



# Enfermedad mixta del tejido conectivo y síndromes de solapamiento

J. García González\*, O. Olivas Vergara y J.L. Pablos Álvarez

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

## Palabras Clave:

- Anticuerpos anti-U1sn-RNP
- Raynaud
- Hipertensión pulmonar

## Keywords:

- Anti U1sn-RNP antibodies
- Raynaud
- Pulmonary hypertension

## Resumen

**Concepto.** La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una enfermedad autoinmune caracterizada por títulos elevados de anticuerpos anti-U1sn-RNP, junto con manifestaciones clínicas propias del lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerodermia, las miopatías inflamatorias y la artritis reumatoide (AR).

**Clínica.** Las manifestaciones clínicas más frecuentes también suelen ser las más precoces y son el fenómeno de Raynaud, las artralgias y mialgias, la artritis, la debilidad muscular, la esclerodactilia y el edema de manos y el rash facial. La manifestación más grave es la hipertensión pulmonar.

**Diagnóstico.** El diagnóstico se basa en distintos conjuntos de criterios de los cuales los más utilizados son los de Alarcón-Segovia.

**Pronóstico.** Aunque inicialmente se describió como una entidad de curso benigna, estudios a largo plazo han demostrado que no está exenta de complicaciones graves, particularmente la hipertensión pulmonar (HTP).

**Tratamiento.** El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas que aparezcan y es similar a aquel empleado para tratar el resto de enfermedades del tejido conectivo.

## Abstract

### Mixed connective tissue disease and overlap syndromes

**Concept.** Mixed connective tissue disease (MCTD) is an autoimmune disease characterised by high levels of antibodies against the U1sn-RNP, associated with clinical signs and symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE), sclerodermia, inflammatory myopathies and rheumatoid arthritis (RA).

**Clinical signs and symptoms.** The most frequent clinical manifestations usually appear at the earliest stage, and they are Raynaud phenomenon, arthralgias and myalgias, arthritis, muscle weakness, sclerodactyly and swelling of the hands and facial rash. The most severe manifestation is pulmonary hypertension.

**Diagnosis.** Diagnosis is based in different sets of criteria, of which the ones by Alarcón-Segovia are the most commonly used.

**Prognosis.** Despite initially being described as a benign disease, long-term studies have revealed that it is not safe from severe complications, particularly pulmonary hypertension (PH).

**Treatment.** Treatment depends on the clinical signs that occur and is similar to the one used to treat the rest of connective tissue diseases.

\*Correspondencia

Correo electrónico: ajaviergarciagonzalez@yahoo.es

## Concepto

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una enfermedad descrita en 1972 por Sharp<sup>1</sup> que se presenta con características propias del lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerodermia, las miopatías inflamatorias y la artritis reumatoide (AR). Es condición necesaria para hacer el diagnóstico la presencia de títulos altos de anticuerpos anti-U1sn-RNP.

Se trata de un proceso raro, con una incidencia de aparición de 2 casos/100.000 al año y una predilección por el sexo femenino de entre 4 y 12 veces<sup>2</sup>.

La descripción inicial como proceso benigno de buen pronóstico con buena respuesta a dosis bajas de esteroides no se ajusta a la realidad, ya que se puede presentar en sus formas más graves como una enfermedad sistémica de mal pronóstico, particularmente si cursa con afectación intersticial pulmonar o hipertensión pulmonar (HTP), de tal modo que hasta dos tercios de los pacientes precisan tratamiento inmunosupresor o esteroideo a largo plazo<sup>3,4</sup>.

Puesto que ninguna de las características clínicas de la enfermedad es específica de la misma y ni siquiera el marcador serológico lo es (aparece con cierta frecuencia en el LES), ha habido una controversia histórica sobre la existencia real de la EMTC como entidad nosológica independiente.

## Etiopatogenia

Aunque la etiopatogenia de la enfermedad es desconocida, se piensa que los anticuerpos anti-U1sn-RNP podrían tener un papel relevante. Fueron identificados por primera vez en pacientes con LES por inmunodifusión. Posteriormente se han identificado 3 proteínas distintas del complejo U1-sn RNP como antígenos de los mismos: A, C y 70 kDa<sup>5</sup>. Es la proteína 70kDa el determinante antigénico fundamental para la generación de estos autoanticuerpos.

