

# SÍNDROME DE SOBREPOSIÇÃO ESCLEROSE SISTÊMICA E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

*SYSTEMIC SCLEROSIS SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS OVERLAP: EPIDEMIOLOGICAL PROFILE*

Rebeca Loureiro REBOUÇAS<sup>1</sup>, Thelma Larocca SKARE<sup>1,2</sup>, Patrícia MARTIN<sup>2,3</sup>

REV. MÉD. PARANÁ/1610

Rebouças RL, Skare TL, Martins P. Síndrome de sobreposição esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico: perfil epidemiológico. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(2):14-20.

**RESUMO – Racional:** Esclerose sistêmica (ES) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) são doenças difusas do tecido conjuntivo que, quando agregadas, geram a síndrome de sobreposição (SP ES-LES), condição ainda não claramente caracterizada do ponto de vista clínico e epidemiológico. **Objetivo:** Caracterizar clínica e epidemiologicamente pacientes com SP ES-LES. **Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo de análise de prontuários. Coletaram-se dados demográficos, clínicos, laboratoriais e exames de imagens de pacientes com SP ES-LES. **Resultados:** O perfil encontrado foi o de mulher, jovem, caucasiana, não tabagista e com forma de limitada de ES. Foram comuns: fenômeno de Raynaud; acometimento gastroesofágico, pulmonar e cutâneo; anemia; linfopenia; FAN pontilhado grosso; anti-RNP; anti-Ro e anti-Sm. Nunca ter fumado foi achado protetor para serosite e lesões discoides, como também foram significativas associações anti-Scl-70 com lúpus discóide, anti-La com síndrome de Sjögren e anti-DNA com úlceras digitais. **Conclusão:** A SP ES-LES é multissistêmica, com aspectos clínicos predominantes de ES. Devido à grande prevalência de envolvimento pulmonar nesses pacientes, justifica-se o rastreamento de possíveis complicações.

**DESCRITORES** - Lúpus eritematoso sistêmico. Esclerodermia sistêmica. Doenças do colágeno.

## INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes difusas do tecido conjuntivo (DADTC) tais como esclerose sistêmica (ES) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) são doenças multissistêmicas associadas à autoimunidade, pouco comuns, porém com elevadas morbidade e mortalidade. Dados epidemiológicos acerca das DADTC são difíceis de determinar, sobretudo por conta de discrepâncias quanto à duração dos estudos, quanto aos critérios de classificação usados para o diagnóstico e quanto às diferenças regionais dos locais de realização dos trabalhos<sup>1,2</sup>.

Das DADTC, a ES é considerada rara. É doença cuja patogênese é caracterizada por desregulação imunológica com produção de autoanticorpos (AA), por disfunção endotelial, seguida por reparo vascular defeituoso com proliferação das camadas média e íntima das artérias e por neovascularização. Além disso, a doença cursa com disfunção de fibroblastos e aumento de deposição em matriz extracelular, causando fibrose dos tecidos. As manifestações clínicas e o prognóstico são variáveis, sendo comuns as manifestações decorrentes da vasculopatia (fenômeno de Raynaud, úlceras digitais, telangiectasias e dismotilidade esofágica, hipertensão arterial pulmonar) e da deposição de matriz extracelular como a doença pulmonar intersticial e o espessamento da pele. É pela extensão do envolvimento cutâneo, que subconjuntos de ES podem ser discernidos: o limitado, o difuso e o sem envolvimento da pele<sup>3,4</sup>.

Como a mais multifacetada das DADTC, o LES é doença autoimune complexa, crônica, com curso remitente-recorrente e que pode afetar vários órgãos ou sistemas levando a amplo espectro de manifestações clínicas, sendo mais comuns o envolvimento cutâneo, articular, hematológicos, de serosas e

renal. As manifestações do LES estão associadas a múltiplos AA, resultando na formação e deposição de imunocomplexos e ativação de complemento<sup>5,6</sup>.

Os critérios de classificação para DADTC não foram desenvolvidos com o propósito de diagnosticar pacientes individualmente. Isto faz com que alguns pacientes se enquadrem em mais de uma doença, cursando com quadro de Síndrome de sobreposição (SP) sendo a sobreposição de ES com LES um deles. Acerca dele, a literatura sugere que os pacientes têm curso de doença e envolvimento de órgãos diferentes daqueles que atendem puramente aos critérios não superpostos. Em vista disso, esses pacientes, com SP ES-LES devem ser considerados como um subgrupo distinto<sup>7-9</sup>. A denominação SP é utilizada para aqueles que manifestam características de múltiplas DADTC mas que não apresentam o anticorpo anti-RNP em altos títulos. Se o paciente apresentar fenômeno de Raynaud ou puffy hands, associada às manifestações clínicas de pelo menos duas das DADTC, LES e ES ou dermatomiosite, e anti-RNP em altos títulos, a entidade passa a se chamar doença mista do tecido conjuntivo<sup>8</sup>.

Uma vez que a SP ES-LES é condição rara e ainda pouco estudada, sobretudo no cenário nacional, tornam-se relevante novos estudos epidemiológicos a fim de caracterizar esse grupo de pacientes.

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi realizar caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes com SP ES-LES locais. Especificamente, tem por objetivo descrever as suas particularidades demográficas, clínicas e laboratoriais; avaliar se havia diferença nas manifestações clínicas entre os gêneros feminino e masculino, associações entre os AA específicos e diferentes manifestações clínicas, e associação entre histórico de tabagismo e manifestações clínicas.

Trabalho realizado na <sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, Brasil;

<sup>2</sup>Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, Brasil; <sup>3</sup>Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil.

