

<https://doi.org/10.58450/rcr.v42i1.150>

Más allá de dos enfermedades: Revelando las realidades clínicas únicas del síndrome de superposición de esclerosis sistémica y lupus eritematoso sistémico

Beyond two diseases: Unveiling the unique clinical realities of systemic sclerosis - systemic lupus erythematosus overlap syndrome

Rebeca Rebouças Pereira¹, Thelma Larocca Skare¹, Patricia Martin¹

¹Faculdade Evangelica Mackenzie.

RESUMEN

Introducción: La esclerosis sistémica (ES) y el lupus eritematoso sistémico (LES) son enfermedades autoinmunes crónicas del tejido conectivo. Su coexistencia, denominada síndrome de superposición ES-LES (SSP), configura un cuadro clínico complejo y poco estudiado, especialmente en poblaciones brasileñas. El objetivo de este estudio fue caracterizar y comparar el perfil clínico de pacientes con ES, LES y SSP. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y transversal, basado en la revisión de historias clínicas de un servicio de reumatología. Se incluyeron 103 pacientes: 44 con ES, 39 con LES y 20 con SSP, siguiendo los criterios ACR/EULAR 2013 para ES y 2019 para LES. Se analizaron datos demográficos, clínicos, laboratoriales e imagenológicos. **Resultados:** Los pacientes con LES fueron diagnosticados a menor edad (32,8 años) que los de ES (47,7 años), con valores intermedios en SSP (35,2 años). Predominaron mujeres y afrodescendientes en SSP (52,6%). El fenómeno de Raynaud fue universal en SSP (100%), y la enfermedad pulmonar intersticial más frecuente en ES (75%) y SSP (50%). El anti-U1RNP fue positivo en 70% de SSP, y la linfopenia afectó al 95%. **Conclusión:** El SSP representa una entidad clínica singular, con combinación de manifestaciones pulmonares y articulares, heterogeneidad serológica y predominio en mujeres jóvenes afrodescendientes.

Palabras clave:

Lupus Eritematoso Sistémico,
Esclerodermia Sistémica,
Enfermedades del colágeno.

ABSTRACT

Background: Systemic sclerosis (SSc) and systemic lupus erythematosus (SLE) are chronic autoimmune connective tissue diseases. Their coexistence, known as SSc-SLE overlap syndrome (OS), creates a complex and uncommon clinical scenario, particularly underexplored in Brazilian populations. This study aimed to characterize and compare the clinical profiles of patients with SSc, SLE, and OS. **Methods:** A retrospective, observational, cross-sectional study was conducted through medical record review from a rheumatology referral service. A total of 103 patients were included: 44 with SSc, 39 with SLE, and 20 with OS. Inclusion followed the 2013 ACR/EULAR criteria for SSc and the 2019 ACR/EULAR criteria for SLE. Demographic, clinical, laboratory, and imaging data were analyzed. **Results:** SLE patients were diagnosed at a younger age (32.8 years) compared to SSc patients (47.7 years), while OS patients showed intermediate values (35.2 years). Females predominated, with a higher proportion of African-descendant patients in the OS group (52.6%). Raynaud's phenomenon was universal in OS (100%). Interstitial lung disease was more frequent in SSc (75%) and OS (50%). Anti-U1RNP antibodies were positive in 70% of OS cases, and lymphopenia was observed in 95%. **Conclusion:** OS represents a distinct clinical entity combining pulmonary and joint involvement, serological heterogeneity, and predominance among young African-descendant women.

Keywords:

Lupus Erythematosus Systemic,
Scleroderma Systemic,
Collagen diseases
vaculitis.

Correspondencia:

Rebeca Rebouças Pereira
Email: rebecareboucas@gmail.com

Introducción

Las Enfermedades Autoinmunes Difusas del Tejido Conectivo (EADTC) abarcan un grupo diverso de condiciones complejas, entre ellas el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y la Esclerosis Sistémica (ES), caracterizadas por inflamación crónica y disfunción inmunológica, que comprometen múltiples órganos y sistemas^{1,2}. La etiopatogenia de estas enfermedades involucra la participación de autoanticuerpos. Dirigidos contra constituyentes celulares, lo que resalta la importancia del perfeccionamiento continuo de los métodos diagnósticos, como el examen de inmunofluorescencia indirecta para la investigación de autoanticuerpos contra antígenos intracelulares en células HEp-2, conocido clásicamente como ANA (ANA-HEp-2), que ayuda a identificar patrones específicos de fluorescencia^{3,4}.

La compleja interacción entre las EADTC se ve corroborada por la presencia de mecanismos inmunológicos compartidos y por el fenómeno de diseminación de epítomos, los cuales contribuyen a la superposición de manifestaciones clínicas y serológicas, representando un desafío diagnóstico y terapéutico^{2,5,6}.

La ES, una enfermedad autoinmune rara, se define por fibrosis progresiva, alteraciones vasculares y disfunción inmunológica, destacándose el Fenómeno de Raynaud (FR), el engrosamiento cutáneo y el compromiso visceral, siendo la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) y la Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) las principales causas de muerte^{7,8}. El LES, por su parte, se manifiesta con un amplio espectro de signos y síntomas, incluyendo eritema malar, artralgia, nefritis lúpica y manifestaciones neuropsiquiátricas como psicosis y convulsiones, reflejando el carácter sistémico de la enfermedad. Ambas patologías afectan predominantemente a mujeres en edad fértil, impactando significativamente la calidad de vida^{9,10}.

