

Artículo de revisión

Esclerosis sistémica con superposición

Systemic sclerosis with overlap

Edwin Marcelo Miranda Solís^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1625-0138>

Juan Fernando Orozco Herrera¹ <https://orcid.org/0000-0002-3916-2985>

Jessica Lisbeth Vallejo Bayas¹ <https://orcid.org/0009-0001-7945-2119>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.edwinmiranda@uniandes.edu.ec

RESUMEN

La esclerosis sistémica es una enfermedad inflamatoria autoinmune de etiología desconocida que causa fibrosis en la piel y los órganos viscerales. Este es un tema de fundamental importancia, ya que, la esclerosis sistémica se considera una enfermedad huérfana que no tiene tratamiento y presenta necesidades médicas insatisfechas. Se llevó a cabo un estudio de tipo reporte de caso, que se basó en un caso clínico y se centró en la investigación científica y el análisis de la historia clínica de una paciente femenina de 49 años. Se utilizaron herramientas digitales como motores de búsqueda para revisar artículos científicos para la recopilación de datos. La intención de este estudio fue aumentar el conocimiento sobre esta patología y ampliar su campo de investigación. Se halló que las enfermedades autoinmunitarias son un desafío clínico que requiere un análisis clínico y

evaluación física, como se muestra en este caso. Los hallazgos de esta investigación llevan a la conclusión de que, si bien las pruebas complementarias son valiosas para confirmar diagnósticos, pueden generar retrasos y errores cuando la enfermedad avanza rápidamente. En tales situaciones, es fundamental iniciar prontamente tratamientos específicos, como pulsos de corticoides y el uso de anticuerpos monoclonales como el rituximab, para prevenir complicaciones y disminuir el riesgo de mortalidad.

Palabras clave: Esclerosis sistémica; esclerodermia; enfermedades autoinmunes; enfermedad inflamatoria autoinmune; anticuerpos monoclonales.

ABSTRACT

Systemic sclerosis is an autoimmune inflammatory disease of unknown etiology that causes fibrosis in the skin and visceral organs. This is a topic of fundamental importance, as systemic sclerosis is considered an orphan disease with no available treatment and significant unmet medical needs. A case report study was conducted, based on the clinical case and scientific analysis of a 49-year-old female patient's medical history. Digital tools, including search engines, were used to review scientific articles for data collection. The intention of this study was to increase knowledge about this pathology and expand its research field. It was found that autoimmune diseases present a clinical challenge that requires thorough clinical analysis and physical evaluation, as demonstrated in this case. The findings of this research lead to the conclusion that while complementary tests are valuable for confirming diagnoses, they may cause delays and errors when the disease progresses rapidly. In such situations, it is crucial to promptly initiate specific treatments, such as corticosteroid pulses and the use of monoclonal antibodies like rituximab, to prevent complications and reduce the risk of mortality.

Keywords: Systemic sclerosis; scleroderma; autoimmune diseases; autoimmune inflammatory disease; monoclonal antibodies.

Recibido: 07/10/2024

Aceptado: 15/11/2024

Introducción

La esclerosis sistémica (SSc) con superposición es una forma particular de esclerosis sistémica, una enfermedad inflamatoria autoinmune caracterizada por la fibrosis progresiva de la piel y los órganos viscerales. En esta variante, además de los síntomas y manifestaciones clásicas de la esclerosis sistémica, se observan características clínicas que se superponen con otras enfermedades autoinmunes, como la polimiositis, la dermatomiositis o el lupus eritematoso sistémico. Esta complejidad añade una capa adicional de dificultad en el diagnóstico y manejo de los pacientes, lo que puede llevar a un tratamiento menos eficaz si no se reconoce a tiempo.

