

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Relación de los anticuerpos anti-péptido citrulinado con manifestaciones osteo-articulares en una cohorte de pacientes con esclerodermia

Relationship between anti-cyclic citrullinated protein antibodies and osteoarticular manifestations in a cohort of systemic sclerosis patients

Yimy F. Medina¹, Mauricio Ortiz², Nancy Barrera³, Philippe Chalem⁴,
Adriana Motta², Felipe Zamora⁵, Enrique Calvo⁶

Resumen

Introducción: la esclerodermia es una alteración autoinmune caracterizada por induración y engrosamiento de la piel. Durante el curso de la enfermedad los pacientes pueden padecer síntomas de afectación musculoesquelética que incluyen artralgias, artritis, pérdida de función articular y discapacidad consecuente.

Objetivos: se estudió la relación de las manifestaciones osteo-articulares clínicas y radiológicas con los anticuerpos anti-péptido citrulinado en una cohorte de pacientes con esclerodermia.

Materiales y métodos: se evaluó la historia clínica de pacientes con esclerodermia buscando datos con características de la enfermedad, afectación de órgano blanco y síntomas osteo-articulares. A todos los pacientes se les realizó anticuerpos anti-péptido citrulinado de tercera generación y se les tomó radiografía de manos y pies.

Resultados: se incluyeron en forma consecutiva 123 pacientes y se analizaron los datos de 100 pacientes. Ochenta y cuatro pacientes con esclerodermia limitada y 16 con esclerodermia difusa. El promedio de edad fue de 55,5 años y la mediana del tiempo de diagnóstico correspondió a 6,9 años. Catorce pacientes presentaron anticuerpos anti-péptido citrulinado positivos (14%), 4 pacientes con esclerodermia difusa y 9 pacientes con esclerodermia limitada. Dieciocho pacientes (18%) presentaron el factor reumatoide IgM positivo y no se observó relación entre la afectación de órgano blanco con los anticuerpos. El 72% de los pacientes presentaron síntomas osteo-articulares, 17 de ellos presentaron artralgias (23,6%). La combinación de artralgias y artritis se observó en 25 (34,7%) de los pacientes. Artralgias, artritis y contracturas en 10 (13,9%) pacientes. Dos pacientes presentaron artritis (2,8%), 3 contracturas (4,2%)

1. Médico Internista, Reumatólogo, Hospital Simón Bolívar, Fundación Instituto de Reumatología.
2. Dermatólogo, Hospital Simón Bolívar.
3. Bacteriólogo, Fundación Instituto de Reumatología.
4. Médico Internista, Reumatólogo, Fundación Instituto de Reumatología.
5. Magister en Epidemiología.
6. Médico Radiólogo.

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

Fuente de financiación: La Asociación Colombiana de Reumatología otorgó financiación al presente trabajo. La Fundación Instituto de Reumatología Fernando Chalem financió el costo de los reactivos para factor reumatoide y anticuerpos anti péptido citrulinado. La universidad El Bosque financió la realización de los anticuerpos anti-Scl70.

Recibido: 11 de febrero de 2011
Aceptado: 22 de junio de 2011

y 5 calcinosis (6,9%). Analizando la asociación entre los anticuerpos antiCCP y la afectación clínica articular, no se encontró asociación estadísticamente significativa ($p= 0,095$).

En el análisis radiológico se observó: En las manos con mayor frecuencia resorción ósea u osteolisis (72%). También se observó calcinosis (54%), aumento de tejidos blandos (49%) y contracturas en flexión (31%). En los pies se observó con mayor frecuencia resorción falángica u osteolisis (13%). Además calcinosis (10%), disminución del espacio articular (6%). Se evidenció una asociación de calcinosis con los antiCCP positivos.

Conclusión: los hallazgos articulares fueron frecuentes en esta cohorte de pacientes con esclerodermia. La prevalencia de los anticuerpos antiCCP y factor reumatoide fueron de alrededor del 15%. Se observó más alteraciones radiológicas en las manos que los pies probablemente por factores mecánicos. Se observó una asociación de calcinosis en las manos con los antiCCP.

