



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**FENOTIPOS CLÍNICOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO  
SISTÉMICO: VARÓN JOVEN Y ANCIANO**

Tesis Doctoral

**Anne Margaret Riveros Frutos**

DIRECTOR

Alejandro Olivé Marqués

TUTOR

Manel Monreal Bosch

**Barcelona 2020**



*“Cuando realmente quieres algo,  
todo el universo conspira  
para ayudarte a conseguirlo...”*

Paulo Coelho, *El alquimista*



***A mi madre...***



## Agradecimientos

Esta Tesis Doctoral es resultado de un trabajo en equipo, del sacrificio personal de muchas horas de dedicación y del apoyo y colaboración de diferentes personas relacionadas o no con el estudio.

A mi **Madre**, por todo lo que soy como persona, por inculcarme esfuerzo y valentía, por darme las herramientas necesarias que me ayudaron a llegar hasta aquí y por el esfuerzo sobrehumano que realizó para ayudarme a realizar mis sueños profesionales y a creer en mí misma.

A mis **Tías, Elisa y Marina** por todo el cariño y apoyo espiritual que me brindaron siempre. A los que ya no están físicamente, pero siempre estarán en el corazón y en los recuerdos vividos, a **mi abuelo y mis tíos** que siempre han estado orgullosos de “su doctora”.

A **Alberto**, gracias por tu cariño, por ser mi apoyo, por ayudarme a crecer como persona, por alentarme a no abandonar este proyecto. Gracias por nuestra *pequeña familia* junto con Daniel.

A **Daniel**, *los ojitos de mamá...* mi mejor regalo de navidad, gracias por darme el mejor título, ¡*ser tu mamá...!*

A **Susana**, por acompañarme en esta aventura, que no te tocaba, por tu tiempo, tus consejos, tu paciencia infinita a la hora de hacer las correcciones, muchas gracias SUS por estar siempre ahí y creer en mí.

A **Arantza**, por toda tu ayuda y consejos de valor incalculable, por ser mi guía en la recta final de este proyecto, gracias por ayudarme y no dejar que desfalleciera en el intento, he aprendido muchísimo contigo, y ¡tu ya eres una experta en lupus!.

A **Noe y Betty** mis amigas y compañeras de aventuras en esta etapa de nuestra vida profesional, por estar siempre a mi lado en las buenas y en las malas.

A la **Dra. Irma Casas**, muchas gracias por el interés y el tiempo que invertiste en ayudarme con los artículos y por tu amable disponibilidad.

Al gran **equipo de “Reuma” de Can Ruti** (jefe, adjuntos, resis, Rosa) por apoyarme y por aportar su granito de arena en mi proyecto personal, regalándome disponibilidad de tiempo para redactarla. Gracias a todos ustedes este proyecto llegó a buen puerto, sin que la tesis le robara a Daniel tiempo con mamá. Esta tesis es mía pero también vuestra.

A **Lourdes**, por preocuparte por mi como si fueras mi madre. Gracias por tus palabras de aliento en los tiempos oscuros de mi vida.

A **Laia**, muchas gracias por todos tus consejos para hacer que la tesis fuera menos pesada.

A **María**, gracias por tus palabras siempre cargadas de buena vibra, por las catarsis y las risas que me inyectaban energía positiva y me recordaba que existía vida después de la tesis.

A **Melania**, nunca olvidare que gracias a ti estoy hoy aquí, gracias por cuidarme y hacerme sentir tan querida, porque junto con **Bea y Dolors**, hicieron que continuar mi camino lejos de casa fuera mucho más fácil.

A **Águeda**, que hace que todos los problemas informáticos y no informáticos sean más fáciles, gracias por estar siempre para mí.

A **Clara** (mi media naranja) e **Ivette** (mi medio limón), el *team sistémico*, muchas gracias por ayudarme con todos “*mis brownies*”, espero que siempre estemos juntas, es un placer trabajar con ustedes..!

A **Jordi, Annika, Marc e Irene** (los cuquis) por todas sus palabras de aliento y por aguantarme.

A **Annette**, que con mucho cariño y profesionalismo ha realizado el diseño de la portada de esta tesis.

A las **Brujas y Leonas**, porque la distancia no existe cuando la amistad y el cariño son sinceros.

A los **coautores** de los artículos que conforman esta Tesis Doctoral, en especial a todos y cada uno de los colaboradores del registro **RELESSER**, porque sin ellos esta bonita e inmensa base de datos no hubiera sido posible. A la **SER** por el apoyo incondicional para la publicación de los artículos.

A mi tutor el **Dr. Monreal** por su tiempo, amabilidad y disponibilidad.

Finalmente quiero agradecer de manera muy especial a mi director de Tesis el **Dr. Olivé**, por confiar en mí y brindarme la oportunidad de llevar a cabo esta Tesis Doctoral. Muchas gracias por todo el apoyo, por el tiempo dedicado, por su accesibilidad, su sabiduría, su exigencia, sus consejos y su disponibilidad en todo momento.

## Abreviaciones

AAF: anticuerpos antifosfolípidicos

ACR: *American College of Rheumatology, Colegio Americano de Reumatología*

AIM2: *absent in melanoma 2, ausencia en melanoma 2*

AL: anticoagulante lúpico

ANA: anticuerpos antinucleares

Anti-ENA: anticuerpos contra los antígenos extraíbles del núcleo

CV: cardiovasculares

DHEA: deshidroepiandrosterona

ECG: electrocardiograma

EULAR: *The Europa League Against Rheumatism, Liga Europea contra el Reumatismo*

FR: factor reumatoide

GC: glucocorticoides

GLADEL: Cohorte prospectiva internacional del Grupo latinoamericano de estudio del lupus

HCQ: hidroxicloroquina

HLA: *human leukocyte antigen, Antígeno de histocompatibilidad humano*

IC: intervalo de confianza

LES: lupus eritematoso sistémico

LUMINA: *LUpus in MInorities, NAture versus nurture cohort*

NLRP3: *NOD-like receptor (NLR) pyrin domain-containing protein 3*

OR: odds ratio

PGA: *physician global assessment, evaluación global del médico*

RELESSER: Registro nacional de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Española de Reumatología

SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index

SLEDAI: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity*

SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

Nota: Algunas abreviaturas se usarán en su forma inglesa dado que no existe una versión en castellano internacionalmente aceptada.