El problema científico que se aborda en este estudio radica en la escasa comprensión de las manifestaciones clínicas y el manejo terapéutico de la SSc con superposición. A pesar de los avances en la medicina, esta forma de la enfermedad sigue siendo poco comprendida, lo que resulta en diagnósticos tardíos y opciones de tratamiento limitadas. El estudio de casos específicos es crucial para identificar patrones clínicos y proponer enfoques terapéuticos más adecuados que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Este estudio se justifica en la necesidad de ampliar el conocimiento y la comprensión de la SSc con superposición, una condición que presenta un desafío

clínico significativo debido a su heterogeneidad y complejidad. A través del análisis detallado de un caso clínico, este estudio busca contribuir a la literatura existente y ofrecer nuevas perspectivas que puedan guiar a los profesionales de la salud en el diagnóstico temprano y el manejo eficaz de esta enfermedad, mejorando así los resultados clínicos y la supervivencia de los pacientes.

Los antecedentes investigativos señalan que la SSc es una enfermedad inflamatoria autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por un depósito excesivo de matriz extracelular que causa fibrosis en la piel y los órganos viscerales. Se distingue clínicamente por dos subtipos principales: SSc limitada y difusa. Se caracteriza por daños endoteliales tempranos, infiltrados inflamatorios y reacciones fibróticas, lo que en última instancia conduce a un perfil clínico heterogéneo.⁽¹⁾ Esta patología refleja una variedad de factores desencadenantes como agentes infecciosos (citomegalovirus y Epstein-Barr), factores genéticos o toxinas ambientales como disolventes orgánicos, tolueno, xileno, tricloroetileno y cloruro de polivinilo.⁽²⁾

La esclerosis sistémica es una condición relativamente rara, que afecta a entre 0,5 y 2 de cada 10.000 personas, y se caracteriza como una enfermedad huérfana con necesidades médicas insatisfechas.⁽³⁾ La presencia de piel engrosada y endurecida se conoce como esclerodermia, que proviene del griego "escleros". La característica distintiva de la esclerosis sistémica es, precisamente, la esclerodermia.^(4,5)

La SSc es una enfermedad heterogénea, que se refleja en una amplia gama de afectación de órganos, progresión y gravedad de la enfermedad y resultados. El sello distintivo de la esclerodermia es una aberrante respuesta a la lesión que conduce a la fibrosis, que eventualmente conduce a la disfunción del órgano.⁽⁶⁾

La patogénesis de la esclerosis sistémica es compleja y no se comprende del todo. Se sabe que la activación inmune, el daño vascular y la síntesis excesiva de matriz extracelular con depósito de mayores cantidades de colágeno estructuralmente normal son importantes en el desarrollo de esta enfermedad. Estos mecanismos son el resultado de interacciones célula-célula, célula-citoquina y célula-matriz. La heterogeneidad en las características clínicas de los pacientes con CCE es probablemente un reflejo de las contribuciones variables de cada uno de estos factores patogénicos.⁽⁷⁾

El órgano más comúnmente afectado por SSc es la piel; sin embargo, esto rara vez acarrea mortalidad.⁽⁸⁾ El compromiso gastrointestinal, especialmente del esófago, también es casi universal, ya que la mayoría de los pacientes informan algún grado de síntomas de reflujo, pero esto también rara vez pone en peligro la vida.⁽⁹⁾

En cuanto a las causas, las de origen genético son menos evidentes que en otras enfermedades autoinmunes, su relevancia se refleja en el hecho de que el riesgo de enfermedad es hasta doce veces mayor para los familiares de primer grado que para la población general.^(10,11)

Se ha demostrado que diversos factores ambientales pueden actuar como desencadenantes de enfermedades, incluidas las infecciones, en particular las causadas por citomegalovirus y parvovirus.⁽¹²⁾

Esto ha sido destacado por hallazgos recientes con respecto a la patogénica participación de los receptores tipo toll (TLR). Estos receptores se unen a microbios proteínas y, por lo tanto, son importantes mediadores de la inmunidad innata. Otros ambientales factores incluyen toxinas tales como solventes orgánicos y sales de silicio, este último jugando un papel clave en la esclerosis sistémica ocupacional.⁽¹³⁾

La intención de este estudio fue aumentar el conocimiento sobre la SSc con superposición y ampliar su campo de investigación.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional de tipo descriptivo basado en un informe de caso clínico.