## ORCID

Rebeca Loureiro Rebouças 0000-0002-0365-5497

Thelma Larocca Skare 0000-0002-7699-3542

Patrícia Martin 0000-0002-0692-1068

Endereço para correspondência: Rebeca Loureiro Rebouças

Endereço eletrônico: rebecareboucas@gmail.com

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de delineamento observacional com avaliação descritiva e retrospectiva dos prontuários. Ele foi realizado do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie em Curitiba, PR, no período de setembro a novembro de 2020 e foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná com o nº 4.252.141. Por conta do desenho retrospectivo, foi dispensado o termo de consentimento

Foram estudados os pacientes com SP ES-LES. Foram incluídos os que já tinham diagnóstico prévio de ES e LES pelo serviço ambulatorial de reumatologia pelas diretrizes vigentes no período do diagnóstico e que preencheram, por avaliação dos pesquisadores, os critérios da ACR/EULAR, 2013, para ES e os da ACR/EULAR, 2019 para LES. No caso de não apresentarem espessamento cutâneo, deveriam preencher os critérios diagnósticos de ES precoce de LeRoy e Medsger de 2001 para inclusão<sup>3,10</sup>. Foram excluídos aqueles com sobreposição com artrite reumatoide e/ou dermatomiosite/polimiosite, os que tinham diagnóstico de doença mista do tecido conjuntivo, menores de 18 anos no período da realização do estudo ou com prontuários indisponíveis ou sem informações suficientes.

Todos os dados foram coletados dos prontuários pelos pesquisadores. Foram obtidos: gênero, raça, idade, idade ao início da doença, tempo de evolução a partir do primeiro sintoma não Raynaud e histórico de hábito tabágico ativo, presença e caracterização de AA contra antígenos intracelulares, em células HEp-2 (FAN); anti-centrômero, Anti-Sc170, Anti-RNP, Anti-Ro, Anti-La, Anti-ACA IgM, Anti-ACA IgG, LAC, Anti-DNA, Anti-Sm; presença de anemia (Hb<10%), leucopenia (leucócitos<3000), linfopenia (linfócitos<1500 ou <33%), trombopenia (plaquetas<100 000); dosagens de CPK, VHS, PCR, C3, C4, CH50; presença de Coombs(+), hipoalbuminemia (albumina <3,5 avaliada por meio da eletroforese de proteínas); hipergamaglobulinemia (gamaglobulina >1,6 avaliada por meio da eletroforese de proteínas); fenômeno de Raynaud; cicatrizes estelares; úlcera digital; telangiectasia; forma da ES; esclerodactilia; microstomia; calcinose; pirose; grau de dispneia funcional segundo a classificação da New York Heart Association; maior valor registrado do escore Rodnan modificado (Rodnan-m); crise renal esclerodérmica; dismotilidade esofágica avaliada por meio da seriografia esofagogastroduodenal; esôfago de Barret (diagnóstico histológico); doença pulmonar intersticial (definida como infiltrado em vidro fosco ou áreas de faveolamento por tomografia axial computadorizada); derrame pleural; hipertensão arterial pulmonar (pressão sistólica da artéria pulmonar maior do que 35 mmHg no ecocardiograma); padrão da capilaroscopia; lesões discoides; rash malar; hipocromia; úlceras orais; alopecia; fotossensibilidade; febre; psicose; convulsões; miocardite; pericardite; vasculite; pleurite; glomerulonefrite (diagnóstico histológico); artralgia; mialgia; sintomas sicca (xerofalmita e xerostomia); hipotireoidismo; artrite e síndrome de Sjögren secundária (SS).

Chama-se Rodnan-m ao índice de medida de espessamento cutâneo. Ele é feito avaliando-se a soma dos escores de 17 sítios anatômicos, graduados em 0=pele normal; 1=espessamento leve (a pele está espessada, mas ainda consegue ser pinçada); 2=espessamento moderado (a pele está espessada e não se consegue pinchá-la, mas ainda não está completamente aderida aos planos profundos, podendo-se ainda fazer leve deslizamento

da pele); 3=espessamento intenso (pele bastante espessada, não passível de ser pinçada, aderida a planos profundos, não passível de ser deslizada).

### Análise estatística

Os resultados de variáveis contínuas foram descritos por médias, desvios-padrão, medianas e amplitudes. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e percentuais. A comparação entre 2 grupos, em relação as variáveis contínuas, foi realizada usando-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, uma vez que não houve concordância com a distribuição normal. Para a análise da associação entre duas variáveis categóricas foi usado o teste exato de Fisher. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

## RESULTADOS

Do universo de 200 pacientes com ES e de 400 pacientes LES, apenas 19 pacientes preencheram os critérios do estudo.

A idade variou entre 20 e 63 anos (mediana=46), sendo o tempo de doença cerca de 10 anos (4-30 anos e mediana=9); portanto, a idade ao diagnóstico variou entre 12 e 58 anos (mediana=36). Ainda foi visto que a maioria dos pacientes era do gênero feminino, caucasianos e não tabagistas (Tabela 1).

