

LAVORO ORIGINALE

Evoluzione verso connettiviti definite in una popolazione di pazienti affetti da “early undifferentiated connective tissue disease”*

Analysis of the evolution to defined connective tissue diseases of patients with “early undifferentiated connective tissue diseases (UCTD)”

M. Mosca, C. Tani, C. Neri, A. Della Rossa, C. Baldini, R. Talarico, L. Carli, S. Bombardieri

UO di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pisa

SUMMARY

The term undifferentiated connective tissue diseases (UCTD) is used to identify systemic autoimmune diseases not fulfilling classificative criteria for defined connective tissue diseases (CTD). Aim of the present study was to evaluate the evolution to defined CTD of an historical cohort of 91 UCTD patients followed at our Unit and to describe clinical and serological characteristics of stable UCTD patients with a disease duration of more than 5 years.

Patients, previously described, were selected for having an undifferentiated profile after 1 year of follow up. These patients have been regularly followed at our Unit and their diagnosis has been reassessed annually based on the existing classificative criteria.

Seven UCTD patients with a follow up of less than 5 years have been excluded from the study, therefore 84 patients (F: 81, M: 3) have been analysed. During the follow up 28 patients (33%) developed a defined CTD. In particular 22 patients developed systemic lupus erythematosus (SLE), while the remaining 6 patients developed other CTDs (2 primary Sjögren's syndrome, 2 overlap syndromes, 1 Systemic Sclerosis, 1 rheumatoid arthritis). The evolution to a defined CTD occurred after a mean disease duration of 80.6 ± 66.8 months (min 14, max 336, median 72); the evolution to SLE occurred after a mean disease duration of 66.8 ± 43.3 months (min 17, max 216, median 57). Anti-cardiolipin antibodies were the only variable correlated with the evolution to SLE ($p < 0.05$).

Stable UCTD were characterized by a simplified clinical picture with no major organ involvement and by a simplified autoantibody profile (anti-Ro/SSA antibodies and anti-RNP antibodies were the single antibody specificities observed in 22% and 13% of patients respectively).

These results confirm previous data showing that about 30% of UCTD patients will develop a defined CTD, the predictive role of anti-cardiolipin antibodies for the evolution to SLE, and the existence of stable UCTD, distinct clinical entities with a simplified clinico-serological profile.

The early identification of stable UCTD is very important both from a clinical and a research point of view. Future research is needed to define a new set of classification criteria.

Reumatismo, 2008; 60(1):35-40

*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

INTRODUZIONE

L'esistenza di condizioni caratterizzate dalla presenza di manifestazioni cliniche e sierologiche suggestive di malattia autoimmune sistemica, ma che non soddisfano i criteri classificativi attualmente esistenti per le connettiviti definite (CTD) è una esperienza clinica comune. Tali condizioni vengono definite connettiviti indifferenziate (undifferentiated connective tissue diseases,

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Marta Mosca

UO di Reumatologia

Dipartimento di Medicina Interna

Università degli Studi di Pisa

Via Roma 67, 56126 Pisa

E-mail: marta.mosca@int.med.unipi.it

UCTD). All'esordio di malattia possono essere identificate come UCTD condizioni estremamente eterogenee che comprendono malattie transitorie e autolimitantesi, forme incomplete di connettiviti definite, forme iniziali di connettiviti definite, e, infine, condizioni indifferenziate e indefinibili (1-16). L'identificazione precoce di tali sottogruppi riveste una notevole importanza pratica e di ricerca ed è stata oggetto di numerosi studi.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la evoluzione verso CTD in una coorte storica di pazienti affetti da UCTD seguita presso il nostro centro per almeno 5 anni e di identificare eventuali fattori predittivi per tale evoluzione. Inoltre è stato analizzato il profilo clinico e sierologico di pazienti con UCTD e durata di malattia di almeno 5 anni (UCTD stabili).

MATERIALI E METODI

La popolazione di pazienti in esame è già stata precedentemente descritta (7,14). Si tratta di una coorte di 91 pazienti con diagnosi di UCTD della durata di almeno un anno seguiti presso la nostra Unità Operativa. In tutti i pazienti la diagnosi di UCTD è stata formulata in base ai seguenti criteri:

1. presenza di segni e sintomi suggestivi di malattia autoimmune sistemica ma che non soddisfano i criteri classificativi per le connettiviti definite;
 2. presenza di almeno un autoanticorpo non organo-specifico;
 3. profilo indifferenziato dopo un anno di malattia.
- Per tale analisi sono stati selezionati i pazienti con durata di malattia di almeno 5 anni.