Como en otras enfermedades autoinmunes, la susceptibilidad de la EMTC se ha asociado con distintos alelos HLA de clase II, particularmente DR4, DR1 y con menos frecuencia DR2. Esta asociación varía según las características clínicas de la población estudiada, de tal modo que para pacientes con características clínicas más cercanas a la esclerodermia, la asociación más potente es con DR5, para pacientes en los que predomina clínica de LES con DR4, y para los que tienen un perfil más parecido a las miopatías inflamatorias con DR3<sup>5,6</sup>.

Se han identificado específicamente los alelos HLADRB1\*04:01 y HLA B8 como fuertemente ligados a la aparición de EMTC<sup>5,7-9</sup>.

## Clínica

Como se ha dicho, las manifestaciones clínicas propias de la EMTC son las típicas de LES, esclerodermia, miopatías inflamatorias o AR. La clínica general consiste en síntomas constitucionales, fiebre o febrícula, artralgias y mialgias. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el fenómeno de

Raynaud, el edema de dedos y la esclerodactilia, la artritis, la hipomotilidad esofágica y el eritema facial.

## Musculoesquelético

Las poliartalgias inflamatorias son muy frecuentes, presentándolas la inmensa mayoría de los pacientes. La sinovitis es frecuente (60-80%), incluso la poliartritis erosiva que remeda a una AR. Esta manifestación es particularmente relevante en los pacientes que tienen FR y/o ACPA +<sup>10-12</sup>. Igualmente, las mialgias son extremadamente frecuentes y hasta en un tercio de los pacientes pueden existir datos clínicos, analíticos o anatomopatológicos típicos de polimiositis o dermatomiositis<sup>13</sup>.

## Piel y mucosas

Probablemente el fenómeno de Raynaud es la manifestación clínica más frecuente. Son igualmente muy frecuentes la esclerodactilia y el edema de manos. Todas estas manifestaciones son comunes entre la EMTC y la esclerodermia y se suelen presentar al inicio de la enfermedad<sup>1</sup>. La capilaroscopia puede tener características típicas de la esclerodermia, como son capilares dilatados, hemorragias y pérdida capilar, así como otros patrones más cercanos al LES o a las miopatías inflamatorias<sup>14,15</sup>.

Se pueden encontrar calcinosis subcutáneas, *rash* malar fotosensible, pápulas de Gottron, eritema heliotropo, úlceras orales o síndrome seco<sup>13</sup>.

## Pulmón

La HTP, aunque no muy frecuente, es la complicación más grave de la EMTC, pues es la que conlleva mayor mortalidad. Aun así, parece ser menos grave que la HTP asociada a otras enfermedades autoinmunes<sup>16</sup>. Otra manifestación, más frecuente y potencialmente grave, es la enfermedad intersticial pulmonar, cuyo espectro de gravedad es muy variable, puede ser un hallazgo incidental en las pruebas de imagen y estar presente hasta en un tercio de los pacientes, o presentarse con un patrón de fibrosis pulmonar grave<sup>5</sup>. El derrame pleural es otro hallazgo descrito en las pruebas de imagen<sup>17</sup>.

## Cardíaco

La pericarditis es la manifestación más frecuente y ocurre en un tercio de los pacientes, tiene un curso leve. Otras manifestaciones que aparecen con menos frecuencia son la miocarditis, los trastornos de conducción, las afectaciones valvulares y la endocarditis de Libmann-Sachs<sup>18</sup>.

## Gastrointestinal

La disfunción esofágica que cursa con disfagia, pirosis y odinofagia es la manifestación digestiva más frecuente, apare-

ciendo en la mitad de los pacientes<sup>19</sup>. De manera anecdótica se han descrito casos de malabsorción intestinal con sobrecrecimiento bacteriano, cirrosis biliar primaria (CBP), hepatitis autoinmune y ascitis<sup>6</sup>.

## Renal

La afectación renal en la EMTC es poco frecuente. Las glomerulonefritis proliferativas son raras, y parece que, como en el LES, los anti-U1sn-RNP serían protectores de este tipo de afectación renal. La forma histológica más frecuente es la glomerulonefritis membranosa; también se han descrito formas mesangiales, nefritis intersticiales y crisis renales esclerodermiformes en los pacientes con características propias de la esclerodermia<sup>6,20</sup>.