Palabras clave: esclerosis sistémica, manifestaciones osteo-articulares, anticuerpos anti-péptido citrulinado.

Summary

Introduction: scleroderma is an autoimmune disease characterized by induration and thickening of skin. Patients may suffer from musculoskeletal symptoms which include arthralgias, arthritis, loss of articular function and disability.

Objectives: we sought to assess any association between radiographic features, osteoarticular manifestations, and anti-CCP antibodies in a cohort of scleroderma patients.

Materials and methods: we evaluated the clinical features of patients searching for demographic characteristics, organ system involvement and osteoarticular symptoms. The presence of anti-CCP IgG was evaluated in all patients. Standard radiographs of hands and feet were taken and analyzed.

Results: one hundred twenty three consecutive patients were included and 100 patients were analyzed in the present study. Eighty four patients had limited scleroderma and 16 patients had diffuse scleroderma. The mean age was 55.5 years and the median time of diagnosis was 6.9 years. Fourteen patients were positive for presence of anti-CCP (14%), 4 patient for diffuse form and 9 patients for limited form. Eighteen patients were positive for IgM rheumatoid factor test (18%). It was not seen an association between organ involvement and antibodies. Seventy two percent of patients showed osteoarticular symptoms, 17 of them had arthralgias (23.6%), 25 had arthralgias and arthritis (34.7%), and 10 had arthralgias, arthritis and contractures (13.9%). Two patients showed arthritis (2.8%), three contractures (4.2%) and 5 calcinosis (6.9%). There was no association between the presence of anti-CCP antibodies and osteoarticular manifestations ($p= 0.095$). Radiographic features seen on hands were osteolysis (72%), calcinosis (54%), increasing of soft tissues (49%) and flexion contractures (31%). On feet was seen osteolysis (13%), calcinosis (10%) and decreasing of articular space (6%). There was association between calcinosis and anti-CCP antibodies.

Conclusion: the articular findings were frequently seen in this scleroderma cohort. Prevalence of anti-CCP antibodies and rheumatoid factor was around 15% positive. Hands showed more alterations than feet, probably for mechanistic factors. It was seen an association between hand calcinosis and anti-CCP antibodies.

Key words: systemic scleroderma; osteoarticular manifestations; anti-CCP antibodies.

Introducción

La esclerodermia o esclerosis sistémica (ES) es una alteración multisistémica autoinmune de causa desconocida caracterizada por induración y engrosamiento de la piel. Esta enfermedad tiene una presentación clínica heterogénea con un espectro de severidad que varía desde la presencia de placas inocuas de fibrosis cutánea en las formas localizadas como morfea y esclerodermia lineal hasta la afección cutánea difusa y rápi-

damente progresiva asociada con alteraciones inflamatorias, vasculares y fibroticas de los órganos internos en la esclerosis sistémica (ES). Durante el curso de la enfermedad muchos pacientes padecen una gran variedad de afectación musculoesquelética que se puede manifestar en forma inicial y temprana como mialgias, atrofia muscular, artralgias con o sin artritis, contracturas en flexión con la subsecuente pérdida de función articular y discapacidad¹. En ocasiones es difícil

determinar si los síntomas son debido al engrosamiento cutáneo o a una afectación articular en los pacientes con ES. Una de las manifestaciones predominantes en algunos pacientes con esclerodermia son las artralgias y la artritis². En algunos de ellos es difícil distinguirlas con la Artritis reumatoide (AR) en algún momento de la enfermedad, especialmente en el inicio y particularmente cuando no se evidencia los cambios radiológicos característicos de la AR. Además, en la esclerodermia se puede observar un factor reumatoide positivo³. La ocurrencia de artropatía en pacientes con esclerodermia es bien reconocida desde que fue informada por primera vez en 1847 y se ha descrito cambios radiográficos de la ES en cambios extra-articulares como la calcinosis subcutánea y la resorción de los penachos digitales y en cambios articulares como la disminución del espacio articular, la osteopenia periarticular y las erosiones⁴.