Le diagnosi sono state rivalutate annualmente in base ai criteri classificativi esistenti (17-27). Le manifestazioni cliniche e sierologiche presentate dai pazienti sono state raccolte in apposite cartelle cliniche. I dati relativi alle manifestazioni cliniche e sierologiche presenti alla prima osservazione erano già disponibili dalla analisi effettuata in occasione dei precedenti studi (7, 14).

La ricerca degli autoanticorpi è stata effettuata utilizzando tecniche validate (7, 14). La immunofluorescenza indiretta (IFI) è stata utilizzata per la ricerca di anticorpi antinucleo (FAN) e anti-dsDNA (CLIF test). La controimmunolettroforesi (CIE) è stata utilizzata per la ricerca di anticorpi anti-ENA (anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl70, anti-Jo1, anti-Ku). Un test ELISA è stato utilizzato per la ricerca degli anticorpi anticardiolipina (ACLA).

RISULTATI

La popolazione iniziale era costituita da 91 pazienti (F: 87, M: 4) affetti da UCTD dopo un anno di follow up. Sette pazienti con UCTD con un follow up complessivo inferiore ai 5 anni sono stati esclusi dalla analisi. Lo studio è stato pertanto condotto su 84 pazienti (F: 81, M: 3) con UCTD ed un follow up minimo di 5 anni.

In tale gruppo di pazienti l'età media all'esordio di malattia era di 31.4 ± 13.3 anni (min 7, max 72, mediana 31). Tali pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 165 ± 70 mesi (min 72, max 372, mediana 144).

Nel corso del follow-up 28 pazienti (33%) hanno presentato una evoluzione verso connettiviti definite. In particolare 22 pazienti (26% del totale) verso un lupus eritematoso sistemico (LES), i restanti 6 pazienti verso altre CTD (2 sindrome di Sjögren primitiva, 2 sindromi overlap, 1 sclerodermia, 1 artrite reumatoide).

L'evoluzione verso CTD è stata osservata dopo una durata media di malattia di $80,6 \pm 66,8$ mesi (min 14, max 336, mediana 72). L'evoluzione verso il LES è avvenuta dopo una durata media di malattia di $66,8 \pm 43,3$ mesi (min 17, max 216, mediana 57). In figura 1 è riportata la evoluzione delle UCTD verso il LES. Si evidenzia come questa avvenga in oltre il 60% dei pazienti nei primi 5 anni di malattia; in un solo caso si è osservata una evoluzione tardiva dopo circa 18 anni di malattia.

La valutazione di fattori predittivi per la evoluzione verso CTD è stata effettuata solo rispetto alla evoluzione verso il LES, poiché le evoluzioni verso altre CTD sono risultate più rare e molto eterogenee.

Nessuna delle manifestazioni cliniche presenti all'esordio è risultata predittiva per una evoluzione verso connettiviti definite. La valutazione del significato predittivo delle specificità anticorpali ha evidenziato una correlazione tra la presenza di anticorpi anti-cardiolipina (ACLA) IgG e la evoluzione verso il LES. La presenza di anticorpi anti-dsDNA non ha raggiunto la significatività statistica, anche se i pazienti evoluti presentavano positività nel 28% vs 11% dei pazienti con UCTD stabile. Analogamente la presenza di specificità anticorpali multiple non ha raggiunto la significatività statistica, per quanto i pazienti successivamente evoluti in LES presentassero in maggiore percentuale positività per più specificità anticorpali (33% vs 21%).

Cinquantasei pazienti (M 2, F 54), con un follow up medio di 161 ± 67 mesi (min 72, max 372, me-

