre Zytoplasma-Fluoreszenz (Abb. 2). Zur Zeit sind 8 verschiedene dieser Autoantikörper bekannt (siehe Kapitel „Polymyositis und Dermatomyositis“); von diesen sind die Anti-Jo-1-Antikörper mit Abstand die häufigsten. Die Serumkonzentration von Anti-Jo-1 kann im Verlauf parallel zur Krankheitsaktivität schwanken.

Antikörper gegen PM/Scl rufen im HEp-2-Zell-IFT eine homogene Fluoreszenz der Nukleoli hervor sowie eine feingranuläre Fluoreszenz des Karyoplasmas (Abb. 2). Sie können mittels Immundiffusion oder Immunpräzipitation nachgewie-

sen werden, heutzutage werden aber vor allem Line- oder Enzymimmunoassays mit nativen oder rekombinanten Antigenen oder hiervon abgeleiteten synthetischen Peptiden eingesetzt. Die Autoantikörper sind vorwiegend gegen zwei Moleküle von 100 kDa (100 %) und 75 kDa (60 %) gerichtet.

Anti-Ku-Antikörper rufen im IFT ein feingranuläres Kernfluoreszenzmuster mit Aussparung der Nukleoli hervor (Abb. 2). Neben den klassischen Methoden wie Immundiffusion, Gegenstromelektrophorese und Immunpräzipitation kommen auch Line-Immunoassays auf den Markt.

Für Anti-U1-RNP und -Jo-1 sind zahlreiche qualitative und quantitative Testsysteme kommerziell erhältlich; für Anti-PM/Scl oder gar Anti-Ku ist dies erst in geringerem Maße der Fall; neu eingeführte Testsysteme sollte jedes Labor anhand von Seren mit bekannten Autoantikörper-Spezifitäten überprüfen und validieren. In jedem Fall kann der Abgleich mit dem Immunfluoreszenzmuster des IFT die Verlässlichkeit des Nachweises erhöhen.

Literatur

- [1] Venables PJW. Overlap syndromes. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, eds. Rheumatology. 4th ed. Philadelphia (PA), USA: Mosby Elsevier, 2008: 1479–85.
- [2] 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). *Am J Med* 1972; 52: 148–59.
- [3] Alarcon-Segovia D, Cardiel MM. Comparison between three diagnostic criteria for mixed connective tissue disease: study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989; 16: 328–34.
- [4] Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 360–74.
- [5] Marguerie C, Bunn CC, Copier J, et al. The clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 327–36.