## Hematológico y laboratorio

Aparece con frecuencia leucopenia, linfopenia, anemia de trastorno crónico, hipergammaglobulinemia policlonal, prueba de Coombs positiva sin datos de hemólisis. Se da con menos frecuencia la trombopenia, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y aplasia de serie roja<sup>5</sup>.

Otros anticuerpos típicos de otras enfermedades autoinmunes son frecuentes: FR, ACPA, anticuerpos anticardiolipinas.

## Neurológico

La neuropatía del trigémino es la manifestación neurológica más característica y frecuente de la EMTC. Se ha descrito clásicamente como dato precoz y de inicio de la enfermedad<sup>21</sup>. Otras manifestaciones que pueden aparecer son la cefalea, neuropatía periférica de origen vascular, meningitis aséptica, mielitis trasversa y vasculitis retiniana<sup>6</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico está basado en la presencia de características clínicas comunes a otras enfermedades del tejido conectivo como LES, esclerosis sistémica y polimiositis/dermatomiositis. En muchas ocasiones, las manifestaciones no se presentan al mismo tiempo sino de manera secuencial y progresiva, lo cual dificulta el diagnóstico. Se han propuesto hasta 4 diferentes conjuntos de criterios de clasificación: los de Sharp, Kasukawa, Alarcón-Segovia y los de Kahn y Appleboom (tablas 1-4). Si bien los criterios más aceptados son los de Alarcón-Segovia por su alta sensibilidad y especificidad, así como por su simplicidad, un estudio reciente señala que los criterios de Kasukawa podrían ser incluso más sensibles para el diagnóstico<sup>3</sup>. En la práctica clínica diaria, debemos considerar para el diagnóstico el criterio serológico y al menos 3 criterios clínicos<sup>6</sup>.

TABLA 1

### Criterios de clasificación de Alarcón-Segovia de la enfermedad mixta del tejido conectivo

A. Criterio serológico: anticuerpos anti-U1-RNP con títulos mayores de 1/1.600 mediante hemoaglutinación
B. Criterios clínicos
Edema de manos
Sinovitis
Miositis comprobada por laboratorio o biopsia
Fenómeno de Raynaud de dos o tres fases
Acroesclerosis con o sin esclerodermia proximal

Para el diagnóstico hace falta cumplir el criterio A y al menos tres de los criterios clínicos que incluyan sinovitis o miositis.

TABLA 2

### Criterios de Kasukawa de la enfermedad mixta del tejido conectivo

A. Síntomas comunes
Fenómeno de Raynaud
Tumefacción de dedos y manos
B. Anticuerpos anti-U1-RNP positivos
C. Miscelánea
Manifestaciones lúpicas
Poliartritis
Adenopatías
Eritema facial
Serositis: pericarditis o pleuritis
Leucopenia o trombopenia
Manifestaciones esclerodermiformes
Esclerodactilia
Fibrosis pulmonar o disminución de la DLCO
Hipomotilidad o dilatación esofágica
Manifestaciones de miositis inflamatoria
Debilidad muscular
Elevación de CPK
Patrón miopático en EMG

Para el diagnóstico se requiere como mínimo uno de los dos síntomas comunes, más anti-U1-RNP positivos, y uno o más de los síntomas de miscelánea en al menos 2 de las 3 entidades.

EMG: electromiograma; CPK: creatinfosfocinasa.

## Pronóstico

En los primeros pacientes en los que se describió esta enfermedad, se destacaba su curso benigno y una buena respuesta a los corticoides; sin embargo, estudios a largo plazo han mostrado que no está exenta de complicaciones graves, siendo la más importante el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar que es, además, la principal causa de mortalidad en estos pacientes. Otras causas de muerte son los eventos cardiovasculares y las infecciones<sup>8,22,23</sup>. La presencia de anticuerpos anticardiolipinas, anti-β2 GPI y anticélulas endoteliales también está asociada a un incremento en la mortalidad<sup>8</sup>.

Cabe destacar además que algunos pacientes, los de más larga evolución, pueden llegar a cumplir criterios de otras enfermedades como LES o esclerosis sistémica. Los pacientes con anticuerpos anti-DNA positivos frecuentemente desarrollan LES y aquellos con hipomotilidad/dilatación esofágica y esclerodactilia evolucionan a una esclerosis sistémica<sup>3</sup>.