**TABELA 1 - CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA QUANTO A RAÇA, GÊNERO E HISTÓRICO DE HÁBITO TABÁGICO ATIVO**

Parâmetro		Frequência (n)	(%)
Raça	Caucasiano	9	50
	Afrodescendente	7	38,9
	Parda	2	11,1
Gênero	Feminino	16	84,2
	Masculino	3	15,8
Tabagismo	Sim	1	5,3
	Ex-tabagistas	4	21

Todos os pacientes apresentaram fenômeno de Raynaud e artralgia (Tabela 2). A maioria deles tinham a forma limitada da ES com cicatrizes estelares, esclerodactilia e a mediana dos escores de Rodnan-m - disponível nos prontuários de 17 pacientes - foi 6 (0-18). Dezoito pacientes apresentavam capilaroscopia com padrão SD. Em relação ao envolvimento pulmonar, a maioria relatou dispneia aos grandes esforços, sendo que 56,2% apresentavam doença pulmonar intersticial e 57,9% hipertensão arterial pulmonar. Quanto ao envolvimento gastrointestinal, houve preponderância de sintomas de queimação retroesternal e dismotilidade observado na seriografia. Notou-se ainda alta prevalência de fotossensibilidade e úlceras mucosas. Outras manifestações como nefrite, pleurite, vasculite, psicose e convulsão também foram observadas. As classes de nefrite encontradas foram IIA, IIB e V nos 3 pacientes com essa manifestação. Sessenta e três por cento dos portavam sintomas sicca; porém, o diagnóstico de SS secundária foi confirmado em 31,6%.

Dados acerca de CPK, PCR, VHS e complementos da população estudada podem ser vistos na Tabela 3. Como existiam várias dosagens, utilizou-se a média destes valores. Em relação à CPK e aos complementos, a maioria dos pacientes apresentou valores médio normais; já em relação a PCR e a VHS, a maioria demonstrou valor elevado.

**TABELA 2 - CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA QUANTO ÀS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POR SINAIS E SINTOMAS E QUANTO AOS ACHADOS PATOLÓGICOS**

Parâmetro	Frequência/Total	%	
<b>Manifestações da ES</b>			
Raynaud	19/19	100	
Cicatrizes estelares	11/19	57,9	
Úlcera digital	7/19	36,8	
Telangiectasia	9/19	47,4	
Forma ES	Difusa	7/17	41,2
	Limitada	8/17	47,0
	Sine	2/17	11,8
Esclerodactilia	15/19	78,9	
Microstomia	8/19	42,1	
Calcinose	5/19	26,3	
Pirose	18/19	94,7	
Dispneia funcional	I	5/19	26,3
	II	8/19	42,1
	III	5/19	26,3
	IV	1/19	5,3
Crise renal	0/19	00,0	
Dismotilidade esofágica	16/19	84,2	
Barret	2/19	10,5	
Doença pulmonar intersticial	10/19	52,6	
Derrame pleural	3/19	15,8	
Hipertensão arterial pulmonar	11/19	57,9	
Padrão da capilaroscopia	18/19	94,7	
<b>Manifestações do LES</b>			
Lesão discóide	6/19	31,6	
Rash malar	6/19	31,6	
Hipocromia	7/19	36,8	
Úlceras orais	10/19	52,6	
Alopécia	8/19	42,1	
Fotossensibilidade	16/19	84,2	
Febre	5/19	26,3	
Psicose	3/19	15,8	
Convulsões	1/19	5,3	
Miocardite	1/19	5,3	
Pericardite	2/19	10,5	
Vasculite	8/19	42,1	
Pleurite	4/19	21,1	
Glomerulonefrite	3/19	15,8	
<b>Outras Manifestações</b>			
Artralgia	19/19	100	
Mialgia	13/19	68,4	
Sintomas Sicca	12/19	63,2	
Hipotireoidismo	5/19	26,3	
Artrite	13/19	68,4	
S. de Sjögren secundária	6/19	31,6	

**TABELA 3 - CARACTERIZAÇÃO DOS NÍVEIS DE CPK, PCR, VHS, C3, C4, CH50 EM PACIENTES COM SÍNDROME DE OVERLAP DE ESCLERODERMIA/LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

	MédiaCPK (U/L)	MédiaPCR (mg/dl)	MédiaVHS (mm/h)	Média C3 (mg/dl)	Média C4 (mg/dl)	MédiaCH50 (U/CAE)
n	19	19	19	19	19	11
Mediana	70	7,2	36,10	111,7	19,8	92,6
IIQ	(40,1-121,8)	(4,75-10,75)	(24,75-54,2)	(92,92-127)	(15,92-26,15)	(76,8-123,4)

Valores de referência CPK (até 165 u/l para mulheres e até 190 u/l para homens); PCR (abaixo de 0,3 mg/dl); VHS (até 20mm/h para mulheres e até 15mm/h para homens); C3 (90,0 a 180,0 mg/dl), C4(16,0 a 38,0 mg/dl); CH50(60,0 a 145,0 U/CAE)

CPK=creatinofosfoquinase; VHS=velocidade de hemossedimentação; C=complemento; CH=complemento hemolítico; IIQ=intervalo interquartil.

Foram achados comuns: hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia e linfopenia (Tabela 4). Quanto aos AA, toda a população avaliada exibiu AA contra antígenos intracelulares em células HEP-2, sendo os tipos nuclear pontilhado fino e nuclear pontilhado grosso os padrões mais prevalentes. Em relação aos AA específicos, a maioria dos pacientes apresentou positividade de anti-RNP (todos em baixo título, <1/1.600), de anti-Ro e de anti-Sm.