Los anticuerpos anti-péptido citrulinado se consideran anticuerpos de tipo IgG contra los péptidos que han sido citrulinados. El objetivo de estos anticuerpos es la filagrina que es una proteína expresada en los estadios tardíos de la diferenciación terminal de las células epiteliales de la piel y esófago de los mamíferos. Además, estos auto-anticuerpos se dirigen contra la filagrina citrulinada o modificada post-translacional. Este proceso post-translacional incluye la deiminación de las citrulinas en ciertos polipéptidos que es catalizado por la enzima peptidilarginina deiminasa dependiente de iones de calcio. El resultado bioquímico de este proceso es la conversión de argininas cargadas positivamente a citrulinas polares y no cargadas⁵. Los anticuerpos anticitrulina se han considerado específicos para la AR⁶ pues se ha determinado que son específicos en más del 80% en suero de pacientes con la enfermedad, aunque se han descrito en otras patologías entre las que están la ES aunque en menor frecuencia que en la AR⁷⁻⁹.

Se desconoce la frecuencia de anti-CCP en pacientes con esclerodermia en nuestro medio y se han realizado muy pocos estudios en otras partes del mundo. Los anticuerpos anti-péptido citrulinado se consideran anticuerpos de tipo IgG contra los péptidos que han sido citrulinados.

El presente estudio tiene como objetivo explorar la relación de las manifestaciones osteo-articulares y de órganos blanco, clínicas y radiológicas de la ES con los anticuerpos anti-CCP.

Materiales y métodos

Los pacientes fueron mayores de 18 años, con diagnóstico de ES difusa o limitada según los criterios de la ACR de 1980¹⁰ y clasificadas según LeRoy¹¹, luego del consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio.

Se tomaron los datos de 123 pacientes que de forma consecutiva ingresaron al estudio. Tres pacientes rechazaron voluntariamente ingresar al estudio. Cinco pacientes se excluyeron por presentar otras enfermedades de tejido conectivo y/o tener una enfermedad de sobreposición de enfermedades de tejido conectivo, cuatro pacientes fallecieron antes del proceso de análisis de laboratorio y los demás se excluyeron por imposibilidad para realizar toma de muestras serológicas o de radiología.

Cada uno de los pacientes se evaluó por medio de instrumentos de registro (formularios) que diligenciaron dos de los investigadores (YM, MO) y en donde se registraron las siguientes variables que se tomaron de la historia clínica: a) datos de identificación (nombre, documento de identidad, historia clínica e instituto de procedencia, ocupación, teléfono, dirección, edad y sexo), b) características clínicas de la enfermedad como: duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas, forma de presentación al inicio de la enfermedad, órganos comprometidos, antecedentes familiares y personales, síntomas y signos osteo-articulares como artralgias, artritis, contracturas en flexión, calcinosis y duración de los síntomas, c) datos de positividad o negatividad de algunos anticuerpos.

A todos los pacientes se les realizó una toma de muestra sanguínea para determinaciones de los anticuerpos anti-CCP por uno de los investigadores (NB) sin que conociera los datos clínicos de los pacientes. Los anticuerpos anti-péptido citrulinado de tercera generación por procedimiento de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) a través de la marca registrada QUANTA-

Lite para una detección semi-cuantitativa de los anticuerpos en suero humano del tipo IgG. El antígeno usado en QUANTA Lite CCP IgG ELISA es un péptido sintético cíclico con citrulina de gran sensibilidad y especificidad para la detección de anticuerpos en pacientes con AR. Este antígeno está unido a la superficie de una placa con micropocillos. Se añaden controles y muestras convenientemente diluidas en pocillos separados, uniéndose durante la incubación los anticuerpos anti CCP IgG al antígeno que los recubre. El resto de componentes no unidos se elimina mediante lavado y se añade conjugado anti IgG humana a cada pocillo. Un segundo paso de incubación permite que el conjugado se una a los anticuerpos presentes. Tras un lavado que elimina el conjugado sobrante, se añade un sustrato cromogénico y tras incubación la actividad enzimática presente en el pocillo es proporcional a la intensidad de color desarrollado. El ensayo se evaluó fotométricamente comparando la intensidad de color en las muestras con la de los controles. La muestra se clasificó como positiva cuando se obtuvo un valor de 21 unidades o más y se clasificó como negativa cuando se obtuvo un resultado de 20 unidades o menos¹².