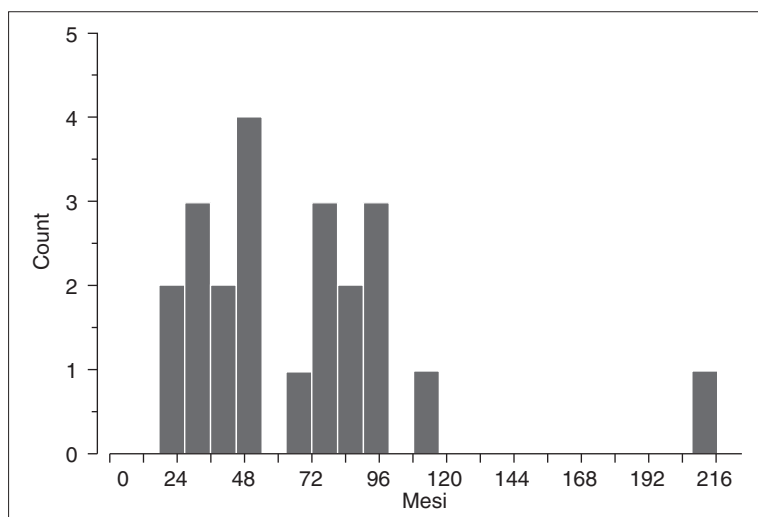


Figura 1 - Evoluzione verso il LES in 84 UCTD con un follow up minimo di 60 mesi. Risulta evidente come nella maggioranza dei casi l'evoluzione avvenga entro i primi 5 anni di malattia.

diana 144), hanno mantenuto un profilo indifferenziato. Le manifestazioni cliniche presentate da tali pazienti nel corso del follow up sono riportate in figura 2. Risulta evidente la assenza di impegno di organo maggiore in particolare impegno neurologico, renale, polmonare, inoltre nessun paziente presentava artrite erosiva. La analisi del profilo autoanticorpale ha evidenziato la presenza di anticorpi anti-Ro/SSA (41%), anti-RNP (20%), anti-dsDNA (22%), ACLA IgG (15%), anti-La/SSB

(7%), anti-Sm 2%. In particolare gli anticorpi anti-Ro/SSA risultavano l'unica specificità nel 22% dei pazienti e gli anticorpi anti-RNP nel 13%.

DISCUSSIONE

Nel presente studio è stata analizzata la evoluzione verso connettiviti definite (CTD) di un gruppo di pazienti con connettivite indifferenziata (UCTD), se-

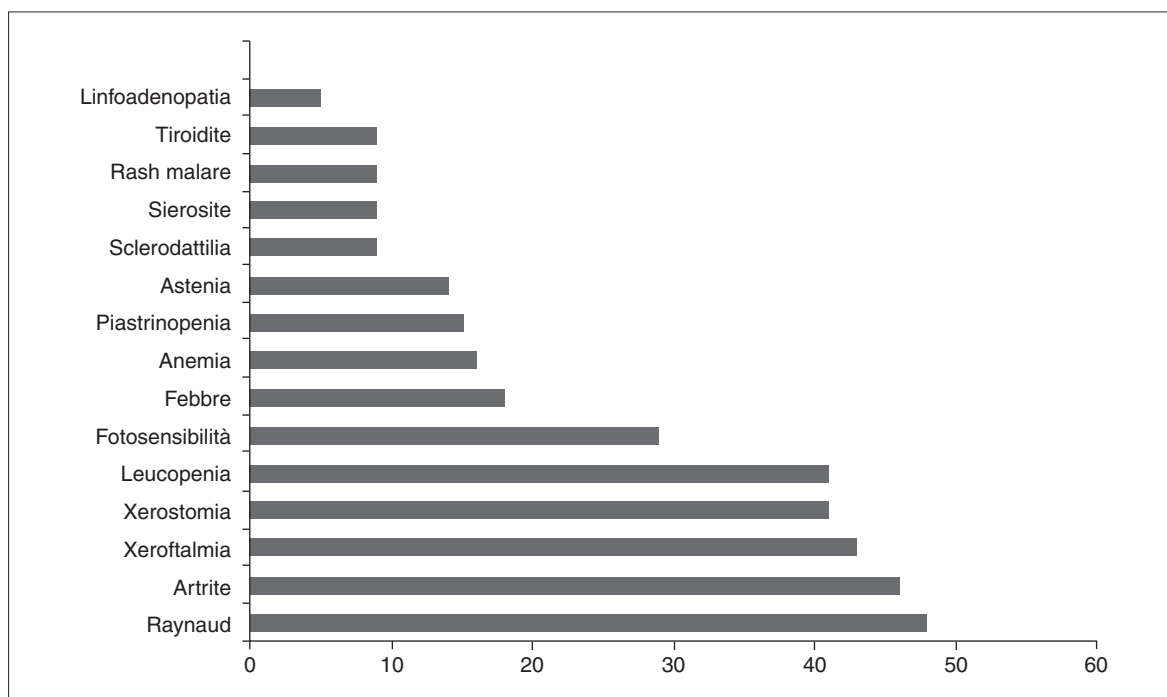


Figura 2 - Manifestazioni cliniche delle UCTD stabili con durata di malattia di almeno 5 anni.