El estudio de las EADTC, especialmente del LES y de la ES, reviste suma importancia debido a la complejidad inherente al diagnóstico y tratamiento, así como por su impacto en la calidad de vida de los pacientes. El síndrome de superposición (SSP) ES-LES, caracterizado por la coexistencia de signos y síntomas de ambas enfermedades en un mismo individuo, constituye un desafío adicional. Esta condición, rara y aún poco esclarecida, exige especial atención para el reconocimiento de manifestaciones clínicas, de laboratorio e inmunológicas superpuestas^{11,12}. A diferencia de lo que ocurre con la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), la ausencia de criterios diagnósticos específicos, la heterogeneidad de los estudios existentes y la necesidad urgente de investigaciones, especialmente nacionales, que exploren la interfaz entre ES y LES, evidencian la importancia de profundizar el conocimiento acerca de esta condición, con miras a un manejo clínico más preciso y eficiente.

Así, este estudio tuvo como objetivo comparar las manifestaciones clínicas de la ES y del LES en pacientes con y sin SSP. En particular, se busca describir las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes de cada grupo, así como

identificar las diferencias y similitudes entre estas características en los grupos con y sin SSP, con el fin de contribuir a una mejor comprensión del impacto del SSP en el espectro clínico de estas enfermedades autoinmunes sistémicas.

Material y Métodos

Se trata de un estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo, realizado mediante análisis de historias clínicas de pacientes atendidos en un servicio de referencia en reumatología, en el período de agosto a noviembre de 2021.

La muestra estuvo compuesta por pacientes con diagnóstico de ES, LES y SSP asociado a estas enfermedades. Los participantes fueron divididos en tres grupos:

- Grupo ES: pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica.
- Grupo LES: pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.
- Grupo SSP-ES/LES: pacientes con diagnóstico de superposición entre esclerosis sistémica y lupus eritematoso sistémico.

La selección de pacientes se realizó mediante revisión secuencial de los registros clínicos, identificación de diagnósticos compatibles y aplicación posterior de los criterios de inclusión y exclusión definidos.

Los grupos control (ES y LES) fueron seleccionados en una proporción de dos a uno con respecto al grupo SSP-ES/LES, buscando correspondencia en relación con sexo, edad y tiempo de enfermedad. Dada la limitación en el tamaño muestral del grupo de superposición, se optó por un pareamiento 2:1 con el objetivo de aumentar el poder estadístico de los análisis. El grupo de superposición estuvo compuesto por todos los pacientes identificados en el servicio con este diagnóstico.

Se evaluaron todos los registros clínicos disponibles para revisión correspondientes a los últimos 30 años. Una vez identificados los pacientes con diagnóstico de SSP-ES/LES, estos fueron reevaluados retrospectivamente.

Fueron incluidos pacientes de ambos sexos, con edad superior a 18 años. Para pertenecer al grupo de LES, los pacientes debían cumplir al menos 10 puntos de acuerdo con los criterios clasificatorios del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2019 para LES¹³. Para ser incluidos en el grupo de ES, los pacientes debían cumplir al menos 9 puntos según los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2013 para ES¹⁴.

Fueron excluidos los pacientes con enfermedad del tejido conectivo no clasificada, aquellos con historias clínicas incompletas, los pacientes con diagnóstico establecido antes de los 16 años (formas juveniles) y los pacientes con EMTC. Para la definición de EMTC, se consideró la presencia de anticuerpos anti-U1-RNP asociada a al menos tres de los siguientes criterios clínicos: FR, dedos edematosos (*puffy fingers*), sinovitis y miositis, de acuerdo

con las definiciones descritas en la literatura especializada¹⁵.

El estudio fue aprobado por un Comité de Ética en Investigación, con dictamen registrado en la Plataforma Brasil (n.º 4.932.948; CAAE 37368920.0.0000.0103), con dispensa del término de consentimiento libre y esclarecido debido al carácter retrospectivo del diseño.

La recolección de datos fue realizada por los investigadores directamente a partir de las historias clínicas. Se obtuvieron datos demográficos, clínicos y laboratoriales, conforme se describe a continuación:

Datos demográficos: sexo, raza, edad, edad de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución (a partir del primer síntoma no Raynaud) e historial de tabaquismo activo.

Datos laboratoriales: presencia y caracterización de ANA-HEp-2, incluyendo anti-centrómero, anti-Scl70, anti-U1RNP, anti-Ro, anti-La, anti-ACA IgM, anti-ACA IgG, LAC, anti-ADNdc y anti-Sm; además de registros de leucopenia (leucocitos < 3.000/mm³), linfopenia (linfocitos < 1.500/mm³ o < 33%) y trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³).

Datos clínicos

Para ES: presencia del FR, cicatrices estelares, úlceras digitales, telangiectasias, forma clínica de la ES, microstomía, calcinosis, quejas gastrointestinales, mayor puntuación del Rodnan modificado (Rodnan-m), crisis renal esclerodérmica, dismotilidad esofágica (evaluada por seriografía esófago-estómago-duodeno), EPI (infiltrado en vidrio esmerilado o panalización en tomografía) e HAP (presión sistólica de la arteria pulmonar > 35 mmHg en ecocardiograma).