**TABELA 4 - CARACTERIZAÇÃO DE PARÂMETROS SÉRICOS E AUTOANTICORPOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE OVERLAP DE ESCLERODERMIA/LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Parâmetro	Frequência/Total	%	
<b>Parâmetros séricos</b>			
Hipoalbuminemia	2/8	25,00	
Hipergamaglobulinemia	9/9	100,00	
Anemia	6/19	31,58	
Leucopenia	3/19	15,79	
Linfopenia	19/19	100,00	
Trombocitopenia	2/19	10,53	
<b>Autoanticorpos</b>			
FAN HEP-2 (+)	19/19	100,00	
Padrão do FAN HEP-2	Nuclear homogêneo	1/19	5,26
	Nuclear Pontilhado Fino	6/19	31,58
	Nuclear Pontilhado Grosso	7/19	36,84
	Misto Nuclear e Nucleolar	1/19	5,26
	Nucleolar	1/19	5,26
Pontilhado Centromérico	3/19	15,79	
Anti-Centrômero (+)	3/10	30,00	
Anti-Scl70 (+)	3/17	17,65	
Anti-RNP (+)	13/19	68,42	
Anti-Ro (+)	11/19	57,89	
Anti-La (+)	8/19	42,11	
Anti-ACA IgG (+)	0/18	0,00	
Anti-ACA IgM (+)	0/18	0,00	
LAC (+)	2/18	11,11	
Anti-DNA (+)	7/19	36,84	
Anti-Sm (+)	11/19	57,89	
Coombs (+)	0/12	0,00	

Anemia=hb<10mg/dl); leucopenia=leucócitos <3.000/mm<sup>3</sup>); trombocitopenia=plaquetas <100.000/mm<sup>3</sup>

Quando comparados, os pacientes, quanto ao gênero em relação à idade ao diagnóstico e ao escore de Rodnam-m, não houve diferenças entre os grupos. De forma semelhante, a maioria das manifestações clínicas e laboratoriais da SPES-LES foram semelhantes em homens e mulheres, observando-se tendência a maior ocorrência de pleurite entre os homens (Tabela 5).

**TABELA 5 - COMPARAÇÃO DE ACHADOS CLÍNICOS ENTRE OS GÊNEROS EM PACIENTES COM OVERLAP DE ESCLERODERMIA/LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

	Feminino n (%)	Masculino n (%)	p
ES difusa	6 (42,9)	1 (33,3)	1
Cicatrizes estelares	9 (56,3)	2 (66,7)	1
Úlcera digital	6 (37,5)	1 (33,3)	1
Calcinose	5 (31,3)	0	0,530
Dismotilidade esofágica	13 (81,3)	3 (100)	1
Esôfago de Barret	2 (12,5)	0	1
Doença pulmonar intersticial	8 (50)	2 (66,7)	1
Hipertensão arterial pulmonar	10 (62,2)	1 (33,3)	0,546
Fotossensibilidade	14 (87,5)	2 (33,3)	0,422
Rash Malar	12 (75%)	0	0,036
Lúpus discoide	4 (25%)	2 (66,7)	0,222
Úlceras orais	8 (50)	2 (66,7)	1
Artrite	12 (75,5)	1 (33,3)	0,222
Anemia hemolítica	6 (37,5)	0	0,517
Leucopenia	3 (18,8)	0	1
Plaquetopenia	2 (15%)	0	1
Pleurite	1 (6,3%)	2 (66,7)	0,051
Pericardite	2 (12,5)	0	1
Vasculite	6 (37,5)	2 (66,7)	0,546
Glomerulonefrite	3 (18,8)	1 (33,3)	0,530
Convulsão	1 (6,3%)	0	1
Psicose	2 (12,5)	1 (33,3)	0,422
SS Secundária	6 (37,5)	0	0,517

ES=esclerodermia; SS=síndrome de Sjögren

Em relação aos hábitos tabágicos, nunca ter fumado mostrou-se como fator protetor em relação à ocorrência de lesões discóides, pleurite, e houve tendência a ser fator de proteção quanto à presença de pericardite. Em relação aos

outros parâmetros não houve diferenças significativas (Tabela 6). Comparando pacientes que nunca fumaram com aqueles com histórico de tabagismo prévio ou atual, a idade ao diagnóstico, a idade atual e o escore de Rodnan-m foram semelhantes.

**TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE HISTÓRICO DE TABAGISMO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE OVERLAP DE ESCLERODERMIA/LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

	Tabagismo n (%)	Não tabagismo n (%)	p
ES difusa	3 (60)	4 (33,3)	0,593
Cicatrizes estelares	4 (80)	7 (50)	0,338
Úlcera digital	2 (40)	5 (37,5)	1
Calcinose	5 (37,5)	0	0,257
Dismotilidade esofágica	4 (80)	12 (85,7)	1
Esôfago de Barret	0	2 (14,3)	1
Doença pulmonar intersticial	3 (60)	7 (50)	1
Hipertensão arterial pulmonar	8 (57,1)	3 (60)	1
Fotossensibilidade	4 (80)	12 (85,7)	1
Rash Malar	2 (40)	10 (70,4)	0,305
Lúpus discoide	4 (80)	2 (14,3)	0,017*
Úlceras orais	3 (60)	7 (50)	1
Artrite	3 (60)	10 (71,4)	1
Anemia hemolítica	1 (20)	5 (37,5)	1
Leucopenia	0	3 (21,4)	0,530
Plaquetopenia	1 (20)	1 (7,1)	0,468
Pleurite	3 (60)	1 (7,1)	0,037**
Pericardite	2 (40)	0	0,058***
Vasculite	3 (6)	5 (35,7)	0,603
Glomerulonefrite	0	4 (28,6)	0,530
Convulsão	0	1 (7,1)	1
Psicose	2 (40)	1 (7,1)	0,155
SS Secundária	3 (60)	3 (21,4)	0,262

(\*) Razão de chances (OR) =24 (IC95% 1,68 -340,93)

(\*\*) OR=19,5 (IC95% 1,29 A 292,75)

(\*\*\*) OR=1,68 (IC95%0,815 A 3,40)