guiti per oltre 5 anni presso un singolo centro. Durante il periodo in esame, il 33% dei pazienti con malattia indifferenziata all'esordio ha presentato una evoluzione verso CTD, principalmente il LES. Tale evoluzione è stata osservata in oltre la metà dei pazienti nei primi 5 anni di malattia, ma sono state osservate anche evoluzioni tardive, in un caso dopo 18 anni di malattia. La presenza di anticorpi anti-cardiolipina è l'unica variabile che si è correlata con la evoluzione verso il LES in modo statisticamente significativo ($p < 0,05$). Tuttavia i pazienti evoluti verso il LES presentano con maggiore frequenza anticorpi anti-dsDNA (28% vs 11%) e specificità anticorpali multiple (33% vs 21%). I pazienti con UCTD stabili seguiti per almeno 5 anni, hanno un profilo clinico e sierologico semplificato. Il termine UCTD è utilizzato per identificare un gruppo di malattie autoimmuni sistemiche che non soddisfano i criteri classificativi sviluppati dalla società scientifica per le CTD (1-16). Tale definizione, tuttavia, include diverse condizioni quali malattie transitorie, forme iniziali di connettiviti definite, forme incomplete di connettiviti definite (che non possono essere classificate ma possono essere diagnosticate in base all'esperienza clinica) e, infine, forme non classificabili e non diagnosticabili (28-36).

L'evoluzione delle UCTD verso CTD è stata ampiamente studiata e varia tra il 10 ed il 70% delle popolazioni analizzate (1-16, 28, 29). Le ragioni per questa estrema varietà possono essere trovate nella inclusione di pazienti molto differenti in base alla durata di malattia e alle caratteristiche della stessa.

I dati riportati in questo studio sono in linea con quanto già descritto da altri autori e con le nostre precedenti valutazioni della stessa coorte. La peculiare caratteristica di questa popolazione di pazienti è data dal fatto che la durata di malattia prima della inclusione nella analisi era di un anno, elemento che ha consentito di escludere molte forme iniziali di CTD e le forme transitorie e dal fatto che in tale popolazione erano inclusi pazienti con positività degli anticorpi antinucleo e pertanto venivano escluse forme precoci di reumatismi articolari infiammatori (early arthritis e/o artriti indifferenziate). A differenza di quanto riportato in precedenza la attuale analisi non ha confermato il ruolo predittivo della presenza di specificità anticorpali multiple per la evoluzione verso il LES, tuttavia tale risultato può essere correlato al relativamente basso numero di pazienti valutati. Ad ogni modo, la osservazione di una differente pre-

valenza della positività di anticorpi anti-dsDNA e di specificità anticorpali multiple tra i pazienti affetti da LES e le UCTD stabili costituisce una interessante osservazione da verificare in studi di coorti più ampie. Il fatto che la presenza di più specificità anticorpali multiple possa avere un significato predittivo per lo sviluppo di un LES è in qualche modo in linea con le osservazioni fatte da Arbuckle et al che hanno evidenziato come, tra pazienti con positività degli anticorpi anti-nucleo, la comparsa del LES di associ con l'accumulo di autoanticorpi (36).

La valutazione delle manifestazioni clinico-sierologiche delle UCTD stabili con un follow up di almeno 5 anni, conferma il fatto che tali condizioni siano caratterizzate da un profilo clinico semplificato, dalla assenza di manifestazioni di organo severe, dalla assenza di manifestazioni di organo tipiche per CTD (quali per esempio artrite erosiva, alveolite, impegno renale). Il profilo sierologico di circa la metà di questi pazienti è semplificato e caratterizzato dalla presenza di una singola specificità anticorpale (anticorpi anti-Ro/SSA o anti-RNP).

Indipendentemente dalla percentuale di evoluzione osservata nelle differenti casistiche pubblicate appare evidente che tra le Early UCTD è possibile identificare un sottogruppo di UCTD stabili (1-16, 28, 29). La corretta identificazione all'esordio di tali condizioni ha una importanza clinica e di ricerca. In ambito clinico, infatti, la identificazione di soggetti con malattie lievi può limitare la sovra-diagnosi ed il sovratrattamento del paziente, guidare il clinico nell'approntare un follow-up adeguato e nella corretta distribuzione delle risorse.