# Índice

	<i>Página</i>
<i>Resumen</i>	<b>13</b>
<i>Summary</i>	<b>15</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>17</b>
1.1. Historia del LES	<b>19</b>
1.2. Epidemiología	<b>20</b>
1.3. Etiopatogenia	<b>21</b>
1.4. Factores que influyen en el curso del LES	<b>22</b>
1.5. Criterios de clasificación	<b>25</b>
1.6. Tratamiento del LES	<b>29</b>
1.7. Fenotipos clínicos del LES	<b>31</b>
<b>2. Justificación del trabajo</b>	<b>41</b>
<b>3. Hipótesis</b>	<b>45</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>49</b>
<b>5. Compendio de publicaciones</b>	<b>53</b>
5.1 Artículo 1	<b>55</b>
5.2 Artículo 2	<b>67</b>
<b>6. Resumen global de los resultados</b>	<b>85</b>
<b>7. Resumen global de la discusión</b>	<b>89</b>
<b>8. Conclusiones</b>	<b>97</b>
<b>9. Líneas de futuro</b>	<b>101</b>
<b>10. Bibliografía</b>	<b>105</b>



## Resumen

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune multiorgánica crónica típica de la mujer. El LES del varón y el LES de inicio tardío son dos subtipos específicos del LES, poco frecuentes por su baja prevalencia tanto en varones, como en pacientes mayores de 50 años, con características clínicas e inmunologías específicas, y con una evolución y pronóstico diferentes. El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es describir las características sociodemográficas, clínicas e inmunológicas, así como la evolución del LES en dos fenotipos clínicos específicos de esta enfermedad, como son el de los varones y el de inicio tardío ( $\geq 50$  años), en el estudio Registro nacional de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER).

Los resultados obtenidos se pueden ver reflejados en dos artículos científicos publicados en las revistas *Lupus* y *Rheumatology*.

El **primer artículo** publicado en *Lupus* versa sobre LES del varón; se analizaron las características clínicas, sociodemográficas e inmunológicas en varones con LES comparados con las mujeres. Los resultados mostraron que los pacientes varones caucásicos con LES presentaron un menor retraso diagnóstico, mayor comorbilidad cardiovascular, mayor serositis, predominando síntomas generales como pérdida de peso, linfadenopatía y esplenomegalia, así mismo, destacaron mayor prevalencia de nefropatía lúpica, trombosis y AL positivo.

El **segundo artículo** publicado en *Rheumatology* se centró en describir las características clínicas, sociodemográficas e inmunológicas en pacientes con LES de inicio tardío ( $\geq 50$  años) comparados con pacientes con LES de inicio temprano ( $<50$  años). Los resultados mostraron que los pacientes con LES de inicio tardío presentaron menor afectación mucocutánea, articular y renal, pero mayor afectación de serosas, depresión y eventos trombóticos.

Ambos estudios ponen de manifiesto que el LES del varón y el LES de inicio tardío presentan un fenotipo clínico específico y que es necesario un enfoque más agresivo en la prevención y tratamiento de las comorbilidades en estos pacientes.



## Summary

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is chronic autoimmune disease with multiorganic involvement that commonly affects women. Male and late onset SLE are two specific subsets of the disease with a low prevalence. The clinical manifestations, autoantibodies evolution and prognosis are fairly different. The aim of the present doctoral thesis is to describe the sociodemographic characteristics, the clinical manifestations, the pattern of autoantibodies and evolution of two clinical phenotypes of SLE, namely the male SLE and the late onset SLE. The thesis is based on data from the RELESSER cohort (*Registro nacional de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Española de Reumatología*)

The results of this studies were published in two scientific journals: *Lupus* and *Rheumathology*.

The first paper (*Lupus*) describes Male SLE. The clinical manifestations, demographic data and autoimmunity of male SLE are compared to the classical female SLE. The results of this study show that male SLE had less diagnostic delay and more comorbidities. Serositis, weight loss, lymphadenopathy, splenomegaly, nephritis, thrombosis and lupus anticoagulant were more common than in women.

The second paper (*Rheumathology*) describes the demographic data, clinical manifestations and autoimmune pattern of Late onset SLE (<50 years old). This subset was compared to young onset SLE (< 50 years old). The results showed that mucocutaneous, articular, and renal involvement are less common in patients with late-onset disease, whereas serositis, depression, and thrombotic events are more frequent

Both studies showed that male SLE and late-onset SLE have a specific clinical phenotype. A more aggressive approach is needed in the prevention and treatment of comorbidities in these patients.



# 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1. Historia del lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. Su etiología es desconocida. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra los antígenos nucleares y citoplasmáticos de las células, los cuales pueden producir una afectación multiorgánica, con un amplio abanico de manifestaciones clínicas. Es una enfermedad crónica que cursa a brotes, afectando con mayor frecuencia a mujeres en edad fértil de cualquier etnia.<sup>[1]</sup>

La historia del lupus se remonta al siglo XIII, cuando el médico Rogerius Frugardi describió por primera vez lesiones faciales erosivas, que imitaban la mordedura de un lobo (lupus en latín antiguo significa lobo). Desde la Edad Media hasta mediados y finales del siglo XIX, las principales descripciones clínicas del LES fueron dermatológicas. En 1833 el dermatólogo francés Cazenave acuñó el término eritema centrífugo para describir las lesiones cutáneas que ahora se conocen como lupus discoide. Posteriormente, en 1846, Ferdinand Von Hebra describió la típica erupción facial en alas de mariposa.<sup>[2,3]</sup>

No fue hasta el 1872, cuando Moritz Kaposi subdividió el lupus en las formas discoide y sistémica e introdujo el concepto de enfermedad sistémica, describiendo por primera vez las manifestaciones sistémicas del LES, incluyendo nódulos subcutáneos, artritis de pequeñas y grandes articulaciones, síntomas generales con linfadenopatía, fiebre, pérdida de peso, anemia y afectación del sistema nervioso central. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por William Osler.<sup>[2-4]</sup>

A mediados del siglo XX, en el año 1948, se descubre la célula del lupus eritematoso (célula LE) en la médula ósea de un paciente con LES. Posteriormente, fue descrito y publicado de forma simultánea, pero por separado por Reinhart y Hauck, el hallazgo de la serología luética falsamente positiva en pacientes lúpicos, sin estar afectados por la sífilis.

El descubrimiento más importante fue la presencia de anticuerpos antinucleares detectados mediante inmunofluorescencia indirecta. Posteriormente, se fueron descubriendo otros anticuerpos relacionados con el LES, entre los que destaca el anticuerpo anti-DNA nativo, por tener el mayor rasgo de especificidad para la enfermedad.<sup>[3-5]</sup>

Además, se han descrito los anticuerpos contra los antígenos extraíbles del núcleo (anti-ENA). Uno de los más importantes ha sido el anti-Sm, designación que se corresponde a las dos primeras letras del apellido de la primera paciente (Stephanie Smith) en la cual se observó dicho anticuerpo y cuya detección equivale casi invariablemente al diagnóstico del LES, junto con la presencia del anti-DNA. Todos estos descubrimientos han ayudado a aclarar mejor la patogénesis subyacente del LES, así como el reconocimiento del papel de la predisposición genética en algunas familias afectadas de LES.<sup>[3,4,6-8]</sup>

A pesar de estos nuevos avances, el LES, debido a su curso impredecible, sigue siendo un enigma clínico tanto para pacientes como para médicos. En muchos casos esta enfermedad puede ser leve, mientras que, en muchos otros, se trata de una enfermedad devastadora.