Para LES: lesiones discoides, eritema malar, úlceras de mucosa, alopecia, fotosensibilidad, manifestaciones neuropsiquiátricas (psicosis, convulsiones), miocarditis, pericarditis, pleuritis y glomerulonefritis confirmada histológicamente.

Otras manifestaciones: artralgia, artritis, miositis, síntomas sicca (xerofalmía y xerostomía) y enfermedad de Sjögren secundaria.

Los resultados de las variables continuas fueron descritos mediante medias, desviaciones estándar, medianas y amplitudes. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes. La comparación entre dos grupos, respecto a variables continuas, se realizó mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, dado que los datos no presentaron distribución normal. Para el análisis de asociación entre dos variables categóricas se aplicó la prueba exacta de Fisher, debido al tamaño reducido de algunas muestras. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con el programa IBM SPSS Statistics v.20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.).

Resultados

Del universo de 200 pacientes con ES y 400 pacientes con

LES, solo 20 cumplieron los criterios del estudio para SSP ES-LES (10% y 5%, respectivamente). Se seleccionaron 39 pacientes con LES y 44 pacientes con ES, 17 en la forma difusa y 27 en la forma limitada. Así, se incluyó un total de 103 pacientes.

La edad de los pacientes con LES varió entre 20 y 74 años, con un tiempo de enfermedad de aproximadamente una década, predominando el sexo femenino y la raza caucásica, seguida por afrodescendientes. La gran mayoría nunca tuvo hábito tabáquico.

Las manifestaciones clínicas más prevalentes en el grupo LES fueron artralgia y fotosensibilidad. El principal dominio afectado fue el cutáneo, siendo también frecuentes el rash malar, la alopecia y las úlceras mucosas. Las quejas de boca y ojos secos también fueron un hallazgo común en la muestra.

En cuanto a los datos laboratoriales, la positividad del ANA-HEp-2 fue universal en el grupo LES; los autoanticuerpos más frecuentes fueron anti-ADNdc, seguido de anti-Ro, anti-Sm y anti-La. También fue común la positividad de anticuerpos antifosfolípidos y las alteraciones hematológicas, siendo la linfopenia la más prevalente.

La edad de los pacientes con ES osciló entre 29 y 72 años, con un tiempo de enfermedad cercano a una década, mayor en los pacientes con ES limitada que en aquellos con ES difusa. Asimismo, se observó que la mayoría de los pacientes eran del sexo femenino, caucásicos y no fumadores.

Entre las manifestaciones clínicas, el FR fue el hallazgo más prevalente, seguido de EPI. La HAP también fue frecuente. Quejas relacionadas con el tracto gastrointestinal, síntomas intestinales y manifestaciones cutáneas como telangiectasia y cicatrices estelares fueron igualmente comunes.

En los datos laboratoriales, el ANA-HEp-2 fue positivo en la mayoría de los pacientes. El anticuerpo anti-Scl70 fue más prevalente en el subtipo difuso. El anticuerpo anticentrómero predominó en el subtipo limitado. Se observaron anticuerpos anti-Ro y anti-La, mientras que el anti-U1RNP fue raro. Los trastornos hematológicos fueron menos frecuentes en comparación con el grupo LES, siendo la linfopenia la alteración más prevalente.

El análisis entre los subgrupos de ES reveló diferencias importantes. La edad al diagnóstico fue significativamente menor en el grupo difuso ($44,5 \pm 6,9$ años) en comparación con el grupo limitado ($49,7 \pm 9,9$ años). Las manifestaciones cutáneas, como telangiectasia y cicatrices estelares, fueron significativamente más frecuentes en el grupo difuso (76,4%) en comparación con el grupo limitado (40,7%). La microstomía también fue más común en la forma difusa (47,0% vs. 28,0%). Sin embargo, el grupo limitado presentó mayor prevalencia de HAP (66,6%) y quejas intestinales. En los hallazgos laboratoriales, el anti-Scl70 fue significativamente más prevalente en el grupo difuso (35,2%) frente al grupo limitado (7,6%), mientras que el anticuerpo anticentrómero fue exclusivo del grupo limitado (52%).

Los pacientes con SSP ES-LES presentaron una edad media al diagnóstico de 35,2 años, intermedia entre los grupos LES y ES. La mayoría eran mujeres y de raza afrodescendiente

(52,6%), en contraste con el predominio de caucásicos en los otros grupos (Tabla 1).

Clínicamente, el FR fue universal en el grupo SSP (100%). La artralgia también fue universal (100%). La EPI estuvo presente en el 50% de los casos, configurando una prevalencia intermedia entre los grupos ES (75%) y LES (2,7%). La HAP fue observada en el 55% de los pacientes, similar al grupo ES y significativamente superior al grupo LES. La pleuritis fue identificada en el 25% de los casos, con prevalencia superior al grupo ES, pero semejante al grupo LES. Las manifestaciones neuropsiquiátricas, como convulsiones y psicosis, fueron menos frecuentes en el grupo SSP en comparación con el grupo LES y ausentes en el grupo ES. Telangiectasia, cicatrices estelares y miositis presentaron prevalencias intermedias entre los grupos LES y ES (Tabla 2).