TABLA 3

**Criterios de Sharp de la enfermedad mixta del tejido conectivo**

<b>A. Criterios mayores</b>
Miositis grave
Afectación pulmonar
Disminución de la capacidad de difusión
Hipertensión pulmonar
Vasculopatía proliferativa en la biopsia pulmonar
Fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica
Esclerodactilia o manos tumefactas
Anti-ENA > 1/10 000 con anti-RNP positivo y anti-Sm negativo
<b>B. Criterios menores</b>
Alopecia
Leucopenia
Anemia
Pleuritis
Pericarditis
Artritis
Neuralgia del trigémino
Exantema malar
Trombocitopenia
Miositis leve
Historia de manos hinchadas

TABLA 4

**Criterios de Kahn de la enfermedad mixta del tejido conectivo**

<b>Criterio serológico</b>
Anti-RNP positivo a títulos altos y ANA positivos con patrón moteado (a títulos $\geq$ 1:1200)
<b>Criterios clínicos</b>
Edema de dedos
Sinovitis
Miositis
Fenómeno de Raynaud
<b>Diagnóstico</b>
Criterio serológico asociado a fenómeno de Raynaud y al menos 2 de los restantes criterios

## Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad consiste en el uso de fármacos empleados en manifestaciones similares de otras enfermedades del tejido conectivo. No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados en esta patología. Los corticoides y los fármacos inmunosupresores son actualmente la base del tratamiento<sup>24</sup>.

Prednisona o equivalentes, en dosis de 0,25-1 mg/kg están indicados en pericarditis, miocarditis, enfermedad pulmonar intersticial, miositis, glomerulopatía membranosa, meningitis aséptica, trombopenia y anemia hemolítica autoinmune. La ciclofosfamida es útil en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, afectación renal y miocarditis. En caso de afectación hematológica grave o refractaria a corticoides, así como cuando aparece miositis, debe considerarse el uso de inmunoglobulinas intravenosas<sup>25</sup>.

En cuanto al tratamiento del fenómeno de Raynaud, debe evitarse el consumo de café y tabaco. El uso de calcio-antagonistas está indicado como fármacos de primera línea y

en caso de falta de respuesta, considerar tratar con prostaciclina intravenosa, inhibidores de la fosfodiesterasa y antagonistas de los receptores de la endotelina.

En pacientes con artritis, está indicado el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antipalúdicos y corticoides orales. En caso de falta de respuesta, se puede emplear metotrexate. La evidencia de la terapia antifactor de necrosis tumoral es escasa y está limitada por el riesgo de desarrollar un síndrome *lupus-like*<sup>24</sup>.

El manejo de la hipertensión arterial pulmonar es complejo. Incluye el uso de análogos de la prostaciclina (epoprostenol, treprostinil), antagonistas de los receptores de endotelina (bosentán) e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil) que han demostrado mejorar los síntomas y los parámetros hemodinámicos. En algunas series retrospectivas, se ha observado que los pacientes con hipertensión arterial pulmonar podrían beneficiarse de terapia inmunosupresora<sup>26,27</sup>.

Después de iniciar la terapia inmunosupresora, puede aparecer mejoría de las manifestaciones inflamatorias (esto incluye a la artritis, serositis, *rasb*, miocarditis, miositis, linfadenopatía), así como de la anemia y la leucopenia<sup>25</sup> y la hipomotilidad esofágica; la esclerodactilia, la esclerodermia difusa, la disfunción pulmonar, el compromiso del sistema nervioso central y la HTP responden peor a dichos tratamientos y suelen ser características clínicas crónicas<sup>22</sup>.

## Síndromes de solapamiento

Consisten en la existencia de manera simultánea de características propias y completas de 2 enfermedades reumáticas.

### RHUPUS

Así se denomina a la coexistencia de LES y AR cumpliendo los criterios de clasificación para ambas enfermedades. Los pacientes presentan una poliartrosis, siendo variable la frecuencia de erosiones. Las manifestaciones extraarticulares del lupus suelen ser menos severas y frecuentes que en los casos de LES puros. El tratamiento es similar al de la AR<sup>28</sup>.

### Escleromiositis

Se caracteriza por la presencia de síntomas tanto de esclerosis sistémica como de polimiositis/dermatomiositis. De acuerdo con ciertas series, es el síndrome de solapamiento más frecuente en pacientes con esclerosis sistémica<sup>29</sup>. Se asocia con la presencia de anticuerpos Pm/Scl, aunque no está presente en todos los pacientes (solo un tercio lo tienen). El cuadro clínico se caracteriza por artritis, miositis, fenómeno de Raynaud y afectación pulmonar intersticial, siendo esta última de prevalencia variable en los estudios. La presencia de anticuerpos anti-Scl-70 está asociada a un incremento de la mortalidad en estos pacientes<sup>28</sup>.