## 1.2. Epidemiología

Las descripciones epidemiológicas del LES de décadas atrás evidencian divergencias sustanciales en cuanto a las tasas de incidencia y prevalencia, no solo entre países con sistemas de salud diferentes, sino también dentro de un mismo territorio. Estas discrepancias son en parte debidas a las disparidades inherentes al LES, como tasas más elevadas en ciertos grupos étnicos.<sup>[9]</sup>

Tanto la incidencia como la prevalencia en la población general varía de acuerdo a la edad de inicio del LES, el género y la etnia.

En una revisión sistemática sobre la incidencia y prevalencia mundial de esta enfermedad, las estimaciones más altas se situaban en Norte América (23,2 /100.000 y 241 /100.000 habitantes/año, respectivamente). Se observa menores incidencias en África y Ucrania (0,3 / 100.000 habitantes/año). La prevalencia más baja se describió en el norte de Australia (0 casos en una muestra de 847 personas).<sup>[10,11]</sup>

La incidencia global del LES oscila entre 1-10 nuevos casos por cada 100.000 habitantes/año. En España, la tasa es de 2,2 nuevos casos, por cada 100.000 habitantes/año. Francia presenta 5 por 100.000 habitantes/año y Estados Unidos entre 0,7 y 7,2 nuevos casos por 100.000 habitantes/año, en función de la etnia.<sup>[7]</sup>

Globalmente tanto la incidencia como la prevalencia son más altas en la población hispana y asiática, en comparación con la caucásica, pero más bajas en relación a la población afroamericana.<sup>[7,10]</sup>

En concreto, el registro nacional de lupus del Centro de Control y Prevención de Enfermedades en Estados Unidos registra una incidencia y prevalencia significativamente mayor entre afroamericanos, asiáticos, indios americanos, nativos de Alaska, hispanos y árabes en comparación con los caucásicos, confirmando que tanto la susceptibilidad como la carga de LES son sustancialmente más elevadas en minorías étnicas.<sup>[9]</sup>

Así mismo, la tasa de prevalencia real del LES es difícil de establecer, ya que varía según la población étnica que se considere. La prevalencia global estimada oscila entre 4 y 250 casos por 100.000 habitantes.<sup>[6]</sup>

Por otro lado, la etnia influye en la gravedad de las manifestaciones clínicas, siendo más graves en pacientes afroamericanos, latinoamericanos y orientales que presentan mayor afectación renal y mayor mortalidad respecto a los caucásicos.<sup>[7]</sup>

Los estudios sobre la prevalencia del LES en población española publicados en la literatura son escasos. En el estudio EPISER 2016, llevado a cabo por la Sociedad Española de Reumatología con el objetivo de valorar la prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta española, se estimó que la prevalencia del LES era de 210 casos por 100.000 habitantes (Intervalo de confianza (IC) al 95%: 110-400)<sup>[12]</sup>. Esta prevalencia era mayor que la descrita en otros estudios epidemiológicos internacionales, pero más baja que las observadas en estudios realizados en distintas minorías étnicas en Estados Unidos o Reino Unido.<sup>[13,14]</sup> El estudio EPISER 2016 observó además una mayor prevalencia del LES en zonas rurales comparadas con las urbanas, hallazgo que discrepa con lo descrito en la literatura, y que debería ser estudiado más a fondo en los próximos estudios epidemiológicos españoles.<sup>[12]</sup>

### **1.3. Etiopatogenia**

El mecanismo que desencadena la respuesta autoinmune en el LES sigue siendo en gran medida desconocido.

Como toda enfermedad autoinmune, las influencias ambientales externas como la luz solar, el tabaquismo y las hormonas sexuales juegan un papel relevante en el desarrollo de la enfermedad. Esto último, condiciona que el LES sea casi 10 veces más frecuente en las mujeres que en los varones. El consumo de ciertos fármacos también puede favorecer el desarrollo de una enfermedad parecida al LES o fomentar la reactivación de la enfermedad. Todos estos factores actúan sobre pacientes genéticamente predispuestos para desarrollar autoanticuerpos frente a numerosos autoantígenos, y así posteriormente terminar por desarrollar la enfermedad.<sup>[6,7]</sup>

En los últimos años, varias investigaciones evidencian que existe susceptibilidad genética al LES. Esto se ve reflejado en la alta tasa de concordancia en gemelos monocigóticos (24% –58%) en comparación con los dicigóticos (2%-5%). Además, algunos estudios revelaron que la frecuencia de esta enfermedad en familiares de pacientes con LES oscilaba entre el 8 -10%.<sup>[3]</sup>

Diversos estudios revelan que existen aproximadamente entre 30-40 genes con diferentes polimorfismos que predisponen al LES.<sup>[7]</sup> Entre las asociaciones más relevantes destacan las estudiadas con genes de la región HLA (*human leukocyte antigen*) y, específicamente los que codifican moléculas de clase II como el DRB1\*0301 (DR3), el HLA-DRB1\*1503 y el HLADRB1\*1501 (DR2) en caucásicos; el DRB1\*1501 en orientales, o el HLA-DRB1\*08 en hispanos. Sin embargo, el papel del HLA en la susceptibilidad al LES no parece ser el único factor genético; otros genes podrían estar involucrados, como el IRF5, BLK y STAT4 en europeos. <sup>[3,6,7]</sup>

La respuesta inmunitaria en el LES está ocasionada por anticuerpos. La selección de clones de células B auto reactivas y la pérdida en los mecanismos de tolerancia y apoptosis, favorecen la activación y la supervivencia celular. Esta proliferación de células B auto reactivas y su activación por respuestas T dependientes, fomentan la producción de autoanticuerpos y de inmunocomplejos que ocasionan el daño tisular, responsable de las manifestaciones clínicas.<sup>[7]</sup>

## **1.4. Factores que influyen en el curso del LES**

La expresión clínica del LES depende de factores como la edad de inicio de este, el género y la etnia.

### 1.4.1 Impacto de la edad

El LES puede aparecer a cualquier edad, la mayor parte de los pacientes desarrollan la enfermedad entre los 15 y los 40 años con predominio en el género femenino.<sup>[7]</sup>

La incidencia en relación al género varía con la edad, la relación mujer: varón es de aproximadamente 1:1 durante la primera década de la vida, aumentado posteriormente hasta 9:1 en la cuarta, y vuelve nuevamente a descender entre la séptima y la octava década de vida.<sup>[11,15,16]</sup>

El LES pediátrico (LESp), representa el 10-20% de los pacientes con LES. Como los efectos hormonales aún son mínimos, la relación mujer: varón es de 4:1. La edad de inicio de los síntomas suele ser entre los 12 y los 16 años, es infrecuente antes de los 10 años y excepcional antes de los 5 años. El LES de inicio en niños tiene un comportamiento más agresivo, con mayor frecuencia de afectación renal, hematológica y presencia de hepato-esplenomegalia.<sup>[7,11,15]</sup>

Los adultos jóvenes, entre los 16 y los 50 años, representan el 65% de los pacientes con LES. La relación mujer: varón en este grupo de edad es mayor y oscila entre 8:1 a 10:1.<sup>[11,17]</sup>