En los datos laboratoriales, el ANA-HEp-2 fue positivo en el 100% de los pacientes del grupo SSP ES-LES. El anticuerpo anti-U1RNP fue el más prevalente, detectado en el 70% de los casos, superando significativamente las frecuencias observadas en los grupos LES (26,6%) y ES (2,7%). El anti-Scl70 fue identificado en el 35,2% de los pacientes, semejante al subtipo difuso de ES. El anti-ADNdc fue detectado en el 35% de los casos, en menor proporción que en el grupo LES y ausente en el grupo ES. El anticuerpo anticentrómero fue observado en el 31,7% de los casos. Los trastornos hematológicos fueron marcadamente frecuentes en el grupo de superposición, con linfopenia en el 95% de los pacientes, superando a los grupos LES (64,1%) y ES (63,6%) (Tabla 3).

Discusión

En este estudio comparativo se evaluaron pacientes con LES, ES y SSP ES-LES, con el objetivo de identificar diferencias y similitudes en los perfiles clínicos, demográficos y laboratoriales.

Los resultados demostraron que los pacientes con SSP ES-LES presentan características intermedias entre los grupos LES y ES, pero con particularidades propias, especialmente en el perfil serológico y en la alta prevalencia de manifestaciones articulares y pulmonares.

La edad al diagnóstico fue menor en el grupo LES, seguida por el grupo SSP ES-LES y, finalmente, por el grupo ES^{11,16-18}. Este patrón es consistente con la literatura, que muestra que la SSP ES-LES se ubica en un punto intermedio entre ambas enfermedades, con una edad de diagnóstico influenciada por la presencia del componente LES, que típicamente afecta a pacientes más jóvenes. Esta diferencia en la edad puede estar relacionada con distintos mecanismos fisiopatológicos involucrados en cada enfermedad, como la respuesta inmune innata y adaptativa, la expresión de citocinas y la producción de autoanticuerpos. La predominancia del sexo femenino en todos los grupos es un hallazgo ampliamente reconocido en la literatura sobre enfermedades autoinmunes¹⁹, con estudios como el de Iaccarino et al. (2013), sugiriendo que factores hormonales y genéticos pueden contribuir a esta mayor susceptibilidad en mujeres. Sin embargo, esta predominancia puede no ser universal, como señalan estudios como el de Sibanda et al (2018), que enfatizan la necesidad de considerar particularidades en grupos específicos.

La alta prevalencia del FR en los grupos ES y SSP ES-LES es consistente con la fisiopatología de la ES, que implica vasculopatía y disfunción. El FR es una manifestación común en pacientes con ES, causada por una vasoconstricción exagerada de los vasos periféricos en respuesta al frío o al estrés. La presencia de este fenómeno en pacientes con SSP ES-LES, según lo demostrado por Nagy; Czirják; Kumánovics (2021), quienes compararon anomalías microvasculares en pacientes con ES con y sin SSP, refuerza la hipótesis de que la superposición de mecanismos vasculares contribuye a la manifestación del FR en estos pacientes. La capilaroscopia, un método sensible para evaluar la microvasculatura, mostró una menor densidad capilar

Tabla 1. Caracterización y comparación de estudios de caso en relación con aspectos demográficos

Variable	LES (n/%)	ES total (n/%)	ES limitada (n/%)	ES difusa (n/%)	SSP (n/%)	pLES vs. SSP	pES total vs. SSP
Edad actual (media/años)	49,3 ± 13,3	61,0 ± 11,1	62,4 ± 12,3	58,8 ± 8,8	45,2 ± 12,5	0,25	< 0,0001
Tiempo de enfermedad (mediana, IQR/años)	12 (8-24)	11 (9-18,7)	11 (9-16)	11 (8-19)	9,5 (7-11)	0,03	0,07
Sexo femenino	33 (84,6%)	40 (90,9%)	21 (92,5%)	19 (88,2%)	17 (85,0%)	0,6546	0,8759
Etnia: caucásicos	22 (61,1%)	23 (60,5%)	15 (68,1%)	8 (50,0%)	9 (47,3%)		
Etnia: afrodescendientes	10 (27,7%)	12 (31,5%)	7 (31,8%)	5 (31,2%)	10 (52,6%)	0,983	0,18
Etnia: otras	4 (11,1%)	3 (7,8%)	0 (0%)	3 (18,7%)	0 (0%)		
Tabaquismo activo	4 (11,1%)	3 (6,8%)	2 (7,4%)	1 (5,8%)	(5,0%)		
Exfumadores	1 (2,7%)	16 (36,3%)	10 (37,0%)	6 (35,2%)	4 (20%)	0,08	0,37

Fuente: Los autores (2025).