La metodología se centró en la investigación científica y en el análisis de la historia clínica del paciente. Para recopilar información relevante, se examinaron artículos científicos relacionados con el tema utilizando herramientas digitales, incluyendo buscadores académicos como PubMed, Scielo y la Biblioteca Virtual de Salud. Se emplearon palabras clave como "pénfigo vulgar", "mucositis" y "enfermedades autoinmunes" para diseñar una estrategia de búsqueda que involucró operadores booleanos para relacionar cada término entre sí.

Se realizó un análisis cualitativo de los datos contenidos en la historia clínica del paciente. La elección de este caso clínico se basó en su singular importancia, ya que aborda una patología que ha recibido escasa atención en la investigación médica. Además, se garantizó la privacidad y la autonomía del paciente a través de la obtención de un consentimiento informado.

Resultados

Paciente femenina de 49 años de edad, que no registra hábitos nocivos, niega antecedentes patológicos personales o familiares de importancia. A nivel de antecedentes quirúrgicos reporta salpingectomía hace 19 años. Acude al servicio de emergencia por cuadro de dolor articular de aproximadamente 8 meses de evolución que ha ido evolucionando en el tiempo, empezando en articulaciones

grandes y progresando a rigidez en articulaciones de manos y pies sin causa aparente. Paciente además menciona que desde el mismo tiempo de evolución nota cambios en la tonalidad de piel, volviéndose más oscura de lo habitual. Hace pocas semanas presenta dificultad para la deglución sobre todo de alimentos sólidos.

Como síntomas acompañantes menciona astenia, hiporexia y malestar general. Al interrogatorio dirigido indica también la presencia de debilidad muscular que se ha hecho mucho más notoria desde hace varias semanas con dificultad incluso para realizar actividades habituales en su hogar.

Los signos vitales en la exploración física se encontraron dentro de parámetros normales al igual que la exploración cardiopulmonar y abdominal. Es remarcable la presencia de tumefacción y dolor en articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de manos de forma bilateral, así como dolor y debilidad distal en las extremidades superiores e inferiores, que se evaluaron utilizando el examen de fuerza muscular de Daniels, que dio 3 sobre 5. A nivel de piel, llama la atención la presencia de esclerodactilia y lipoatrofia generalizada, así como una marcada sequedad e hiperpigmentación a nivel periocular y malar.

Es importante destacar que antes de ser hospitalizada, la paciente consultó con varios especialistas de distintas disciplinas debido a su cuadro. Se llevaron a cabo una variedad de exámenes, que abarcaron desde la evaluación de marcadores tumorales hasta pruebas específicas para detectar la enfermedad de Addison, teniendo en cuenta los cambios en la pigmentación de la piel previamente descritos. Todos los estudios mencionados proporcionaron resultados negativos.

Los estudios complementarios básicos revelaron una discreta anemia normocítica normocrómica con ligera leucocitosis, llama la atención trombocitosis de ingreso que pudo haber estado relacionada al proceso inflamatorio subyacente. Un hecho

notable fue la prolongación de los tiempos de coagulación con un INR (índice internacional normalizado) superior al valor de la cohorte.

La Tabla 1 expone los resultados de la biometría hemática.

Tabla 1- Resultados de biometría hemática

Estudio	g/dL
Hemoglobina / Hematocrito	12,5/ 37,5
VCM	84,8
HCM	28
CMHC	33
Plaquetas	601000
TP/TTP	15 segundos/36,9 segundos
INR	1,45
EMO (elemental y microscópico de orina)	TuNo infeccioso, no proteínas
Albumina	2,7

El examen elemental y microscópicos de orina presentó un aspecto ligeramente turbio sin embargo no se observó la presencia de hematíes, bacterias o leucocitos, tampoco células epiteliales. Las pruebas de función hepática presentaron un leve incremento del aspartato aminotransferasa y un descenso importante de la albumina total.