Tanto la relación mujer: varón como la frecuencia del LES vuelven a disminuir en pacientes mayores de 50 años, este grupo corresponde al llamado LES de inicio tardío y representa el 15-20% de todos los pacientes con LES, con una relación mujer: varón 5:1, nuevamente en el contexto de cambios hormonales influenciados por el descenso de estrógenos.<sup>[6,7]</sup> El punto de corte de edad que se utiliza para definir el LES de inicio tardío no está del todo claro; algunos autores lo sitúan en los 50 años y otros en los 60.<sup>[18-22]</sup>

Los síntomas iniciales en el grupo de inicio tardío son inespecíficos: artralgias, fatiga, mialgias, pérdida de peso y debilidad, entre otros, pudiendo simular otras patologías como la polimialgia reumática.<sup>[15]</sup> Sin embargo, las manifestaciones clínicas de este grupo son más leves, con menor afectación órgano específica y mayor afectación de serosas, lo cual comporta un menor índice de actividad. Algunos autores lo comparan con el tipo de afectación que se manifiesta en el LES inducido por fármacos.<sup>[6,7,11,15,23]</sup>

## 1.4.2 Impacto del género

El género también influye en la forma de presentación y el pronóstico del LES. La edad de inicio de los síntomas, las manifestaciones clínicas, comorbilidades y sobre todo la evolución de la clínica difiere considerablemente entre hombres y mujeres. El LES es más frecuente en mujeres en cualquier etapa de la vida. Los varones presentan mayor edad al inicio de los síntomas, manifestándose entre la quinta y sexta década de la vida; sin embargo, en las mujeres se presenta entre la tercera y cuarta década, coincidiendo con la edad fértil .<sup>[11,13]</sup>

Existen estudios que han demostrado la importancia del factor hormonal en el lupus, ya que su desequilibrio puede modular la incidencia y la gravedad del LES.

La progesterona y los andrógenos actúan como inmunosupresores, por lo tanto, tienen un papel protector; en cambio, el papel de los estrógenos es controvertido, en general se consideran inmunoestimulantes y tienen un papel patogénico en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, en algunas enfermedades autoinmunes, los estrógenos actúan como inhibidores.<sup>[24]</sup>

Se ha descrito que los varones con LES presentan niveles disminuidos de testosterona y niveles más elevados de estrógenos,<sup>[25,26]</sup> mientras que las mujeres con LES presentan niveles más bajos de testosterona y de deshidroepiandrosterona (DHEA).<sup>[26]</sup>

La predisposición de las mujeres para presentar el LES viene determinada por el factor hormonal y por otros determinantes ligados al cromosoma X, como queda reflejado en la población pediátrica, donde el factor hormonal aun no ejerce todo su peso, pero en cambio persiste la tendencia hacia el género femenino. En este mismo sentido, varios estudios han demostrado que la susceptibilidad al lupus en varones con síndrome de Klinefelter (47XXY) es similar a la de las mujeres.<sup>[27,28]</sup>

Los varones presentan manifestaciones clínicas más graves, con mayor afectación renal, serositis y afectación hematológica en forma de trombopenia. En cuanto a los hallazgos serológicos, presentan menor prevalencia de anticuerpos anti-Ro, anti-La, mayor positividad de anti-Sm, con anticuerpos anti-DNA más elevados y mayor consumo de complemento. <sup>[6,7,11,15,29,30]</sup> Este grupo de pacientes posiblemente presenten peor pronóstico y mayor mortalidad comparado con las

mujeres; pero en términos de mortalidad los datos son controvertidos en relación al género. [15,29]

### 1.4.3 Impacto de la etnia

La etnia se considerada un factor de riesgo para presentar una enfermedad más grave y un peor pronóstico. No obstante los resultados de los estudios son discordantes. Es bien sabido que el LES en pacientes de etnia afroamericana, asiática y mestiza presentan una forma clínica más grave en comparación con pacientes de etnia caucásica. [31] Incluso los niños caucásicos presentan menor incidencia y prevalencia de LES, con una enfermedad menos agresiva, con afectación cutánea predominante, trombocitopenia y menor afectación renal en relación a otras etnias.[15]

La afectación renal es más frecuente en hispanos, mestizos, africanos y asiáticos comparado con los caucásicos. Tanto los hispanos como los africanos tienen más posibilidad de desarrollar enfermedad renal terminal respecto a los pacientes caucásicos.[15,30,32]

## 1.5. Criterios de clasificación

Los criterios de clasificación del LES más utilizados hasta ahora fueron establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR – *American College of Rheumatology*) en 1982 y actualizados en 1997 (Tabla 1).[33,34] A pesar de su aceptación general, surgieron dudas sobre su capacidad para incluir manifestaciones más leves de la enfermedad, lo que condicionó que el grupo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) creara nuevos criterios de clasificación (Tabla 2), con mayor sensibilidad e igual especificidad en comparación con los criterios ACR.[35]

Actualmente, la Liga Europea de Reumatología (*The Europa League Against Rheumatism* - EULAR) conjuntamente con la ACR, han acuñado unos nuevos criterios de clasificación para el LES.[36]

Los criterios de clasificación EULAR / ACR 2019 para LES (Tabla 3), incluyen ANA positivo a título de 1/80 de forma obligatoria, seguido de criterios clínicos e inmunológicos; 7 son clínicos (constitucionales, hematológicos, neuropsiquiátricos,

mucocutáneos, serosos, musculoesqueléticos, renales) y 3 son inmunológicos (anticuerpos antifosfolípidicos, complemento, anticuerpos específicos para el LES, tales como el anti-Sm y el anti-dsDNA).

**Tabla1.** Criterios del *American Collage of Rheumatology (ACR)* clasificatorios de lupus eritematoso sistémico (LES) propuesto en 1982 y revisados en 1997.

Criterios	Descripción
<b>I. Exantema malar</b>	Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar, con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales
<b>II. Lupus discoide</b>	Placas eritematosas elevadas con escamas queratóticas adherentes y tapones foliculares; en ocasiones, con retracción en las lesiones antiguas
<b>III. Fotosensibilidad</b>	Exantema cutáneo como resultado de una reacción anormal a la luz solar
<b>IV. Úlceras orales o nasofaríngeas</b>	Úlceras orales, normalmente en paladar, o nasofaríngeas indoloras
<b>V. Artritis</b>	No erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, con dolor a la palpación, tumefacción o derrame articular
<b>VI. Serositis</b>	Pleuritis: dolor pleurítico o roce pleural o derrame pleural Pericarditis: documentada por ECG o roce pericárdico o derrame
<b>VII. Afectación renal</b>	Proteinuria persistente > 500 mg/24 h o > 3 cruces. Cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto
<b>VIII. Afectación neurológica</b>	Convulsiones no explicadas por otra causa Psicosis no explicada por otra patología
<b>IX. Afectación hematológica</b>	Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia (< 4.000/ $\mu$ l) en al menos 2 determinaciones, o linfopenia (< 1.500/ $\mu$ l) en al menos 2 determinaciones, o trombopenia (< 100.000/ $\mu$ l) en ausencia de fármacos inductores
<b>X. Alteración inmunológica</b>	Anticuerpos anti-DNA positivos a título anormal o anticuerpo anti-Sm positivo, o AAF positivos
<b>XI. Anticuerpos antinucleares</b>	Positivos a títulos elevados en cualquier momento y en ausencia de otra causa

**Cuatro o más criterios, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, confieren una especificidad y sensibilidad del 96%.**

AAF: anticuerpos antifosfolípidicos; ECG: electrocardiograma.