Se le tomó a cada paciente radiografía simple de manos y de los pies con la misma técnica con el fin de estandarizar la técnica. Para la radiografía de manos se tomó la radiografía sentando al paciente en el extremo de la mesa con el codo flexionado a unos 90° y la mano y el antebrazo sobre la mesa. Colocando la mano en pronación con la superficie palmar en contacto con el chasis; separando ligeramente los dedos. Se alineó el eje mayor de la mano y el antebrazo con el eje mayor de la porción del chasis por exponer. Se centró la mano y la muñeca en la mitad no cubierta del chasis. Para obtener la radiografía de pies, el paciente está de pie y todo el peso corporal distribuido uniformemente en ambos pies. Los pies estuvieron rectos, perpendiculares al chasis (pantalla intensificadora de detalle) paralelos entre sí y con los bordes laterales del chasis. El tubo de rayos X se angula 15 grados en dirección posterior hacia la parte media entre ambos pies a la altura de la base de los metatarsianos. Se analizó los siguientes

parámetros radiológicos: aumento de tejidos blandos, osteopenia yuxta-articular, disminución de espacio articular, erosiones, subluxación, luxación, anquilosis, contractura en flexión, resorción falángica, osteolisis, calcificaciones de tejidos blandos, calcinosis y otros hallazgos (ver ejemplo en figura 1). Las radiografías fueron analizadas por uno de los investigadores que es experto en la lectura de radiografías (EC) sin conocer los datos clínicos de los pacientes.

Se aprobó el protocolo de estudio por el comité de ética de la Fundación instituto de reumatología Fernando Chalem.

Figura 1. Radiografía simple de mano de paciente de 48 años con esclerodermia de 5 años de evolución que muestra: 1. Aumento de tejidos blandos. 2. Disminución de espacio articular en articulaciones IFD. 3. Resorción falángica de la falange distal del dedo índice. 4. Calcinosis en el extremo distal del dedo medio.

El análisis estadístico consistió en realizar pruebas no paramétricas para evaluar las diferencias entre los pacientes con alteraciones serológicas y/o clínicas con los pacientes que no tenían alteraciones. La significancia estadística para las asociaciones se calculó usando la prueba exacta de Fisher o Chi² cuando fue necesario. El paquete estadístico usado fue epidat 4.0.

Resultados

El total de pacientes incluidos para el estudio fue de 100. Ochenta y cuatro pacientes con esclerodermia limitada y 16 con esclerodermia difusa. Los pacientes pertenecían a la consulta de la Fundación instituto de reumatología, hospital simón Bolívar y de varias entidades

promotoras de salud del régimen contributivo. El promedio de edad de los pacientes fue de 55,5 años (de 26 a 84 años, DE 12,3) y la mediana del tiempo de diagnóstico correspondió a 6,9 años (desde 1 año a 25 años, DE 5,4). Todos los pacientes eran de raza mestiza y la mayoría pertenecían al régimen contributivo del sistema nacional de salud (69%). Noventa y siete pacientes fueron mujeres (97%), y la ocupación más frecuente fue hogar (45 pacientes) seguido por empleado (33 pacientes), independiente (13 pacientes), cesante (9 pacientes). En cuanto al régimen de afiliación 69 (69%) pacientes pertenecían al régimen contributivo, 29 (29%) al subsidiado y 2 (2%) pacientes no registraban afiliación definida (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes con esclerodermia.