In ambito di ricerca la identificazione corretta di differenti sottogruppi di pazienti rappresenta il primo passo per la esecuzione di studi osservazionali, trial clinici e studi volti a valutare la patogenesi delle malattie autoimmuni sistemiche (16, 37).

Nel 1999 sono stati proposti i seguenti criteri classificativi preliminari per la corretta identificazione delle UCTD:

1. presenza di segni e sintomi suggestivi di malattia autoimmune sistemica ma che non soddisfano i criteri esistenti per CTD;
2. presenza di anticorpi antinucleo in almeno due determinazioni;
3. durata di malattia superiore ai tre anni.

Fu inoltre proposto di definire Early UCTD le condizioni con durata di malattia inferiore ai tre anni (28). Il limite temporale consente la esclusione di forme transitorie, rapidamente evolutive verso con-

nettività definite e la inclusione della positività degli anticorpi anti-nucleo consente la esclusione di molte forme di artrite indifferenziata. Tuttavia tali criteri non sono in grado di identificare i pazienti dall'esordio né di escludere forme ad evoluzione

successiva ai tre anni di durata di malattia. Una possibile soluzione a tali limiti può essere costituita dallo sviluppo di criteri di esclusione, in parte già proposti (38). Ulteriori studi tuttavia appaiono necessari in questa direzione.

RIASSUNTO

Il termine connettiviti indifferenziate (UCTD) viene utilizzato per identificare un gruppo di malattie autoimmuni sistemiche che non soddisfano i criteri classificativi esistenti per le connettiviti definite (CTD). Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'evoluzione verso CTD di un gruppo storico di 91 pazienti con UCTD seguiti presso il nostro centro e di descrivere i pazienti con UCTD stabile e seguiti per oltre 5 anni.

I pazienti sono stati selezionati in base alla presenza di un profilo indifferenziato dopo il primo anno di malattia. Tali pazienti sono stati regolarmente seguiti presso la nostra UO ed ogni anno è stata rivalutata la diagnosi in base ai diversi criteri classificativi pubblicati.

Sette pazienti con UCTD con un follow up complessivo inferiore ai 5 anni sono stati esclusi dalla analisi. Lo studio è stato pertanto condotto su 84 pazienti (F: 81, M: 3) con UCTD ed un follow up minimo di 5 anni. Nel corso del follow up 28 pazienti (33%) hanno presentato una evoluzione verso connettiviti definite. In particolare 22 pazienti (26% del totale) verso un lupus eritematoso sistemico (LES), i restanti 6 pazienti verso altre CTD (2 sindrome di Sjögren primitiva, 2 sindromi overlap, 1 sclerodermia, 1 artrite reumatoide). L'evoluzione verso CTD è stata osservata dopo una durata media di malattia di $80,6 \pm 66,8$ mesi (min 14, max 336, mediana 72). L'evoluzione verso il LES è avvenuta dopo una durata media di malattia di $66,8 \pm 43,3$ mesi (min 17, max 216, mediana 57). la presenza di anticorpi anti-cardiolipina (ACLA) IgG è l'unica variabile associata alla evoluzione verso il LES. I pazienti con UCTD stabile nel corso del follow up non hanno presentato impegno di organo maggiore e hanno un profilo anticorpale semplificato (anticorpi anti-Ro/SSA risultavano l'unica specificità nel 22% dei pazienti e gli anticorpi anti-RNP nel 13%).

I nostri risultati sono in parte in linea con quanto riportato dalla letteratura evidenziando la evoluzione verso connettiviti definite nel 30% circa dei pazienti ad esordio indifferenziato, confermando il significato prognostico del profilo anticorpale per lo sviluppo di connettiviti definite. Inoltre viene confermata la esistenza di UCTD stabili con un profilo clinico lieve e anticorpale semplificato.

La identificazione precoce dei pazienti con UCTD stabile può avere importanti ricadute nella pratica clinica e nella ricerca, pertanto la ridefinizione di criteri classificativi appare oggi di centrale importanza.

Parole chiave - Connettiviti indifferenziate, connettiviti definite, criteri classificativi, anticorpi anti-cardiolipina.