**Tabla 2.** Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES). *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012.*

### Criterios clínicos

- Lupus cutáneo agudo (exantema malar lúpico, lupus bulloso, necrosis epidérmica tóxica, exantema maculopapular, fotosensibilidad), en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo
- Lupus cutáneo crónico (exantema discoide, lupus hipertrófico o verrugoso, paniculitis lúpica o lupus *profundus*, lupus mucoso, lupus *tumidus*, perniosis lúpica, superposición lupus discoide/liquen plano)
- Úlceras orales (paladar o mucosa nasal), en ausencia de otras causas
- Alopecia no cicatricial, en ausencia de otras causas
- Sinovitis de  $\geq 2$  articulaciones con presencia de tumefacción o derrame, o dolor en  $\geq 2$  articulaciones con una rigidez matinal de más de 30 minutos
- Serositis (pleuritis o pericarditis de más de 1 día)
- Renal (cociente proteínas orina/creatinina [o proteinuria en orina 24 h]  $\geq 500$  mg/día o cilindros celulares hemáticos en orina)
- Neurológico (convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome confusional agudo), en ausencia de otras causas
- Anemia hemolítica
- Leucopenia ( $< 4.000/\mu\text{l}$  en una ocasión) o linfopenia ( $< 1.000/\mu\text{l}$  en una ocasión), en ausencia de otras causas
- Trombocitopenia ( $< 100.000/\mu\text{l}$  en una ocasión), en ausencia de otras causas

### Criterios inmunológicos

- ANA por encima del valor de referencia del laboratorio
- Anticuerpo anti-DNA por encima del valor de referencia del laboratorio (o  $> 2$  veces por encima del valor de referencia si es determinado por ELISA)
- Anti-Sm: presencia del anticuerpo frente al antígeno Sm
- Positividad de AAF: anticoagulante lúpico positivo, o test RPR falso positivo, o anti- $\beta 2$  glucoproteína I positivo, o anticuerpos anticardiolipina positivos a título medio o alto
- Complemento bajo (C3, C4 o CH50)
- Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica

***Se clasifica a un paciente de LES si presenta al menos 4 de los criterios clínicos o inmunológicos, debiendo al menos estar presente uno clínico y otro inmunológico. También se clasifica de LES al paciente con biopsia renal compatible con nefritis lúpica que asocia unos ANA o anti-DNA positivos.***

AAF: anticuerpos antifosfolípidos; ANA: anticuerpos antinucleares; ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay; RPR: reagina plasmática rápida.

Los pacientes que acumulan  $\geq 10$  puntos se clasifican como LES. En la cohorte de validación, los nuevos criterios tenían una sensibilidad del 96,1% y una especificidad del 93,4%, en comparación con el 82,8% y 93,4% de los criterios ACR 1997 y el 96,7% de sensibilidad y 83,7% de especificidad de los criterios SLICC, respectivamente.<sup>[36]</sup>

**Tabla 3:** Criterios de clasificación EULAR / ACR 2019

<b>ANA positivo a título mayor o igual 1/80 en Células HEP-2 o su equivalente</b>			
<b>Más</b>			
<b>Criterios clínicos</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Criterios inmunológicos</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Constitucional</b>		<b>Anticuerpos antifosfolípidos</b>	
Fiebre	2	Anticardiolipinas o anti B2GP1 o anticoagulante lúpico positivos	2
<b>Hematológico</b>		<b>Complemento</b>	
Leucopenia	3	C3 bajo o C4 bajo	3
Trombocitopenia	4	C3 y C4 bajos	4
Anemia hemolítica	4		
<b>Neuropsiquiátrico</b>		<b>Anticuerpos específicos del LES</b>	
Delirium	2	Anti-DNA o anti-Sm positivos	6
Psicosis	3		
Convulsiones	5		
<b>Mucocutáneas</b>			
Alopecia	2		
Úlceras orales	2		
Lupus discoide o subagudo	4		
Lupus cutáneo agudo	6		
<b>Serosas</b>			
Pericarditis aguda	6		
Derrame pericárdico o pleural	5		
<b>Musculoesquelético</b>			
Afectación articular	6		
<b>Renal</b>			
Proteinuria mayor a 0,5 g/24h	4		
Biopsia renal clase II o V	8		
Biopsia renal clase III o IV	10		
<i>Se clasifica como LES una puntuación mayor o igual de 10</i>			

## 1.6. Tratamiento del LES

El tratamiento en el LES está destinado a conseguir la remisión o baja actividad definida como: SLEDAI (*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity*)  $\leq 3$ , o SLEDAI  $\leq 4$ , y PGA (*physician global assessment*)  $\leq 1$  con glucocorticoides (GC)  $\leq 7,5$  mg o tratamiento inmunosupresor bien tolerado y, por otro lado, prevención de los brotes. Las recomendaciones EULAR incluyen como tratamiento de elección en todos los pacientes con LES la hidroxicloroquina (HCQ) a dosis de 5 mg/kg de peso.<sup>[37]</sup> La elección de quinacrina, un antipalúdico alternativo, puede considerarse en pacientes con manifestaciones cutáneas y toxicidad retiniana inducida por HCQ. Los GC son útiles para el rápido control de los síntomas, el objetivo debe ser minimizar la dosis diaria a  $\leq 7,5$  mg/día de prednisona o su equivalente y/o suspenderlos, debido a sus efectos a largo plazo. Los bolus intravenosos de GC de 250 - 1000 mg durante 3 días están indicados en la afectación órgano-específica grave.

Los inmunosupresores en el LES se utilizan como ahorradores de GC y en la prevención de los brotes. La elección del fármaco inmunosupresor dependerá de las manifestaciones de la enfermedad, edad del paciente, deseo gestacional, así como la seguridad del mismo. Entre los inmunosupresores más utilizados están el metotrexato, la azatioprina y el micofenolato mofetil. El uso de ciclofosfamida está destinado a pacientes con afectación renal o clínica neuropsiquiátrica (neuro LES). Belimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido contra el BAFF, que tiene indicación en la afectación orgánica extra renal, con predominio de lesión cutánea, artritis y actividad serológica, en las cuales hay un inadecuado control con HCQ, GC solos o en combinación con fármacos inmunosupresores. Se consideran pacientes con mayor posibilidad de respuesta al belimumab, aquéllos con elevado índice de actividad (SLEDAI  $> 10$ ), uso de prednisona a dosis mayores de 7,5 mg/día y actividad serológica persistente (hipocomplementemia y niveles elevados de anticuerpos anti-DNA).<sup>[37]</sup>

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD-20, el uso de dicho fármaco se considera en pacientes con afectación renal o extra renal grave resistentes a

tratamiento inmunosupresor o a belimumab. En la afectación renal se utiliza como tratamiento de segunda línea tras fallo a micofenolato y ciclofosfamida.