	Promedio	DS*	Mediana	RIQ**		N*****
				P25***	P75****	
Edad	55,5	12,3	57	47	64,8	98
Tiempo años diagnóstico	6,9	5,4	5	3,5	10	99
Puntaje Rodnan	11	7,3	9	6	14,3	100
	N*****	%				
Género						
Femenino	96	96,00%				
Ocupación						
Empleado	33	33,00%				
Independiente	13	13,00%				
Hogar	45	45,00%				
Cesante	9	9,00%				
Total	100	100,00%				
Etnia						
Mestizo	100	100%				
Afiliación al SGSSC*****						
Contributivo	69	69,00%				
Subsidiado	29	29,00%				
No afiliado	2	2,00%				
Total	100	100,00%				
Tipo de esclerodermia						
Limitada	84	84,00%				
Difusa	16	16,00%				
Total	100	100,00%				

*DS: Desviación estándar

**RIQ: Rango intercuartilico

***P25: Percentil 25

****P75: Percentil 75

*****N: Número de observaciones

*****SGSSC: Sistema general de seguridad social en Colombia

Del total de pacientes con esclerodermia, 60 (60%) presentaron ANA anticentrómero y 11 (11%) presentaron anti-Scl70. En la variedad limitada hubo 54 pacientes (54%) con anticentrómero y 2 pacientes (2%) con anti-Scl 70. En la variante difusa se presentaron 6 pacientes (6 %) con patrón anticentrómero y 9 pacientes (9%) con anti-Scl 70. Del total de los pacientes estudiados, 14 pacientes presentaron antiCCP positivos (14%), 4 pacientes de ellos con esclerodermia difusa y 9 pacientes con esclerodermia limitada. Dieciocho pacientes (18%) presentaron el factor reumatoide IgM positivo.

El tipo y la frecuencia de afectación de órgano blanco en los pacientes con esclerodermia se muestran en la Tabla 2. Tres pacientes presentaron arritmia cardiaca y 2 pacientes presentaron pericarditis. No se observó relación entre la afectación cardiaca, pulmonar y renal con los anticuerpos antiCCP ($P = 0,212$).

En cuanto a los síntomas de alteración osteo-articular, la mayoría de pacientes presentaron síntomas (72%), 17 pacientes presentaron artralgias (el 23,6% del total de los pacientes que presentaron manifestaciones osteo-articulares), la combinación de artralgias y artritis se observó en 25 de los pacientes (34,7%), artralgias, artritis y contracturas en 10 (13,9%). Dos pacientes presentaron artritis (2,8%), 3 contracturas (4,2%) y 5 calcinosis (6,9%) (Tabla 2). Analizando la asociación entre los anticuerpos antiCCP y la afectación clínica articular, no se encontró asociación estadísticamente significativa, aun cuando se sugiere una tendencia ($p = 0,095$).

En el análisis radiológico se observó en las manos con mayor frecuencia resorción ósea u osteolisis (72%), calcinosis (54%), aumento de tejidos blandos (49%) y contracturas en flexión (31%). En los pies se observó resorción falángica u osteolisis (13%), calcinosis (10%), disminución del espacio articular (6%). La observación radiológica de calcinosis en manos evidencia la única asociación con los antiCCP positivos (Tabla 3).

Discusión

Este es uno de los pocos estudios que se desarrolla buscando las características radiológicas, de

Tabla 2. Frecuencia de afectación de órganos blanco en pacientes con Esclerodermia. Total de pacientes 100.

	Número de pacientes	Porcentaje
Sistema cardiaco	5	5,0%
Sistema pulmonar	36	36,0%
Hipertensión pulmonar	24	66,7%
Fibrosis pulmonar	5	13,9%
Hipertensión y fibrosis	7	19,4%
Sistema gastrointestinal	31	30,7%
Alteración esofágica	31	100,0%
Sistema renal	25	24,8%
Hipertensión arterial	20	80,0%
Insuficiencia renal	2	8,0%
Hipertensión e Insuficiencia renal	3	12,0%
Sistema articular (síntomas)	72	72,0%
Artralgias	17	23,6%
Artritis	2	2,8%
Contracturas	3	4,2%
Calcinosis	5	6,9%
Artralgias y artritis	25	34,7%
Artralgias, artritis y contracturas	10	13,9%
Artralgias y calcinosis	4	5,6%
Artralgias y contracturas	3	4,2%
Artralgias, artritis y calcinosis	1	1,4%
Artralgias, contracturas y calcinosis	1	1,4%
Todos los síntomas	1	1,4%