Tabla 2. Caracterización y comparación de la casuística en relación con aspectos clínicos

Variables	LES (n/%)	ES total (n/%)	ES limitada (n/%)	ES difusa (n/%)	SSP (n/%)	pLES vs. SSP	pES total vs. SS
Fenómeno de Raynaud	20 (51,2%)	43 (97,7%)	21 (100%)	22 (97,7%)	20 (100%)	0,99	0,99
Cicatrices estelares	-	24 (54,4%)	11 (76,4%)	13 (54,4%)	12 (60%)	-	0,7885
Úlcera digital	-	12 (27,2%)	9 (35,2%)	6 (27,2%)	7 (35%)	-	0,5648
Telangiectasia	-	24 (54,4%)	11 (76,4%)	13 (54,4%)	9 (45%)	-	0,5919
Microstomía	-	15 (35,7%)	7 (33,3%)	8 (38,1%)	9 (45%)	-	0,5801
Calcinosis	-	6 (13,6%)	3 (15%)	3 (13,6%)	5 (25%)	-	0,2975
Quejas gastrointestinales	-	22 (50%)	32 (72,7%)	12 (70,5%)	20 (74%)	-	0,0473
Rodnan-m (Mediana, IQR)	-	10 (1-17,5)	9 (1-16)	11 (8-19)	6 (0-13)	-	0,0894
Crisis renal esclerodérmica	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0
Dis motilidad esofágica	-	29 (65,9%)	17 (62,9%)	12 (70,5%)	17 (85%)	-	0,1431
Enfermedad pulmonar intersticial	1 (2,7%)	33 (75%)	20 (74%)	13 (76,4%)	10 (50%)	< 0,0001	< 0,0001
Hipertensión arterial pulmonar	3 (8,8%)	24 (54,5%)	18 (66,6%)	6 (35,2%)	11 (55%)	0,0003	0,97
Lesiones discoides	12 (12,8%)	-	-	-	7 (35%)	0,0841	-
Rash malar	15 (38,4%)	-	-	-	13 (65%)	0,51	-
Úlceras de mucosas	14 (36,8%)	-	-	-	10 (50%)	0,3335	-
Alopecia	20 (51,2%)	-	-	-	8 (40%)	0,4114	-
Fotosensibilidad	26 (66,6%)	-	-	-	17 (85%)	0,21	-
Psicosis	6 (16,2%)	-	-	-	3 (15%)	0,99	-
Convulsiones	7 (17,9%)	-	-	-	1 (5%)	0,2447	-
Miocarditis	3 (7,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0,99	0,3125
Pericarditis	5 (12,8%)	1 (2,2%)	1 (5,8%)	0 (0%)	3 (15%)	0,99	0,08
Pleuritis	7 (17,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (25%)	0,5179	0,0020
Glomerulonefritis	19 (50%)	-	-	-	4 (20%)	0,04	0,0020
Afectación articular	36 (92,3%)	18 (40,9%)	9 (33,3%)	9 (59,9%)	20 (100%)	0,54	< 0,0001
Miositis	1 (2,6%)	9 (20,4%)	4 (14,8%)	5 (29,4%)	3 (15%)	0,11	0,5017
Síntomas sicca	16 (44,4%)	28 (63,6%)	17 (62,9%)	11 (64,7%)	-	0,2646	0,9740
Síndrome de Sjögren	7 (19,4%)	10 (22,7%)	7 (28%)	3 (17,6%)	6 (30%)	0,2904	0,5334

Fuente: Los autores (2025).

en pacientes con SSP, corroborando los hallazgos de Lambova (2022), quien observó un patrón capilaroscópico semejante al de la ES en pacientes con LES, sin que esto necesariamente indicara una SSP. La baja densidad capilar puede estar relacionada con la disfunción endotelial crónica y la consecuente pérdida de capilares, contribuyendo a la isquemia y al daño tisular observado en la ES y en la SSP ES-LES.

La prevalencia de EPI del 75% en el grupo ES y del 50% en el grupo SSP ES-LES es un hallazgo relevante que destaca al pulmón como un órgano frecuentemente afectado en ambas condiciones. La presencia de EPI en estas enfermedades es respaldada por estudios como el de Richter et al. (2023), que aborda la EPI en LES y ES, y el de Seleoglu; Demirel (2024), que discute la importancia de la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPI asociada a enfermedades del tejido con-

juntivo. La EPI es una complicación grave que puede llevar a fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria. La prevalencia intermedia observada en el grupo SSP ES-LES, como descrito por Iaccarino et al. (2013), puede indicar que la gravedad del compromiso pulmonar podría atenuarse por la presencia del componente LES. Sin embargo, es importante destacar que la EPI en la SSP ES-LES puede presentar características propias, como la presencia de infiltrados inflamatorios y el patrón de distribución de las lesiones, que pueden diferir de la EPI en la ES o en el LES aislados.