No existen diferencias en cuanto a edad y género en el tratamiento del LES.

En la Figura 1 se detallan los fármacos utilizados en el LES en función del grado de gravedad del lupus, según las recomendaciones EULAR.<sup>[37]</sup>

**Figura 1.** Fármacos utilizados en el LES en función del grado de gravedad del lupus, según las recomendaciones EULAR

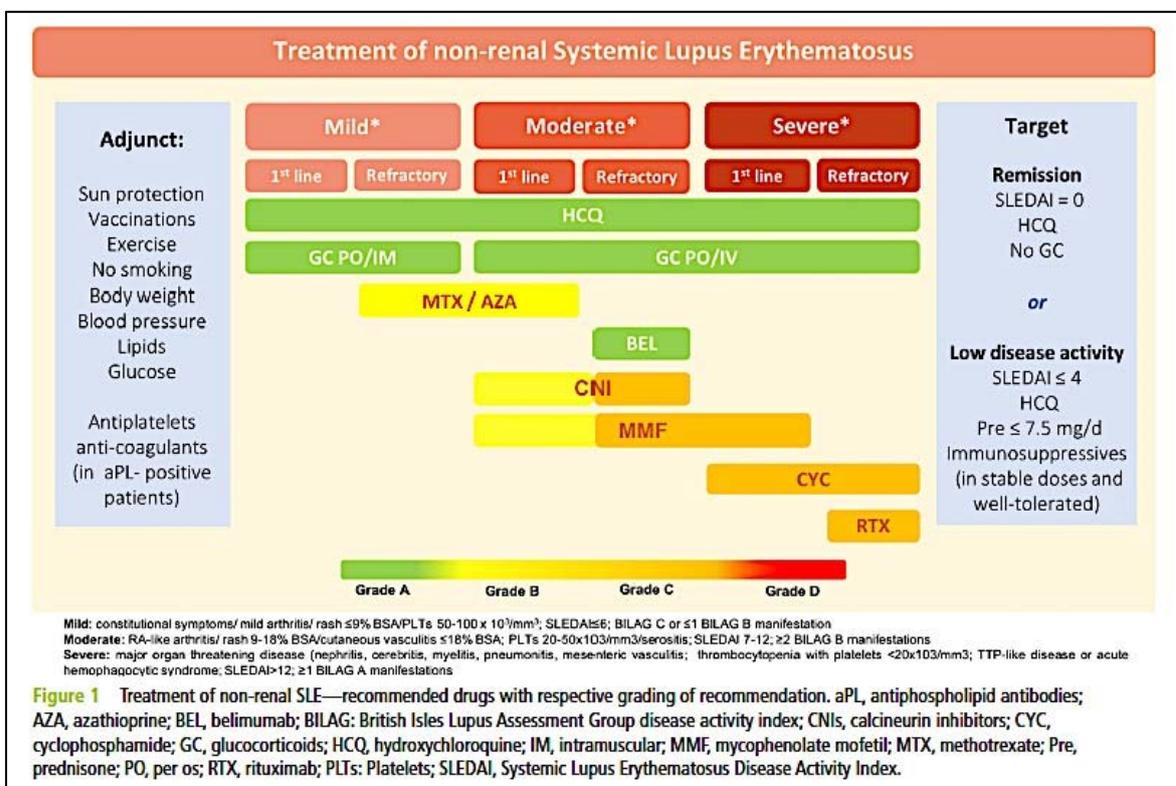


Figura 1. Tomada de Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. Ann Rheum Dis 2019;78(6):736-45. <sup>[37]</sup>

## 1.7. Fenotipos clínicos del LES

### 1.7.1. LES del varón

Los varones presentan un fenotipo clínico del LES diferente, si se compara con las mujeres, y acumulan más daño crónico de una forma más acelerada.

El lupus del varón es poco frecuente, representa entre el 4-22% de todos los pacientes con LES.<sup>[29,38]</sup>

El LES es mucho más frecuente en las mujeres que en los varones con una relación mujer:varón, que puede variar entre 6:1 a 14:1, según lo publicado en la literatura. Esta variabilidad en los resultados de los estudios, en la relación mujer:varón, posiblemente esté influenciada por las hormonas, así como por otras variables como la etnia y la edad de inicio.<sup>[39]</sup>

Existe un factor hormonal importante en la patogénesis de la enfermedad. El estrógeno es la principal hormona implicada, lo cual refleja la preponderancia del LES en el género femenino. De hecho, el género femenino es un factor de riesgo claro para el desarrollo del LES.<sup>[39]</sup>

El LES del varón se diagnostica habitualmente en pacientes jóvenes y en mayores de 50 años, con un pico entre la quinta y la sexta década de vida.<sup>[40]</sup> La edad de inicio en varones y mujeres también difieren según la etnia.<sup>[39]</sup> Existen estudios en los cuales se describe que los varones caucásicos tenían mayor edad al inicio del LES comparadas con las mujeres.<sup>[29,41]</sup> El estudio LUMINA (*LUpus in Minorities, NAture versus nurture cohort*), es un estudio longitudinal de pacientes con LES de 3 grupos étnicos diferentes (hispanos, afroamericanos y caucásicos de Centroamérica y Estados Unidos) que no encontró diferencias en cuanto a la edad de inicio del LES al comparar entre mujeres y varones.<sup>[42]</sup>

Por otro lado, también se ha descrito que los varones presentan menor retraso diagnóstico comparado con las mujeres.<sup>[28,43,44]</sup>

#### 1.7.1.1 Patogénesis

El LES del varón y el de la mujer comparten rasgos patogénicos comunes como la genética y el factor hormonal, pero existen diferencias bien establecidas. Yang et al.,<sup>[45]</sup> describen que los estrógenos podrían desempeñar un papel en la activación

del inflamasoma de los macrófagos y podrían explicar por qué las mujeres son más propensas a las enfermedades autoinmunes.

Comprender las causas de la activación aberrante del inflamasoma NLRP3 (*NOD-like receptor (NLR) pyrin domain-containing protein 3*) /AIM2 (*absent in melanoma 2*) en pacientes con LES tanto varones como mujeres, podría explicar la diferencia de género en la presentación clínica de esta patología.

En el estudio realizado por Yang et al.,<sup>[45]</sup> se demuestra que el inflamasoma NLRP3 está hiperactivado en macrófagos de pacientes con LES de ambos géneros, pero los mecanismos de activación podrían ser diferentes dependiendo del género. Entre ellos se ha propuesto que, en varones, la susceptibilidad del LES se asocia al polimorfismo CARD8 rs2043211.