ES=esclerodermia; SS=síndrome de Sjögren

Foi testada a hipótese de que os autoanticorpos específicos poderiam estar associados às seguintes manifestações: pirose, dismotilidade esofágica, esôfago de Barret, doença pulmonar intersticial, espessamento cutâneo proximal (forma difusa da ES), cicatrizes estelares, úlceras digitais, hipertensão arterial pulmonar, fotossensibilidade, rash malar, lúpus discoide, artrite, pleurite, pericardite, nefrite, convulsões, psicose, anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia e SS secundária. Observou-se associações entre anti-Scl-70 e lúpus discoide, anti-La com SS secundária, anti-DNA com a presença de úlceras digitais (Tabela 7). A ausência de anti-DNA esteve associada à dismotilidade esofágica. Houve tendência da associação entre ausência de anti-Scl70 com doença intersticial, anti-Ro com fotossensibilidade, anti-RNP com doença pulmonar intersticial e anti-Sm com vasculite. Não houve diferença entre a presença dos AA específicos e o escore de Rodnan-m, nem quanto ao gênero ( $p>0,05$ ).

**TABELA 7 - ASSOCIAÇÃO ENTRE AUTOANTICORPOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES COM OVERLAP ESCLERODERMIA/LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Autoanticorpo	Associação	p
Anti-centrômero	Não houve associação	-
	Doença Intersticial	0,051
	Anti Scl70 +	0
	Anti Scl70 -	n= 10 (71,45)
Razão de chances: 0,286 (IC95% 0,125-0,654)		
Anti -Scl70	Lúpus discoide	
	Anti Scl70 +	n= 3(100%)
	Anti Scl70 -	n= 2(14%)
	Razão de chances: 0,143 (IC95% 0,40-0,51)	0,015*
Doença Intersticial		
Anti-RNP	Anti RNP +	n= 9 (69,2%)
	Anti RNP -	n= 1 (16,7%)
	Razão de chances: 11,25 (IC95% 0,972-130,22)	0,057
Fotossensibilidade		
Anti-Ro	Anti Ro +	n= 11 (100%)
	Anti Ro -	n= 5 (62,5%)
	Razão de chances: 0,625 (IC95% 0,365-1,069)	0,056
SS secundária		
Anti-La	Anti La +	N= 1 (9,15%)
	Anti La -	N= 5 (62,5%)
	Razão de chances: 16 (IC95% 1,36-204,06)	0,041*
Dismotilidade esofágica		
Anti-DNA	Anti DNA +	N= 4 (57,1%)
	Anti DNA -	N= 12 (100%)
	Razão de chances: 1,75 (IC95% 0,92 -3,32)	0,036*
Úlceras digitais:		
Anti-DNA	Anti DNA +	N= 5 (71,4%)
	Anti DNA -	N= 2 (16,7%)
	Razão de chances: 12,5 (IC95% 1,34 -116,80)	0,045*
Vasculite		
Anti-Sm	Anti Sm +	N=7 (63,6%)
	Anti Sm -	N= 1 (12,5%)
	Razão de chances: 12,95 (IC95% 1,08-138,99)	0,059

## DISCUSSÃO

Esse estudo avaliou a epidemiologia da SP ES-LES e procurou associar manifestações clínicas aos AA específicos. Observou-se perfil de acometimento de mulher em 5:1, adultos jovens, caucasianos, não tabagistas, portadores da forma limitada da ES. Os achados laboratoriais mais comuns foram AA anti-RNP em baixos títulos, anti-Ro e anti-Sm. Foram comuns o fenômeno de Raynaud e o envolvimento gastroesofágico, pulmonar e mucocutâneo, caracterizado por úlceras orais, fotossensibilidade, rash malar, lesões discóide e esclerodactilia, assim como o achado de padrão SD à capilaroscopia. Quanto às associações, nunca ter fumado foi fator protetor para pleurite e para lesões discóides. Observou-se, ainda, possíveis associações entre anti-Scl-70 e lúpus discoide, anti-La com SS e anti-DNA com úlceras digitais, sendo que a ausência de anti-DNA foi mais comum naqueles com dismotilidade esofágica.

Há poucos estudos publicados que contemplem pacientes com SP ES-LES, e não encontramos estudos que avaliassem aspectos tanto da ES, quanto do LES na SP ES-LES de forma específica, uma vez que os poucos estudos tratam as SP das DADTC como um único grupo. O estudo foi realizado no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie em Curitiba, PR, Brasil, que é um centro de referência estadual no atendimento reumatológico, tendo pacientes encaminhados de diversas cidades. É um dos poucos trabalhos a usar a classificação

ACR/EULAR como critério para definir os pacientes com sobreposição ES-LES.

Como uma DADTC, há predominância do acometimento do gênero feminino<sup>2</sup> como foi observado no presente estudo. A predominância da forma limitada de ES aqui descrita vem de encontro com a literatura que mostra maior ocorrência de espessamento cutâneo limitado em pacientes com SP<sup>8</sup>.

O tempo de doença de quase uma década mostra boa sobrevida. De fato, Distler *et al.*<sup>11</sup> descreve o aumento de pacientes com ES que alcançaram uma década de sobrevida por conta do avanço terapêutico, sobretudo para crise renal, que deixou de ser a principal causa de morbimortalidade. Atualmente a maior preocupação é quanto ao aparelho cardiopulmonar; sabe-se que até 90% dos pacientes com ES terão envolvimento pulmonar<sup>12</sup>. De fato, a maioria do presente estudo apresentou DPI e HAP, indicando a necessidade de vigilância constante e busca ativa para diagnóstico e tratamento pulmonar no envolvimento pulmonar em pacientes com SP ES-LES. Na forma limitada, menor escore de Rodnan-m, gênero feminino e raça caucasiana são fatores protetores quanto a DPI e mortalidade<sup>11,13</sup>, o que seria uma possível explicação para o longo tempo de doença observado em nossos pacientes. A HAP é responsável por mais da metade dos óbitos na ES, sobretudo na forma limitada, 93% dos quais ocorrem em até quatro anos do diagnóstico<sup>14,15</sup>, sendo este o ponto de maior vulnerabilidade da população que foi estudada nesse trabalho. Quanto à questão étnica, há um viés populacional, por conta da miscigenação observada na população brasileira.