Las manifestaciones articulares, como artritis y artralgia, presentes en el 100% de los pacientes del grupo SSP ES-LES, fueron un hallazgo notable en este estudio. La alta prevalencia de artritis en la SSP ES-LES es consistente con la literatura, que señala la influencia del componente LES en estos síndromes. La

Tabla 3. Caracterización y comparación de series de casos en relación con aspectos de laboratorio y la presencia de autoanticuerpos

Variables	LES (n/%)	ES total (n/%)	ES limitada (n/%)	ES difusa (n/%)	SSP (n/%)	pLES vs. SSP	pES total vs. SS
ANA-HEp-2 +	39 (100%)	42 (95,4%)	21 (96,2%)	21 (94,1%)	20 (100%)	> 0,99	> 0,99
Anti-U1RNP +	8 (26,6%)	1 (2,7%)	1 (4,7%)	0 (0%)	14 (70%)	0,0025	< 0,0001
Anti-Ro +	15 (45,4%)	11 (27,5%)	7 (32%)	4 (20%)	11 (55%)	0,5004	0,0372
Anti-La +	6 (18,7%)	5 (13,6%)	3 (14,7%)	2 (12,2%)	8 (40%)	0,0578	0,0928
Anti-Sm +	10 (30,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (60%)	0,0334	-
Anti-ADNdc +	22 (61,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (40%)	0,0430	-
Anti-Scl70 +	-	10 (23,8%)	5 (24,2%)	5 (23,5%)	1 (5%)	-	0,8575
Anti-centrómero+	-	12 (28,5%)	9 (42,8%)	3 (14,2%)	0 (0%)	-	0,9532
LAC +	7 (21,2%)	-	-	-	2 (10,5%)	0,45	-
Anti-ACA IgG +	6 (19,3%)	-	-	-	0 (0%)	0,0707	-
Anti-ACA IgM +	6 (16,2%)	-	-	-	0 (0%)	0,0557	-
Leucopenia	18 (46,1%)	8 (18,5%)	5 (22,7%)	3 (17,6%)	4 (20%)	0,0022	-
Linfopenia	25 (64,1%)	28 (63,6%)	13 (62,9%)	15 (64,7%)	19 (95%)	0,0112	-
Trombocitopenia	10 (25,6%)	5 (11,3%)	4 (18,2%)	1 (5,8%)	2 (10%)	0,1922	-

Fuente: Los autores (2025). Se consideraron la linfopenia (linfocitos < 1.500/mm³), la leucopenia (leucocitos < 3.000/mm³) y la trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³).

presencia de artritis en pacientes con SSP refuerza la necesidad de una evaluación musculoesquelética completa, como destacado por Falasinnu et al. (2022), quienes abordan el tema del dolor en enfermedades reumáticas y la importancia de considerar la superposición de condiciones dolorosas crónicas. La artritis en la SSP ES-LES puede afectar distintas articulaciones, como las pequeñas articulaciones de manos y pies, rodillas y codos, y puede acompañarse de dolor intenso, hinchazón, eritema y limitación del movimiento. Además de la artritis, estos pacientes pueden presentar tenosinovitis o entesitis.

La HAP identificada en el 55% de los pacientes del grupo SSP ES-LES es un hallazgo preocupante, que resalta la necesidad de un seguimiento pulmonar continuo^{16,26}. La presencia de HAP en la SSP ES-LES coincide con estudios previos que también relataron esta asociación. La HAP es una complicación grave que puede evolucionar hacia insuficiencia cardíaca y muerte. Su asociación con la SSP ES-LES, como ilustrado por Kuzuya et al. (2019), refuerza la importancia de una evaluación sistemática en estos pacientes.

La menor frecuencia de manifestaciones neurológicas en el grupo SSP ES-LES en comparación con el grupo LES concuerda con la literatura, que asocia un mayor compromiso neurológico al LES aislado. Las manifestaciones neurológicas en LES incluyen cefalea, convulsiones, psicosis, accidente cerebrovascular y neuropatías²⁸. No obstante, la SSP ES-LES también puede presentar manifestaciones neurológicas, como neuropatías periféricas y mielitis. La relación entre LES, ES y plaquetas, como explorado por Scherlinger et al. (2018), puede ofrecer pistas importantes

sobre los mecanismos subyacentes de estas manifestaciones.

La positividad universal del ANA-HEp-2 en los grupos LES y SSP ES-LES, con una tasa ligeramente inferior en el grupo ES, es esperada, considerando que este marcador es sensible para enfermedades del espectro LES y ES²⁹. El ANA-HEp-2 detecta autoanticuerpos dirigidos contra componentes del núcleo celular, con patrones de fluorescencia que pueden orientar hacia etiologías específicas. La elevada presencia de anti-U1RNP (70%) en el grupo SSP ES-LES destaca su importancia diagnóstica, especialmente en pacientes con ES y otras enfermedades autoinmunes. Esta asociación, corroborada por Chevalier et al. (2024), demuestra que el anti-U1RNP se asocia con un fenotipo clínico distinto y peor supervivencia en ES, evidenciando su relevancia diagnóstica y pronóstica. Aunque frecuentemente relacionado con la EMTC, su presencia en la ES, sobre todo en contextos de sobreposición, exige una investigación específica. El anti-ADNdc, presente en el 35% de los pacientes del grupo SSP ES-LES, en proporción intermedia entre los grupos LES y ES, corrobora la influencia del componente LES¹⁷. El anti-Scl-70, presente en 35,2% de los casos, es un anticuerpo clásicamente asociado con la ES, especialmente con la forma difusa y el compromiso pulmonar³. El anti-Scl-70 es un autoanticuerpo dirigido contra la topoisomerasa I, una enzima implicada en la replicación del ADN. Los trastornos hematológicos, especialmente la linfopenia presente en el 95% de los pacientes del grupo SSP ES-LES, fueron significativamente más frecuentes que en los grupos LES y ES. Este hallazgo coincide con investigaciones que resaltan la importancia del seguimiento hematológico^{9,31,32}. La linfopenia