anticuerpos antiCCP y factores reumatoides en pacientes con ES. Este es el primer estudio de una cohorte colombiana y latinoamericana. El número de pacientes en el presente estudio es representativo aunque hubo un número relativamente pequeño de pacientes de esclerodermia difusa.

Cerca de las dos terceras partes de los pacientes presentaron algún síntoma articular o una combinación de ellos, lo que nos revela que estos síntomas fueron frecuentes en esta cohorte, estos resultados concuerdan con observaciones realizadas por otros autores^{13,14}. Cerca de la cuarta parte de los pacientes presentó artralgias como

Tabla 3. Relación de hallazgos radiológicos en manos y pies con los AntiCCP.

	No. Ptes (%) con datos positivos en manos	Valor p	No. Ptes (%) con datos positivos en pies	Valor p
Aumento de tejidos blandos	49 (49%)	0,968	5(5%)	0,494
Osteopenia yuxta-articular	2(2%)	0,102	0(0%)	No calculable
Disminución de espacio articular	51(51%)	0,544	6(6%)	No calculable
Erosiones	5(5%)	0,490	1(1%)	No calculable
Subluxación	22(22%)	0,190	0(0%)	No calculable
Luxación	3(3%)	No calculable	0(0%)	No calculable
Anquilosis	0(0%)	No calculable	0(0%)	No calculable
Contractura en flexión	31(31%)	0,573	0(0%)	No calculable
Resorción falángica, Osteolisis	72(72%)	0,385	13(13%)	No calculable
Calcinosis	54(54%)	0,000	10(10%)	No calculable

principal síntoma, alrededor de la tercera parte presentó una combinación de artralgiyas y artritis, y casi el 14% presentó una combinación de artralgiyas, artritis y contracturas, lo que nos demuestra claramente que los síntomas osteoarticulares son muy frecuentes como se ha descrito por algunos autores^{15,16}. No hubo una clara asociación de los hallazgos clínicos de afectación articular y los antiCCP, aunque si aumentáramos el tamaño de la muestra probablemente pudiéramos definir mejor esta asociación.

Los hallazgos radiográficos son interesantes ya que se observó una gran frecuencia de alteraciones radiológicas con gran predominio en las manos con relación a los pies. Se podría inferir que intervienen muchos factores entre los que estarían principalmente los factores mecánicos. Es de anotar que en el pie es mucho más difícil examinar las articulaciones que en las manos como sucede en todas las enfermedades reumáticas y más aun en la esclerodermia, en que la afectación de la piel limita la definición de las alteraciones articulares y de los tejidos blandos.

Se observó en nuestra serie una frecuencia baja de erosiones como lo describió Rodnan en su estudio¹⁷ aunque algunos autores han encontrado una frecuencia no tan baja^{18,19}. No hubo asociación de las erosiones con los anticuerpos antiCCP y esto podría ser obvio ya que las ero-

siones y estos anticuerpos son más específicos en la artritis reumatoide.

Este estudio nos demuestra que existe una asociación entre el hallazgo radiográfico en las manos de calcinosis y los anticuerpos antiCCP. En aquellos pacientes en los que se observó los hallazgos de osteopenia yuxta-articular, erosiones y disminución de espacio articular se podría sugerir la existencia de una sobreposición entra esclerodermia y artritis reumatoide más aun si se tiene antiCCP y/o factor reumatoide positivos. Los anticuerpos antiCCP y el factor reumatoide IgM fueron positivos en alrededor del 15 % de los pacientes con esclerodermia lo que está de acuerdo a lo encontrado en países de Europa, esto nos revela que en la esclerodermia también se encuentran los antiCCP positivos, aunque en mucho menor frecuencia que en la artritis reumatoide. En aproximadamente una tercera parte de los pacientes, se presentó afectación del sistema respiratorio y gastrointestinal y en una cuarta parte afectación del sistema renal.