Embora mulheres com LES e homens com ES tenham risco de apresentar doença mais grave, o que é explicado pela influência do estrogênio nas mulheres e, possivelmente, a maior exposição a fatores de risco como tabaco nos homens<sup>16,17</sup>. Em nossa amostra, não houve diferença entre homens e mulheres quando comparados em relação a idade de início da doença, envolvimento cutâneo e de órgãos internos. Um dos motivos que podem explicar a ausência de diferença entre os gêneros no presente estudo foi o pequeno número de homens na amostra.

Por outro lado, pacientes expostos ao tabaco apresentaram maior risco de serosite e lesões discoides. Embora alguns autores não reconheçam o tabagismo como fatores de risco para evolução desfavorável na ES<sup>18</sup>, outros estudos trazem a exposição ativa ao tabaco como fator de risco tanto para desencadear o início da doença, quanto para piorar o quadro clínico, por um mecanismo pró-inflamatório e por potencializar o risco de fenômenos vaso-oclusivos e necróticos já comuns de ocorrer em pacientes com ES<sup>19,20</sup>. Uma outra explicação para que o tabagismo contribua para pior prognóstico, seria o fato de causar mudanças epigenéticas envolvendo a metilação do DNA tanto em pacientes com ES como nos com LES<sup>21</sup>. De acordo com Costenbader *et al.*<sup>19</sup>, fumar causa danos ao DNA e essas mutações produziram anticorpos anti-DNA. O presente estudo está de acordo quanto a associação do fumo com a manifestação de lúpus discoide, tanto quanto a pleurite<sup>6,22</sup>.

Quanto a CPK e aos valores de complemento, a maioria apresentou valores normais, dados que estão coerentes com o quadro clínico, pois os pacientes não tinham doenças inflamatórias musculares que costumam fazer aumento expressivo de CPK, e poucos apresentarem nefrite lúpica ou outras manifestações que cursam com consumo de complemento<sup>23,24</sup>. Os valores aumentados de PCR e VHS na presente amostra foram compatíveis com atividade inflamatória sustentada<sup>1</sup>, o que faz parte da fisiopatologia dessas doenças. PCR elevado

é fator de risco associado à febre e infecções<sup>5</sup>, que não foi achado tão comum em nossos pacientes.

Todos apresentaram AA, contra antígenos intracelulares em células HEP-2, pois essa era a condição necessária como critério de entrada, necessário para classificar os pacientes como portadores de LES<sup>5</sup>. Os padrões mais prevalentes do FAN, os tipos nuclear pontilhado fino, relacionado a forma difusa da ES, e nuclear pontilhado grosso, associado à anti-RNP e anti-Sm, foram achados esperados de acordo com o que tem sido descrito<sup>25</sup>.

Anemia é achado comum em pacientes com DDTC por se tratar de portadores de doença inflamatória crônica. Segundo a literatura, pacientes com ES e anemia grave (com hb<10g/l) correspondem a cerca de 10% dos casos. Entretanto, no presente estudo, ela foi observada em 31,65%. Em relação a outros parâmetros séricos, um viés quanto a achados de neutropenia e linfopenia é o uso de imunossupressores. A leucopenia na ES é relativamente rara e acaba sendo um sinal de sobreposição ao LES<sup>26</sup>. Os achados de hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia e linfopenia foram frequentes e estão mais atrelados ao LES<sup>27-29</sup>, o que está em consonância com nossos resultados.

Todos os pacientes apresentaram fenômeno de Raynaud, o que está de acordo com a literatura. Ele propicia aparecimento de ulceração digital e a maioria dos pacientes deste estudo possuíam cicatrizes estelares<sup>30-32</sup>.

A esclerodactilia foi achado comum e sua importância é tamanha que entra como um dos principais critérios para diagnóstico da ES<sup>3</sup>. Um outro achado muito importante, não só no critério de 2013 mas para diagnóstico precoce, é o achado do padrão capilaroscópico ungueal<sup>10</sup>. Dezoito pacientes apresentaram capilaroscopia SD, o que foi um achado esperado, pois a ES gera esse padrão, por se tratar de vasculopatia<sup>33</sup>.

Em relação ao envolvimento pulmonar, 73,7% relataram pelo menos dispnéia aos grandes esforços, sendo que 56,2% tinham doença pulmonar intersticial e 57,9% hipertensão arterial pulmonar. Uma vez que grande parte das doenças pulmonares intersticiais são assintomáticas, possivelmente tal queixa esteja relacionada com a falta de condicionamento físico, sugerindo-se que em futuros estudos seja verificado se os pacientes praticam atividade física e que sejam oferecidos a eles programas de condicionamento físico. Entretanto, considerando-se que mais da metade dos pacientes apresentava doença pulmonar intersticial, justifica-se o rastreamento nos pacientes com SP LES-ES permitindo o tratamento precoce, e consequentemente, melhora do prognóstico. Quanto ao envolvimento gastrointestinal, houve preponderância de sintomas de queimação retroesternal e hipoperistaltismo, conforme esperado, pois estas são queixas comuns na ES<sup>34,35</sup>.