puede presentarse en diversas enfermedades autoinmunes y podría estar relacionada con la actividad de la enfermedad o con mecanismos inmunológicos específicos. La prevalencia de anti-Ro en todos los grupos también fue relevante; este autoanticuerpo está asociado con citopenias, como evidenciado por Yu; Nagafuchi; Fujio (2021), que discute los biomarcadores clínicos e inmunológicos para el LES. Las citopenias pueden deberse a diversos mecanismos, como la destrucción de células sanguíneas por autoanticuerpos, la supresión de la médula ósea por citocinas inflamatorias y el secuestro de células sanguíneas en el bazo. Las alteraciones hematológicas en pacientes con SSP ES-LES pueden ser complejas y multifactoriales, como describen Di Battista et al. (2023) e Lai; Selvarajah (2024). Factores genéticos y étnicos, como discutido por Matatiele et al. (2015), pueden contribuir a la comprensión de su patogénesis.

El análisis comparativo de este estudio revela que los pacientes con SSP ES-LES exhiben una combinación singular de características clínicas y laboratoriales, lo que refuerza la necesidad de un abordaje diagnóstico y terapéutico individualizado. Para delinear con mayor precisión el perfil de esta población, comprender las particularidades de la SSP ES-LES y optimizar las estrategias de manejo, son necesarios estudios futuros con tamaños muestrales mayores y diseños prospectivos. Dichos estudios permitirán investigar la presencia de autoanticuerpos específicos, como el anti-PM/Scl -frecuentemente asociado con escleromiositis, como señalado por Muro et al. (2015)-, y evaluar la respuesta a distintas estrategias terapéuticas, como inmunosupresores y terapias biológicas. Además, la búsqueda de biomarcadores específicos, el estudio de la patogénesis de la SSP ES-LES y la evaluación del impacto en la calidad de vida de los pacientes constituyen áreas prometedoras para investigaciones futuras. En conjunto, estas iniciativas podrían contribuir significativamente a mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con SSP ES-LES, con un impacto positivo en su calidad de vida.

Este estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, la naturaleza retrospectiva del estudio puede introducir sesgos de selección y limitar la disponibilidad de información clínica completa. Además, el tamaño muestral relativamente pequeño reduce el poder estadístico y dificulta la generalización de los hallazgos. La ausencia de datos prospectivos impide un análisis temporal más robusto de las manifestaciones clínicas y laboratoriales a lo largo de la evolución de la enfermedad. Por último, la heterogeneidad en los criterios diagnósticos para SSP puede haber influido en la selección de pacientes y en la comparabilidad con otros estudios.

En resumen, los resultados de este estudio apuntan a la necesidad de futuras investigaciones que aborden las limitaciones aquí presentadas, como el tamaño muestral reducido y el diseño retrospectivo. Estudios con mayor poder estadístico, diseño prospectivo y criterios diagnósticos estandarizados para SSP ES-LES son fundamentales para elucidar las particularidades de

esta condición. En particular, la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparen diferentes abordajes terapéuticos es esencial para determinar si existen diferencias en la respuesta a tratamientos específicos, como inmunosupresores y terapias biológicas, entre pacientes con LES, ES y SSP ES-LES. Asimismo, la búsqueda de biomarcadores específicos, el estudio detallado de la patogénesis de la SSP ES-LES y la evaluación del impacto en la calidad de vida constituyen áreas prometedoras para futuras investigaciones. En conjunto, estas iniciativas podrán mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con SSP ES-LES, impactando positivamente en su calidad de vida.

Conclusiones

Los individuos con SSP ES-LES presentan características clínicas y de laboratorio distintivas, combinando elementos típicos de ambas enfermedades, además de peculiaridades propias. Desde el punto de vista demográfico, la edad al diagnóstico fue intermedia en el grupo SSP ES-LES en comparación con los grupos de LES y ES aislados. Se observó una mayor proporción de afrodescendientes entre los pacientes con SSP ES-LES, en contraste con el predominio de caucásicos en los grupos sin SSP.

Clínicamente, el FR fue universal en el grupo SSP ES-LES y altamente prevalente en el grupo ES, pero significativamente menos frecuente en el grupo LES. La EPI presentó una prevalencia intermedia en el grupo SSP ES-LES, siendo más común en el grupo ES y rara en el grupo LES. Las diferencias observadas entre las formas limitada y difusa de ES refuerzan la importancia de la estratificación clínica, con especial atención a las manifestaciones pulmonares en la forma difusa y al riesgo de HAP en la forma limitada. Las manifestaciones articulares, como artritis y artralgia, fueron significativamente más prevalentes en el grupo SSP ES-LES, lo que sugiere una fuerte influencia del componente de LES en este subgrupo.

En los hallazgos de laboratorio, la positividad para ANA-HEp-2 fue universal en los grupos SSP ES-LES y LES, con una tasa ligeramente inferior en el grupo ES. El anticuerpo anti-U1RNP se destacó en el grupo SSP ES-LES, con una prevalencia significativamente superior a la de los grupos sin SSP, constituyendo un importante marcador serológico para este subgrupo. La linfopenia también fue ampliamente prevalente en el grupo SSP ES-LES, superando los grupos ES y LES.