La tabla 2 muestra el análisis microscópico de orina.

Tabla 2- Resultados de análisis microscópico de orina

Color	Amarillo
Aspecto	Turbio

Densidad	1.014
PH	6.5
Leucocitos	Negativo
Nitritos	Negativo
Glucosa	Negativo
Hematíes	Negativo
Leucocitos	Negativo
Bacterias	Negativo

En cuanto a la química sanguínea la glucosa posprandial se encontró dentro de parámetros normales, al igual que la función renal, urea, creatinina y electrolitos. Las bilirrubinas se encontraron dentro de cifras normales.

La Tabla 3 expone la química sanguínea.

Tabla 3- Resultados de química sanguínea

Química Sanguínea	mg/dl
Glucosa	105
Urea	12,84
Creatinina	0,97
Bilirrubina Total	0,6
TGO (transaminasa glutámico -oxalacética)	56
TGP (transaminasa glutámico – pirúvica)	45
Sodio/ Potasio/Calcio total	135/4,1/8,3

Se realizaron investigaciones adicionales debido a la sospecha de una enfermedad autoinmune. En el caso de la artritis reumatoide, se solicitaron anticuerpos anticitrulinados con resultados positivos. Además, se detectan niveles elevados de creatinquinasa, lo que podría indicar daño en la membrana celular muscular. Se extendió el análisis de la patología autoinmunitaria al solicitar anticuerpos antinucleares (ANA Hep-2) que dio un resultado positivo con un patrón topoisomerasa similar, lo que nos indica la causa del problema.

Es importante destacar que, en el caso de la esclerosis sistémica, algunos estudios indican una positividad de los anticuerpos antinucleares superior al 70 %. Además, un anticuerpo anticentrómero negativo mostró una respuesta positiva para la antitopoisomerasa 1 (Anti-SCL70). El paciente comenzó con un cortejo sindrómico, lo que indica claramente una patología autoinmunitaria.

La Tabla 4 muestra el resultado de los estudios de anticuerpos y marcadores tumorales.

Tabla 4- Resultados de estudios de anticuerpos y marcadores tumorales.

Anticuerpo antipéptido citrulinado	8,96 ng/ml (POSITIVO LEVE)
Alfafetoproteína	4,56 ng/ml (NEGATIVO)
Creatinquinasa total	731 U/L (30 -150)
Anti DNA doble cadena	0,4 UI/mL (NEGATIVO)
ANA – HEP2	1:1200 DNA – topoisomerasa I similar (POSITIVO FUERTE)
Anti-Scl 70 (Antitopoisomerasa 1)	173,95 U/mL (POSITIVO)
Anti-Centrómero	NEGATIVO

El paciente fue diagnosticado con esclerosis sistémica de acuerdo con los criterios ACR/EULAR de 2013. Además, observamos la existencia de fenómeno de Raynaud

y anticuerpos positivos, lo que confirma la sospecha clínica. No se pudo confirmar otros signos de compromiso pulmonar intersticial debido a la falta de capacidad para realizar una tomografía axial computarizada.

Además, se realizaron estudios complementarios de imagen, el ecocardiograma es indispensable en la identificación de patología estructural asociada, con la probable presencia de hipertensión pulmonar lo cual fue descartado en la paciente. Llama la atención la endoscopia digestiva alta que reporta afectación del aparato gastrointestinal, afectación que implicaciones pronósticas importantes.

La Tabla 5 expone los resultados de estudios de imagen.

Tabla 5- Resultados de estudios de imagen.

Ecocardiograma	Diámetros y función sistólica del ventrículo izquierdo conservada, esclerosis mitroaórtica, fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor al 62 %, no hipertensión pulmonar
Endoscopia Digestiva Alta	Esofagopatía Grado III por hipotonía cardial, Gastropatía erosiva moderada del Fondo

En cuanto al tratamiento debido a la severidad del cuadro la paciente recibió pulsos de esteroides, no sin antes descartar la presencia de infecciones subyacentes como hepatitis B, C y HIV (virus de inmunodeficiencia humana). Una limitante importante fue que la paciente no reside en la zona de atención, por lo que no se pudo mantener el seguimiento de forma adecuada luego del alta hospitalaria.