Observou alta prevalência de fotossensibilidade e úlceras mucosas, que são manifestações típicas do LES, mas pouco graves. Tal resultado está em concordância com Rodríguez-Reyna e Alarcón-Segovia<sup>36</sup> que observaram que todos os seus pacientes com SP ES-LES apresentaram manifestações cutâneas persistentes de LES durante a doença.

Outras manifestações como glomerulonefrite, pleurite, vasculite, psicose e convulsão também foram observadas em nossa amostra, mas em número minoritário, tendo sido encontradas com maior frequência por Balbir-Gurman e Braun-Moscovici<sup>9</sup>. Nas glomerulonefrites, observaram-se os tipos histológicos IIA, IIB e V, que não são as formas mais graves<sup>5</sup>.

De forma semelhante à literatura, que relata hipotireoidismo em cerca de 20% dos pacientes, aqui observou-se prevalência de 26,3%<sup>37</sup>.

Nesta amostra, 63% dos pacientes apresentavam sintomas sicca; porém, o diagnóstico de SS secundária foi confirmado em 31,6%. Queixas de sicca são comuns e os dados, também restritos, sobre a SS na ES indicam que sicca são devidos principalmente à fibrose das glândulas salivares e lacrimais e, portanto, à própria ES. Por outro lado, cerca de 1/3 dos pacientes apresentou SS, descrita em associação com a maioria das principais doenças do tecido conjuntivo e foi proposto que esteja presente em 20% das pessoas com outras doenças autoimunes sistêmicas<sup>38</sup>. Nosso número foi superior ao descrito e há possibilidade de estar associada à superposição ES-LES.

De todas as hipóteses testadas para AA específicos, foram significativas as associações entre anti-Scl-70 e lúpus discoide, que não é uma descrição clássica, pois o anti-Scl70 é extremamente específico à ES. Todavia existe relação desse AA com o risco de desenvolvimento de ulcerações cutâneas como resultado de comprometimento da microcirculação em doenças crônicas<sup>25</sup>. A relação do anti-La com SS secundária foi achado esperado, sendo positivo em 22,3% dos casos de ES-SS e mais frequentes quando se tem LES-SS, comparado só a LES<sup>39</sup>. Da mesma forma, a associação de anti-Ro com fotossensibilidade é classicamente descrita<sup>40</sup>, assim como a associação entre anti-Sm e vasculite<sup>41,42</sup>. Pacientes com doença mista do tecido conjuntivo, em que se observa anti-RNP em altos títulos comumente apresentam doença pulmonar intersticial. Além disso, nos portadores de LES, o anti-RNP esteve associado ao envolvimento pulmonar<sup>43</sup>. Por outro lado, encontraram-se associações ainda não relatadas na literatura, como a presença de anti-DNA com úlceras digitais e anti-DNA como fator de proteção para dismotilidade esofágica. Ainda, para nossa surpresa, os pacientes com anti-Scl70 positivo apresentaram menores taxas de envolvimento pulmonar. Tais associações devem ser avaliadas com cautela, visto que

nossa amostra foi composta por apenas 19 pacientes sendo que nem todos tinham todos os AA dosados. Dessa forma, os intervalos de confiança foram amplos justificando-se estudos multicêntricos para confirmar ou refutar tais associações, uma vez que todos os pacientes de nosso serviço foram avaliados.

Finalmente, sugere-se a realização de estudos avaliando escores de gravidade, comparando-se aqueles com SPES-LES com os portadores de doenças isoladas, para determinar se a associação das duas doenças é um fator de pior prognóstico.

## CONCLUSÃO

Os indivíduos com SPES-LES são mais frequentemente do gênero feminino, jovens no momento do diagnóstico (com idade em torno de 36 anos); são caucasianos e não tabagistas. Foram comuns o fenômeno de Raynaud e o envolvimento gastroesofágico, pulmonar e cutâneo, hipergamaglobulinemia e linfopenia. O perfil sorológico encontrado mostrou que os anticorpos mais prevalentes foram o FAN de padrão nuclear pontilhado grosso ou nuclear pontilhado fino, o anti-RNP em títulos baixos, anti-Ro e anti-Sm. Os achados de maior gravidade foram relacionados ao perfil clínico esclerodérmico, incluído o fenômeno de Raynaud, a dismotilidade esofágica e o envolvimento pulmonar, representado tanto pela doença intersticial pulmonar quanto pela hipertensão arterial pulmonar. Não houve diferença entre gêneros. Não fumar mostrou-se protetor para o desenvolvimento de serosite e lesões discoides. Foram observadas, ainda, associações significativas entre AA e manifestações clínicas, entretanto devido ao pequeno número de pacientes avaliados, são necessários mais estudos para confirmar tais relações. Do ponto de vista clínico, devido à alta prevalência de acometimento pulmonar em pacientes com SPES-LES, o presente estudo mostra a necessidade de rastreamento o envolvimento pulmonar, mesmo nos pacientes assintomáticos.

Rebouças RL, Skare TL, Martins P. *Systemic sclerosis syndrome and systemic lupus erythematosus overlap: epidemiological profile*. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(2):14-20.

**ABSTRACT – Background:** Systemic sclerosis (SSc) and systemic lupus erythematosus (SLE) are diffuse autoimmune diseases of the connective tissue that when combined generate the SSc-SLE overlap syndrome (OS), condition without consistent epidemiological data. **Objective:** Characterize clinical and epidemiological data in patients with OS SSc-SLE. **Method:** This is a retrospective descriptive study of medical records. Demographic, clinical, laboratory data and image exams of older patients with SSc-SLE were collected. **Results:** Epidemiological profile was of female patients, young, caucasian, non-smoker with limited ES. Raynaud's phenomenon, gastroesophageal, pulmonary and skin disorders, anemia and lymphopenia were common as well as thick dotted ANA; anti-RNP; anti-Ro and anti-Sm. No smoking was protective for serositis and for discoid lesions, as well as significant associations of anti-Scl-70 with discoid lupus, anti-La with Sjogren's syndrome and anti-DNA with digital ulcers were found. **Conclusion:** OS SSc-SLE is multisystemic with clinical predominance of SSc. Due to high prevalence of lung involvement, screening for such possible complication is justified.