## Síndrome de superposición Sjögren/lupus eritematoso sistémico con anticuerpos anti-LA positivos

El síndrome de Sjögren y el LES se encuentran frecuentemente asociados. Estos pacientes se caracterizan por presentar hipergammaglobulinemia, factor reumatoide positivo, anticuerpos anti-Ro y anti-La, así como fenómeno de Raynaud, artritis, afectación mucocutánea pero una menor frecuencia de trombopenia, linfadenopatía y compromiso renal en comparación con pacientes que solo tienen LES<sup>30</sup>.

## Síndrome de Reynolds

Es la asociación de la esclerosis sistémica limitada tipo CREST y la CBP. Las manifestaciones de la esclerosis suelen preceder a las alteraciones hepáticas en meses o años. Los pacientes presentan anticuerpos anticentrómero y antimitocondriales.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

- Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. 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.
- Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease 1985-2014: A Population Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. En prensa 2016.
- Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas MM, Pasalić K, Allanore Y, et al. To be or not to be, ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 41:589-98.
- Nimelstein SH, Brody ST, McShane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine.* 1980;59:239-48.
- Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(1):95-111.
- Ortega-Hernández OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):61-72.
- Lash AD, Wittman AL, Quismorio FP Jr. Myocarditis in mixed connective tissue disease: clinical and pathologic study of three cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1986;15(4):288-96.
- Hajas A, Sandor J, Csathy L, Csipo I, Barath S, Paragh G, et al. Vitamin D insufficiency in a large MCTD population. *Autoimmun Rev.* 2011; 10(6):317-24.
- Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhardt DC, Winship DH, Winn D, Treadwell EL, et al. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology.* 1990;98(5 Pt 1):1232-8.
- Bennett RM, O'Connell DJ. The arthritis of mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 1987;37:397-403.
- Ramos-Niembro F, Alarcón-Segovia D, Hernández-Ortiz J. Articular manifestations of mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1979; 22:43-51.
- Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(3):519-33, vii.
- Kaneoka H, Hsu KC, Takeda Y, Sharp GC, Hoffman RW. Molecular genetic analysis of HLA-DR and HLA-DQ genes among anti-U1-70-kd autoantibody positive connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(1):83-94.
- Lemmer JP, Curry NH, Mallory JH, Waller MV. Clinical characteristics and course in patients with high titer anti-RNP antibodies. *J Rheumatol.* 1982;9(4):536-42.
- Satoh K, Imai H, Yasuda T, Wakui H, Miura AB, Nakamoto Y. Scleroderma renal crisis in a patient with mixed connective tissue disease. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(2):215-8.
- Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest.* 2010;138:1383-94.
- Beier JM, Nielsen HL, Nielsen D. Pleuritis-pericarditis—an unusual initial manifestation of mixed connective tissue disease. *Eur Heart J.* 1992; 13:859-61.
- Lundberg IE. Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease. *Lupus.* 2005;14(9):708-12.
- Doria A, Bonavina L, Anselmino M, Ruffatti A, Favaretto M, Gambari P, et al. Esophageal involvement in mixed connective tissue disease. *J Rheum.* 1991;18:685-90.
- Kobayashi S, Nagase M, Kimura M, Ohyama K, Ikeya M, Honda N. Renal involvement in mixed connective tissue disease report of 5 cases. *Am J Nephrol.* 1985;5:282-9.
- Hojaili B, Barland P. Trigeminal neuralgia as the first manifestation of mixed connective tissue disorder. *J Clinical Rheum.* 2006;12:145-7.
- Burdett MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(5):899-909.
- Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(3):535-47.
- Ciang NCO, Pereira N, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease—enigma variations? *Rheumatology*. En prensa 2016.
- Kim P, Grossman JM. Treatment of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(3):549-65.
- Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérikian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):521-31.
- Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2006;130(1):182-9.
- Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev.* 2013;12(3): 363-73.
- Pakozdi A, Nihtyanova S, Moynihan P, Ong VH, Black CM, Denton CP. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2406-9.
- Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, et al. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3): 882-91.