Discusión

La esclerosis sistémica sigue siendo un gran desafío médico, aunque su patogenia se está dilucidando lentamente y la supervivencia general y las oportunidades de tratamiento van mejorando.⁽¹⁴⁾ Es una patología autoinmune de origen

desconocido, que se caracteriza por la acumulación excesiva de matriz extracelular, resultando en fibrosis en la piel y los órganos internos.

La presencia de esclerodactilia, lipoatrofia generalizada y marcada hiperpigmentación periocular y malar son signos característicos de la esclerosis sistémica. Los resultados de los estudios complementarios, como los anticuerpos antinucleares y el perfil de anticuerpos específicos, confirman este diagnóstico, respaldando la clasificación según los criterios ACR/EULAR de 2013.⁽¹²⁾

Estos criterios dan prioridad al aspecto clínico, de modo que un engrosamiento en los dedos de ambas manos que se extiende más allá de las articulaciones metacarpofalángicas, como se observa en nuestro paciente, es suficiente para establecer el diagnóstico de la enfermedad.⁽¹⁵⁾

Las opciones de tratamiento para algunas de las complicaciones basadas en órganos han mejorado sustancialmente y, para manifestaciones tales como hipertensión arterial pulmonar, hay optimismo en torno al uso de enfoques combinados e intensivos de tratamiento.^(15,20)

Una mejor clasificación y comprensión de los la patogenia permitirán avanzar hacia mejores terapias combinadas y modificadoras de la enfermedad. En nuestra paciente dada la afectación articular, disminución de fuerza muscular y afectación a nivel esofágico apreciable por endoscopia digestiva alta se catalogó como esclerosis sistémica con superposición, además de tratarse de una patología rápidamente progresiva crónica en la cual una de las características principales es la afectación gastrointestinal y esofágica similar a la presentada en el caso clínico actual.⁽¹⁶⁾

En el contexto de la esclerosis sistémica con superposición, es fundamental explorar enfoques novedosos que puedan aportar una mayor comprensión y precisión en el diagnóstico y tratamiento de esta compleja enfermedad. Una

dirección prometedora para futuras investigaciones es la incorporación de la neutrosfía, una teoría matemática que maneja la incertidumbre, la indeterminación y la inconsistencia en los datos, lo que la hace especialmente útil en el ámbito de las ciencias médicas donde los fenómenos complejos y multifactoriales son comunes.

La neutrosfía podría ser aplicada en el análisis de datos clínicos y biomarcadores para mejorar la identificación de patrones subyacentes y correlaciones que son difíciles de detectar con métodos convencionales. Este enfoque permitiría una evaluación más precisa de los riesgos y una personalización más efectiva de los tratamientos, teniendo en cuenta las múltiples variables que influyen en la evolución de la esclerosis sistémica con superposición.

Recientemente, diversos estudios han aplicado con éxito la neutrosfía en otras áreas médicas, mostrando su potencial para transformar la manera en que se abordan las enfermedades complejas.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ La incorporación de esta metodología en futuros estudios sobre esclerosis sistémica con superposición podría abrir nuevas vías para mejorar el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico de los pacientes, y eventualmente contribuir al desarrollo de tratamientos más específicos y efectivos.

Conclusiones

Las enfermedades autoinmunitarias son un desafío clínico que requiere un análisis clínico y evaluación física, como se muestra en este caso. Aunque las pruebas complementarias son útiles para confirmar diagnósticos sospechosos, es importante reconocer que también pueden causar demoras y diagnósticos erróneos en situaciones en las que la enfermedad avanza de manera rápida, como lo ejemplifica este caso.

En estos casos de progresión rápida y complejidad de la enfermedad, la administración temprana de un tratamiento específico es crucial. La combinación de pulsos de corticoides y anticuerpos monoclonales, como el rituximab, es la opción correcta para esta situación. Esta intervención es esencial para prevenir complicaciones relacionadas y reducir el riesgo de mortalidad.