El inflamasoma AIM2, podría contribuir a aclarar la diferencia en la patogénesis y la gravedad del LES según el género. Es probable que la expresión suprimida del inflamasoma AIM2 en pacientes con LES sea el resultado de interacciones entre genes susceptibles y/o de la sobreproducción de interferón, auto anticuerpos y estrógenos. No obstante, se requiere más investigación para aclarar el mecanismo de disminución del nivel de AIM2 en mujeres con LES.

Por otro lado, existen diferencias genéticas específicas al género en el LES, siendo el gen HLA y el gen IRF5 las más descritas. Hughes et al.<sup>[46]</sup> demostraron que los varones con LES tienen un mayor riesgo genético acumulado respecto a las mujeres. Estos hallazgos sugieren que las disparidades de género en el LES pueden estar relacionadas, al menos en parte, con factores diferentes al cromosoma X y con las diferencias hormonales. Los varones necesitan heredar un número mucho mayor de alelos genéticos de riesgo para desarrollar la enfermedad comparado con las mujeres, lo cual refleja la baja frecuencia del LES en los varones respecto a las mujeres. Los varones con LES tienen mayor frecuencia de alelos de riesgo en el HLA. Sin embargo, en las mujeres existe una combinación de factores genéticos, hormonales, ambientales y ligados al cromosoma X.

#### **1.7.1.2 Factores asociados al desarrollo del LES del Varón**

En la serie descrita por Tan et al.,<sup>[29]</sup> se analizaron las diferencias entre etnias en el LES del varón. Se observó que los varones afroamericanos, en comparación con las mujeres afroamericanas con LES, eran más fumadores y se diagnosticaban en

edades más tardías, presentaban además mayor afectación renal, cardiovascular, neuropsiquiátrica y mayor mortalidad, pero menos alopecia. Los varones caucásicos de dicha cohorte respecto a las mujeres, eran más propensos a la obesidad, desarrollaban más hipertensión, trombosis venosa profunda, trombocitopenia, test de Coombs y anticoagulante lúpico (AL) positivos, niveles más altos de anticuerpos anti-DNA e hipocomplementemia e, igual que ocurría con los afroamericanos, se diagnosticaban a mayor edad y presentaban mayor afectación renal, neuropsiquiátrica y cardiovascular en relación a las mujeres de su misma etnia.<sup>[29]</sup>

En esta misma cohorte de LES en el varón se compararon las características clínicas entre varones afroamericanos y caucásicos y se observó que los afroamericanos eran más propensos a desarrollar erupción discoide, alopecia, afectación renal en forma de proteinuria e insuficiencia renal, así como mayor positividad anti-Sm que los caucásicos; no obstante, estos últimos presentaron mayor infarto del miocardio que los afroamericanos.<sup>[29]</sup>

En pacientes varones asiáticos, la serie de Mok et al.,<sup>[47]</sup> no encontraron diferencias en cuanto a la afectación de órgano mayor, ni se evidenció que los varones tenían un índice de SLICC aumentado respecto a las mujeres. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la afectación renal respecto a las mujeres.<sup>[48,49]</sup> Sin embargo, en una cohorte de pacientes varones chinos con LES, si se observó un aumento de la frecuencia de afectación renal, con valores de SLEDAI más elevados respecto a las mujeres.<sup>[50]</sup>

### **1.7.1.3 Manifestaciones clínicas**

Aunque la afectación de la piel es la más frecuente en la mujer, en el varón, la lesión cutánea que se describe de forma más habitual suele ser el lupus discoide y, en algunas series, el lupus cutáneo subagudo. El exantema malar, el lupus cutáneo agudo y la alopecia se presentan con menor asiduidad.<sup>[31,38,51,52]</sup>

En relación a la etnia, en la serie de Wang et al.,<sup>[53]</sup> se comunica una baja incidencia de afectación cutánea, especialmente en varones hindús. En la cohorte de LES del Hospital John Hopkins, la erupción discoide fue más frecuente en varones afroamericanos que en caucásicos.<sup>[29]</sup> Otros estudios realizados en varones

españoles, griegos, chinos, iraníes y mejicanos, ponen de manifiesto de nuevo que el lupus discoide es la forma de afectación cutánea más habitual.<sup>[31,38,51,52,54,55]</sup>

Por otro lado, tanto el fenómeno de Raynaud como la fotosensibilidad se describen con mayor frecuencia en las mujeres, en comparación con los varones.<sup>[29]</sup>

La artritis tiene una baja incidencia en los varones con LES.<sup>[29,38]</sup> En cambio, la serositis, y en concreto la pericarditis, es una de las presentaciones clínicas más frecuentes en este grupo de pacientes. Todas las publicaciones sobre el LES del varón están en concordancia con estos datos.<sup>[38,40,51]</sup>

La nefritis es mucho más frecuente en los varones que en las mujeres.<sup>[29,30,40]</sup> Galindo et al.,<sup>[30]</sup> en su estudio de la cohorte RELESSER (Registro nacional de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Española de Reumatología), evalúan con detalle la afectación renal. Los varones presentaban un elevado riesgo de desarrollar nefritis comparado con las mujeres con una *odds ratio* (OR) 2,57 [IC95%: 2,02–3,29]; el análisis multivariante del mismo estudio, ajustado por etnia, edad y género, reveló que los varones y los pacientes jóvenes, tenían mayor riesgo de presentar nefropatía lúpica. Estos resultados no se observaron en otro estudio realizado en 261 varones en España.<sup>[38]</sup> No obstante, en la revisión realizada por Molina et al.,<sup>[28]</sup> se describen varios estudios en los cuales hay una elevada prevalencia de nefritis lúpica proliferativa difusa en pacientes varones con LES y una mayor actividad glomerular en comparación con las mujeres.

Cervera et al.,<sup>[40]</sup> describieron una mayor afectación pulmonar en los varones respecto a las mujeres. También en la cohorte de LES del varón del Hospital John Hopkins se registró mayor prevalencia de afectación cardiovascular en forma de infarto del miocardio y afectación vascular periférica.<sup>[29]</sup>

Al evaluar las manifestaciones neurológicas, éstas fueron más frecuentes en el varón.<sup>[29]</sup> Soto et al.,<sup>[51]</sup> comunicaron un predominio de psicosis en su serie.

Entre las manifestaciones hematológicas destaca la frecuencia de la linfopenia y trombopenia.<sup>[29]</sup>

Respecto a las manifestaciones clínicas generales acumuladas, tales como pérdida de peso, linfadenopatía o esplenomegalia, fueron más frecuentes en varones de la cohorte GLADEL (Cohorte prospectiva internacional del Grupo latinoamericano de estudio del lupus), comparado con las mujeres<sup>[43]</sup>. Cabe resaltar que los varones

de esta última cohorte presentaban más Síndrome de Sjögren secundario respecto al género femenino.