Key words - *Undifferentiated connective tissue diseases, defined connective tissue diseases, classificative criteria, anti-cardiolipin antibodies.*

BIBLIOGRAFIA

- Moutsopoulos HM, Talal N. Viewpoint. Connective tissue diseases: one disease or many? *Lupus* 1994; 3: 5-10.
- LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 341-3.
- Ganczarczyk L, Urowitz MB, Gladman DD. Latent lupus. *J Rheumatol* 1989; 16: 475-8.
- Greer JM, Panush RS. Incomplete lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2473-6.
- Alarcón GS, Williams GV, Singer JZ, Steen VD, Clegg DO, Paulus HE, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well-established connective tissue disease. *J Rheumatol* 1991; 18: 1332-9.
- Clegg DO, Williams JH, Singer JZ, Steen VD, Schlegel S, Ziminski C, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. II. The frequency of circulating antinuclear antibodies in patients with early rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1991; 18: 1340-3.
- Mosca M, Tavoni A, Neri R, Bencivelli W, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles in 91 patients followed for at least 1 year. *Lupus* 1998; 7: 95-100.
- Danieli MG, Fraticelli P, Franceschini F, Cattaneo R, Farsi A, Passaleva A, et al. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 585-91.
- Dijkstra S, Nieuwenhuys EJ, Swaak AJ. The prognosis and outcome of patients referred to an outpatient clinic for rheumatic diseases characterized by the presence of antinuclear antibodies (ANA). *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 33-7.
- Williams HJ, Alarcón GS, Joks R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO et al. Early undifferentiated tissue disease. VI. An inception cohort after 10 years: disease remis-

- sions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol* 1999; 26: 816-25.
11. Vila LM, Mayor AM, Valentin AH, Garcia- Soberal M, Vila S. Clinical outcome and predictors of disease evolution in patients with incomplete lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 110-5.
 12. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicenter study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology* 2001; 40: 89-94.
 13. Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, Quinzanini M, Caporali R, Calzavara-Pinton P, et al. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSA: clinical features and follow up of 148 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 403-9.
 14. Mosca M, Neri R, Bencivelli W, Tavoni A, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue disease: analysis of 83 patients with a minimum follow up of 5 years. *J Rheumatol* 2002; 29: 2345-9.
 15. Bodolay E, Csiki Z, Szekanez Z, Ben T, Kiss E, Zehner M, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 313-20.
 16. Mosca M, Neri R, Strigini F, Carmignani A, Totti D, Tavoni A, Bombardieri S. Pregnancy outcome in patients with undifferentiated connective tissue disease: a preliminary study on 25 pregnancies. *Lupus* 2002; 11: 304-7.
 17. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
 18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
 19. Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R and Sharp GC (Editors). *MCTD and Anti-Nuclear Antibodies*. Amsterdam, Elsevier 1987: 23-32.
 20. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Part I. *N Engl J Med* 1975; 292: 344-7.
 21. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Part II. *N Engl J Med* 1975; 292: 403-7.
 22. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
 23. Vitali G, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
 24. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295-306.
 25. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criterion Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
 26. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-6.
 27. Lazaro MA, Maldonado Cocco JA, Catoggio LJ, Babini SM, Messina OD, Garcia Morteo O. Clinical and serologic characteristics of patients with overlap syndrome: Is mixed connective tissue disease a distinct clinical entity? *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 58-65.
 28. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 615-20.
 29. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a new frontier for rheumatology. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 1011-23.
 30. Lom-Orta H, Alarcon-Segovia D, Diaz-Jouanen E. Systemic lupus erythematosus. Differences between patients who do, and who do not, fulfill classification criteria at the time of diagnosis. *Rheumatology* 1980; 7: 831-7.
 31. Lockshin MD. What is SLE? Editorial. *J Rheumatol* 1989; 16: 419-20.
 32. Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: "PRE-APS" (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes ("MAPS"). *Autoimmun Rev* 2006; 6: 76-80.
 33. Rand Mariq H, Valter I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl. 33): S5-S13.
 34. Martinez JB, Valero JS, Bautista AJ, Restrepo JF, Matteson EL, Rondon F, et al. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 47-53.
 35. Vandergheynst F, Ocmant A, Sordet C, Humbel RL, Goetz J, Roufosse F, et al. Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 129-33.
 36. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526-33.
 37. Tani C, Mosca M, d'Ascanio A, Versari D, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Chronic inflammation and endothelial dysfunction: analysis of a cohort of patients with SLE and UCTD. *Reumatismo* 2006; 58: 212-8.
 38. Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated or both? *J Rheumatol* 2005; 32: 213-5.