Referencias bibliográficas

1. Sticherling M. Systemic sclerosis - the dermatological perspective. *J Dtsch Dermatol Ges.* julio de 2019;17(7):716-28.
2. Machhua S, Sharma SK, Kumar Y, Singh S, Aggarwal R, Anand S, et al. Human leukocyte antigen association in systemic sclerosis patients: our experience at a tertiary care center in North India. *Front Immunol.* 13 de septiembre de 2023;14:1179514.
3. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* marzo de 2020;8(3):304-20.
4. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 7 de octubre de 2017;390(10103):1685-99.
5. Ferreira Morales JL, Gutiérrez Tamayo AM, Bahamonde Olaya E, Rodríguez Padilla LM, Velásquez-Franco CJ, Mesa Navas MA. Characterization of adult patients with systemic sclerosis in a reference center from northwestern Colombia: A descriptive survey. *Rev colomb reumatol.* 2020;2-9.
6. McQuillan C, Gray A, Kearney A, Menown IBA. Advances in Clinical Cardiology 2017: A Summary of Key Clinical Trials. *Adv Ther.* julio de 2018;35(7):899-927.
7. El Kamouni H, S Jaledin D, Albert A, Hoa S, Vo C, Bourré-Tessier J, et al. Anti-SMN autoantibodies in mixed connective tissue disease are associated with a

severe systemic sclerosis phenotype. *RMD open* [Internet]. 2023 [citado 25 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10551952>

8. Speca S, Farhat MM, Jendoubi M, Guerrier T, Sanges S, Staumont-Sallé D, *et al.* Intravenous immunoglobulins improve skin fibrosis in experimental models of systemic sclerosis. *Sci Rep.* 2023;15102-15102.

9. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* febrero de 2018;44(1):15-28.

10. Hughes M, Herrick A. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond).* septiembre de 2012;73(9):509-10, 511-6.

11. Ali FHM, Smatti MK, Elrayess MA, Al Thani AA, Yassine HM. Role of genetics in eleven of the most common autoimmune diseases in the post genome-wide association studies era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;8463-85.

12. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* agosto de 2019;33(4):101428.

13. Orlandi M, Lepri G, Damiani A, Barsotti S, Di Battista M, Codullo V, *et al.* One year in review 2020: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 125(3):3-17.

14. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2019;15(7):753-64.

15. Gabriela Sanchez N, Rebollo Domínguez N, Martínez Luna E, Villaseñor Ovies P. Esclerodermia nodular (queloidea). *Reumatol clín (Barc).* 2023;463-4.

16. Wang Q, Li CL, Wu L, Hu JY, Yu Q, Zhang SX, *et al.* Distinct molecular subtypes of systemic sclerosis and gene signature with diagnostic capability. *Front Immunol.* 2023;1257802-1257802.

17. Martínez-Martínez R, Acurio-Padilla PE, Jami-Carrera JE. Distance of Similarity Measure under Neutrosophic Sets to Assess the Challenges of IoT in Supply Chain and COVID-19. *Int J Neutrosophic Sci.* 2022;18(4):313-322.
18. Ramos Argilagos M, Valencia Herrera Á, Vayas Valdiviezo W. Evaluación de estrategias de educación nutricional en escuelas del Ecuador utilizando TOPSIS neutrosófico. *Rev Int Cienc Neutrosóficas.* 2022;18(3):208-217.
19. González Chico MG, Hernández Bandera N, Herrera Lazo S, Laica Sailema N. Assessment of the Relevance of Intercultural Medical Care. Neutrosophic sampling. *Neutrosophic Sets and Systems.* 2021;44(1). Disponible en: https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/46
20. Smarandache F. Introducción a la Super-Hiper-Álgebra y la Super-Hiper-Álgebra Neutrosófica [Internet]. Zenodo; 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.5281/ZENODO.6612313>