Referencias bibliográficas

1. Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJW. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. *J Clin Pathol.* 2001;54(5):340-7.
2. Jog NR, James JA. Biomarkers in connective tissue diseases. *J Allergy*

- Clin Immunol [Internet]. 2017;140(6):1473-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.003>
3. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear antibodies in systemic sclerosis: an update. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2020;58(1):40-51. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-018-8718-8>
 4. Hiepe F, Dörner T, Burmester GR. Editorial overview: antinuclear antibody- and extractable nuclear antigen-related diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123(1):5-9.
 5. Moutsopoulos HM. Autoimmune rheumatic diseases: one or many diseases? *J Transl Autoimmun* [Internet]. 2021;4:100129. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100129>
 6. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. Overlap syndromes. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(11):947-8.
 7. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10103):1685-99. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9)
 8. Lepri G, Di Battista M, Codullo V, Bonomi F, Sulis A, Guiducci S, et al. Systemic sclerosis: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42(8):1517-28.
 9. Aringer M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;110:102374. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102374>
 10. Scherlinger M, Guillotin V, Truchetet ME, Contin-Bordes C, Sisirak V, Duffau P, et al. Systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: all roads lead to platelets. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018;17(6):625-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.012>
 11. Alharbi S, Ahmad Z, Bookman AA, Touma Z, Sanchez-Guerrero J, Mitsakakis N, et al. Epidemiology and survival of systemic sclerosis-systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1406-10.
 12. Andraos R, Ahmad A, Eriksson P, Dahlström Ö, Wirestam L, Dahle C, et al. Autoantibodies associated with systemic sclerosis in three autoimmune diseases imprinted by type I interferon gene dysregulation. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000793.
 13. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.
 14. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-47.
 15. Ortega-Hernández OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2012;26(1):61-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2012.01.009>
 16. Foocharoen C, Netwijitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):913-23.
 17. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2013;12(3):363-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.004>
 18. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moizadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2406-9.
 19. Xiao ZX, Miller JS, Zheng SG. An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(2):102743.
 20. Sibanda EN, Chase-Topping M, Pfavayi LT, Woolhouse MEJ, Mutapi F. Evidence of a distinct group of Black African patients with systemic lupus erythematosus. *BMJ Glob Health*. 2018;3(5):e000697.
 21. Nagy G, Czirájk L, Kumánovics G. Patients with systemic sclerosis with and without overlap syndrome show similar microvascular abnormalities. *Diagnostics*. 2021;11(9):1654.
 22. Lambova SN. Scleroderma-like capillaroscopic pattern in SLE is not a sign of overlap syndrome in both adults and children. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000699.
 23. Richter P, Cardoneanu A, Dima N, Bratoiu I, Rezus C, Burlui AM, et al. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: how can we manage the challenge? *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9472.
 24. Seleoglu I, Demirel A. Pulmonary rehabilitation in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2024;41(4):e2024061.
 25. Falasinnu T, Nguyen T, Jiang TE, Chaichian Y, Rector A, Darnall BD, et al. The problem of pain in rheumatology: clinical profiles associated with chronic overlapping pain conditions. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(10):890-6.
 26. Chew E, Barnado A, Ikizler TA, Zent R, Frech T. Evaluation of hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus overlap. *J Scleroderma Relat Disord*. 2023;8(1):14-9.
 27. Kuzuya K, Tsuji S, Matsushita M, Ohshima S, Saeki Y. Systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus overlap syndrome with pulmonary arterial hypertension successfully treated with immunosuppressive therapy and riociguat. *Cureus*. 2019;11(3):e4320.
 28. Pădureanu V, Boldeanu V, Albu VC. Neuroinflammation in systemic lupus erythematosus - a review. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(3):781-6.
 29. Akashi K, Saegusa J, Morinobu A. Progress of autoantibody examinations for connective tissue diseases. *Rinsho Byori*. 2015;63(5):562-9.
 30. Chevalier K, Chassagnon G, Leonard-Louis S, Cohen P, Dunogue B, Regent A, et al. Anti-U1RNP antibodies are associated with a distinct clinical phenotype and worse survival in patients with systemic sclerosis. *J Autoimmun*. 2024;146:103200.
 31. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules*. 2021;11(7):995.
 32. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(6):590-6.
 33. Di Battista M, Lepri G, Codullo V, Da Rio M, Fiorentini E, Della Rossa A, et al. Systemic sclerosis: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(8):1567-74.
 34. Lai SW, Selvarajah L. The intersection of dermatology and

- immunology: cutaneous manifestations, autoantibodies and quality of life in connective tissue diseases. *Med J Malaysia*. 2024;79(5):597-603.
35. Matatiele P, Tikly M, Tarr G, Gulumian M. DNA methylation similarities in genes of Black South Africans with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *J Biomed Sci*. 2015;22:34.
36. Muro Y, Hosono Y, Sugiura K, Ogawa Y, Mimori T, Akiyama M. Anti-PM/Scl antibodies are found in Japanese patients with various systemic autoimmune conditions besides myositis and scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:57.