**HEADINGS** - Lupus erythematosus. Systemic, scleroderma. Connective tissue diseases.

## REFERÊNCIAS

- Jog NR, James JA. Biomarkers in connective tissue diseases. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017;140(6):1473–83. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.003>
- Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology*. 2006;45(SUPPL. 3):3–4.
- Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737–47.
- 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(S3):S3–17.
- 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.
- Signorini V, Elefante E, Zucchi D, Trentin F, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2020: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(4):592–601.
- Pellar RE, Tingey TM, Pope JE. Patient-Reported Outcome Measures in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(2):301–16.
- Fairley JL, Hansen D, Proudman S, Sahhar J, Ngian G, Walker JJ, et al. Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-mixed connective tissue disease and systemic sclerosis-overlap syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;0–3.
- Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma overlap syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(1):14–20.
- LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1573–6.
- Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1242–1248.
- Lange SM, Parekh M. Collagen-Vascular Disease Associated With Interstitial Lung. [internet]. StatPearls Publishing [Updated 2020 Jun 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559094/>
- Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Al E. HHS Public Access Author manuscript clinical trials of systemic sclerosis. 2017;2(1):11–8.

14. Barsotti S, Orlandi M, Codullo V, Battista M Di, Hares G, Rossa A Della, et al. Reveja Um ano em revisão 2019 : esclerose sistêmica. 2019;3–14.
15. Jiang Y, Turk MA, Pope JE. Factors associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;19(9):102602. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102602>
16. Peoples C, Medsger TA, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: Relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(2):204–12.
17. Nusbaum JS, Mirza I, Shum J, Freilich RW, Cohen RE, Pillinger MH, et al. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020;95(2):384–94. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.09.012>
18. Quinlivan A, Ross L, Proudman S. Systemic sclerosis: Advances towards stratified medicine. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2020;34(1):101469. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101469>
19. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: What can we learn from epidemiology? *Lupus*. 2006;15(11):737–45.
20. Hojgaard P, Ballegaard C, Cordtz R, Zobbe K, Clausen M, Glinthorg B, et al. Gender differences in biologic treatment outcomes—a study of 1750 patients with psoriatic arthritis using Danish Health Care Registers. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(9):1651–60.
21. 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* [Internet]. 2015;22(1):1–9. Available at: ???
22. Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):389–97.
23. Maazoun F, Frikha F, Snoussi M, Kaddour N, Masmoudi H, Bahloul Z. Systemic lupus erythematosus myositis overlap syndrome: report of 6 cases. *Clin Pract*. 2011;1(4):89.
24. Aguila LA, Lopes MRU, Pretti FZ, Sampaio-Barros PD, Carlos De Souza FH, Borba EF, et al. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(8):1093–8.
25. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 3 de fevereiro de 2020;58(1):40–51. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-018-8718-8>
26. Wielosz E, Majdan M. Haematological abnormalities in systemic sclerosis. *Reumatologia*. 2020;58(3):162–6.
27. Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour M. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(1):95–127.
28. Ponticelli C, Doria A, Moroni G. Renal disorders in rheumatologic diseases: the spectrum is changing (Part I: connective tissue diseases). *J Nephrol* [Internet]. 2020; Available at: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00772-7>
29. Wannarong T, Muangchan C. High burden of skin sclerosis is associated with severe organ involvement in patients with systemic sclerosis and systemic sclerosis overlap syndrome. *Rheumatol Int* [Internet]. 2018;38(12):2279–88. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4156-4>
30. Ramos-e-Silva M, Nunes AP, Carneiro S. The rashes that lead to cutaneous ulcers. *Clin Dermatol* [Internet]. 2020;38(1):42–51. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.10.021>
31. 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.
32. Wagner KD, Woolridge K, Group A. Filling in the Gaps of Scleroderma Ulcer Care: A Review. *Adv Ski Wound Care*. 2019;32(12):553–7.
33. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Danjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud’s phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;19(3):102458. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>
34. Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, Abril A, Lacy BE. Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(9):1441–54.
35. Nay J, Menias CO, Mellnick VM, Balfe DM. Gastrointestinal manifestations of systemic disease: a multimodality review. *Abdom Imaging*. 2015;40(6):1926–43.
36. Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005;38(3):219–23.
37. Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Camastra S, Giusti C, et al. The aggregation between AITD with rheumatologic, or dermatologic, autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101372.
38. Theander E, Jacobsson LTH. Relationship of Sjögren’s Syndrome to Other Connective Tissue and Autoimmune Disorders. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2008;34(4):935–47. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2008.08.009>
39. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue diseases syndromes. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2013;12(3):363–73. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.004>
40. Novak G V., Marques M, Balbi V, Gormezano NWS, Kozu K, Sakamoto AP, et al. Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017;16(2):132–5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.004>
41. Ni JD, Yao X, Pan HF, Li XP, Xu JH, Ye DQ. Clinical and serological correlates of anti-Sm autoantibodies in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,584 Cases. *Rheumatol Int*. 2009;29(11):1323–6.
42. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I, et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: Significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):556–60.
43. Dima A, Jurcut C, Baicus C. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int* [Internet]. 2018;38(7):1169–78. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4059-4>