El presente estudio es observacional de tipo transversal, por tanto nos sirve solo para generar hipótesis, ya que el estudio definitivo para tomar este tipo de conclusiones es de otro tipo de diseño. Una debilidad del estudio, es la poca frecuencia de pacientes con esclerodermia difusa, asimismo puede ser una debilidad el tiempo

transcurrido desde el inicio de la enfermedad (6,9 años en promedio), por lo que es probablemente más fácil observar afectación de órganos blanco incluyendo los hallazgos articulares comparados al observar pacientes con enfermedad temprana o con menos tiempo de evolución.

Conclusiones

Los hallazgos articulares son frecuentes en los pacientes con esclerodermia. La prevalencia de los anticuerpos antiCCP y factor reumatoide son de alrededor del 15% en los pacientes con esclerodermia. No se observó relación de los anticuerpos antiCCP y la afectación de órganos blanco internos (corazón, pulmón, gastrointestinal y riñón). Se observó síntomas osteoarticulares en la mayoría de pacientes. Se observó más alteraciones radiológicas en las manos que los pies, probablemente por factores mecánicos. Se observó una relación de calcinosis con los antiCCP.

Referencias

1. Medsger TA. Progressive systemic sclerosis: skeletal muscle involvement. *Clin Rheum Dis* 1979;5(1):103-113.
2. Blocka KLN, Basset LW, Furst DE, Clements PJ, Paulus HE. The arthropathy of advanced progressive Systemic sclerosis. A radiographic survey. *Arthritis Rheum* 1981;24(7):874-884.
3. Misra R, Darton K, Jewkes RF, Black CM, Maini RN. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995;34:831-837.
4. La Montagna G, Sodano A, Capurro V, Malesci D, Valentini G. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol* 2005;34(1):35-41.
5. Zendman A, Van Venrooij W, Pruijn G. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:20-25.
6. Cohen MJ, Persellin RH. Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic sclerosis in four patients. *Scand J Rheumatol* 1982;11(4):241-245.
7. Amezcua-Guerra L, Rashidi S, Marquez-Velasco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojalil R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhupeus': a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy* 2006;8(5):1-5.
8. Sene P, Ghillani-Dalbin P, Limal N, Thibault V, Van Boekel T, Piette J, Cacoub P. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:394-397.
9. Schellekens GA, Visser H, De Jong BAW, van de Hoogen FHJ, Hazes JMW, Breedveld FC et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):155-163.
10. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
11. LeRoy EC, Black CM, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-205.
12. Van Gaalen FA et al. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first- and second anti-cyclic citrullinated peptide autoantibody (CCP1 and CCP2) tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1510-1512.
13. Blocka KLN, Basset LW, Furst DE, Clements PJ, Paulus HE. The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis. A radiographic survey. *Arthritis Rheum* 1981;24(7):874-888.
14. Misra R, Darton K, Jewkes RF, Black CM, Maini, RN. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995;34:831-837.
15. Baron M, Lee P, Keystone E. The articular manifestations of progressive systemic. Sclerosis (scleroderma). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1982;41:147-152.
16. Tuffanelli D, Winkelmann R. Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961;84:359-371.
17. Rodnan GP. The nature of joint involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Clinical study and pathologic examination of synovium in twenty-nine patients. *Ann Intern Med* 1962;56:422-439.
18. Rabinowitz J, Twersky J, Guttaduria M. Similar bone manifestation of scleroderma and rheumatoid arthritis. *Am J Roentgenol*.
19. Resnick D, Greenway G, Vint VC, Robinson CA, Piper S. Selective involvement of the first carpometacarpal joint in scleroderma. *Am J Roentgenol* 1978;131:283-286.