El género masculino se asocia con un mayor índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) en el momento del diagnóstico de forma independiente de la edad o etnia, comparado con las mujeres con LES.<sup>[40,56]</sup>

Varios estudios mencionan que el género masculino es un factor predictor de daño acumulado y peor pronóstico respecto a las mujeres. Los varones con LES acumulan más daño crónico comparado con las mujeres. El estudio LUMINA,<sup>[42]</sup> es el primer estudio que muestra que la acumulación de daño ocurre de manera acelerada en pacientes varones durante el curso de la enfermedad pero, particularmente, al inicio de la misma. Así mismo, LUMINA identificó tres variables independientes asociadas al LES del varón, que fueron: la corta duración de la enfermedad, mayor puntuación en el SDI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index*) al inicio de la enfermedad y la presencia de AL. No se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de otros anticuerpos. En resumen, este estudio considera al género masculino como un factor decisivo para la acumulación de cualquier daño durante el curso de la enfermedad, pero particularmente al inicio, predisponiendo todo ello a un mal pronóstico.

#### **1.7.1.4 Alteraciones Inmunológicas**

No se han encontrado diferencias en relación al género con respecto a la positividad o al título de los anticuerpos antinucleares. En la cohorte de Soto et al.,<sup>[51]</sup> se describe un predominio de anti-Sm y anti-U1RNP. Otras series también apoyan la mayor prevalencia de anti-Sm positivo en varones con LES.<sup>[29,31]</sup> Los anticuerpos anti-Sm también fueron más frecuentes en hombres afroamericanos que hombres caucásicos según lo descrito por Tan et al.<sup>[29]</sup>

Varias revisiones describen una mayor positividad para el AL y mayor frecuencia de eventos trombóticos.<sup>[28,29,42]</sup> En cambio, Font et al. no describe una mayor frecuencia de anticuerpos antifosfolípidicos en los varones.<sup>[38]</sup>

Son escasos los estudios en los que se observa una mayor positividad de anticuerpos anticardiolipinas, respecto a las mujeres.<sup>[43,57,58]</sup>

En cambio, Renaud et al.,<sup>[41]</sup> comunican una baja prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas IgM en una cohorte de pacientes varones con LES en el Reino Unido.

Los varones también presentan mayor positividad para el test de Coombs directo respecto a las mujeres.<sup>[29]</sup> Otro hallazgo característico del lupus del varón son los niveles elevados de anticuerpos anti-DNA con hipocomplementemia, con predominio del C3.<sup>[29]</sup>

#### **1.7.1.5 Pronóstico**

Varios estudios catalogan al LES del varón como un subtipo más agresivo y con elevado riesgo de mortalidad, sobre todo por la mayor afectación renal que presenta este grupo de pacientes.<sup>[51]</sup> Otra posible explicación para algunas diferencias de género en el pronóstico, es que los pacientes varones buscan con menor frecuencia asistencia médica, en comparación con las mujeres; este hecho podría llevar a un mayor retraso diagnóstico, con mayor acumulación de manifestaciones clínicas lo que, a su vez, produciría más daño orgánico e incremento de la mortalidad. Además, se desconoce por qué el LES del varón difiere sustancialmente del LES en la mujer con una expresión más agresiva en algunos órganos.

Sin embargo, en la serie de Budhoo et al.,<sup>[31]</sup> se comparó la curva de supervivencia a los 5 y 10 años entre mujeres y varones y no se encontró diferencias estadísticamente significativas.

#### **1.7.2. LES de inicio tardío**

Como ya se ha ido describiendo anteriormente, la edad de inicio tiene una influencia en la expresión clínica de la enfermedad. En general, se considera que el LES de inicio tardío es el que se desarrolla después de los 50 años, aunque hay disparidades en el punto de corte de la edad y algunos autores proponen el punto de corte después de los 60 años. En este grupo de pacientes, el LES es menos grave en cuanto a su forma de inicio y curso clínico.<sup>[4,31]</sup>

Como ya se ha mencionado antes, la relación mujer: varón disminuye a una proporción 7:1. Otra diferencia importante con el LES de inicio temprano es que es más frecuente en pacientes de etnia caucásica; en cambio, el LES de inicio temprano predomina en la etnia afroamericana.

Algunos estudios ponen en duda si realmente el LES de inicio tardío es un tipo de lupus indolente: en dichos estudios se demostró que la edad de inicio mayor de 50 años es un factor independiente para daño acumulado y mortalidad.<sup>[59-61]</sup>

Los pacientes con LES en general tienen un riesgo de coronariopatía que es de 2 a 10 veces mayor que la población general;<sup>[62]</sup> esto refleja el hecho de que los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de aterosclerosis acelerada, comparable a la de los pacientes con diabetes.<sup>[63]</sup> En el estudio realizado por Fernández-Nebro et al.,<sup>[64]</sup> en la cohorte española de lupus RELESSER, describen una prevalencia general de eventos cardiovasculares (CV) de 7,4% desde el diagnóstico de LES. Esta frecuencia fue similar a la de la cohorte LUMINA(7%),<sup>[65]</sup> pero menor al comparar la prevalencia con otras cohortes europeas y americanas cuyas frecuencias oscilaron entre el 9,8% y el 19,0%.<sup>[61,63,66]</sup> Fernández-Nebro et al.,<sup>[64]</sup> observaron que los varones con LES tenían un riesgo CV mayor que las mujeres, pero esta asociación no se confirmó en los modelos multivariados. Por otra parte, quedó constatado que la edad contribuye significativamente al desarrollo de la aterosclerosis, tanto en pacientes con LES como en la población general. En la cohorte RELESSER, el riesgo de eventos CV se incrementaba en un 3% por cada aumento anual de edad. Esta cifra podría ser algo mayor que la observada en la población general de entre 40 y 50 años.

### **1.7.2.1 Factores asociados al desarrollo del LES de inicio tardío**

Con los años, el sistema inmunológico de las personas presenta cambios funcionales y morfológicos. El deterioro de la función inmunológica de este grupo de pacientes, a causa del envejecimiento, se asocia con un incremento de los títulos de anticuerpos no órgano-específicos, pero como una respuesta inmune disminuida; todo esto se engloba en lo que definiríamos como inmunosenectud. En este grupo de pacientes, los anticuerpos que con mayor frecuencia se encuentran aumentados son los ANA, el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antifosfolípidicos. Todos estos cambios en la homeostasis inmunológica, a lo largo de la vida, pueden contribuir a que la presentación y la evolución de la enfermedad sea atípica.<sup>[4,67,68]</sup>

Los cambios hormonales, ya explicados previamente, que se ven en el contexto de la menopausia y la disminución de la síntesis de estrógenos, son los responsables de la disminución de la relación mujer:varón del LES en esta franja de edad. La incidencia significativamente mayor de varones con LES de inicio tardío y el curso más benigno de la enfermedad en mujeres post menopaúsicas, sugieren que el estatus estrogénico puede influir de forma significativa en la actividad de la enfermedad.

Otra peculiaridad es que la clínica del LES de inicio tardío recuerda al LES inducido por fármacos, por esta razón es importante una anamnesis dirigida a identificar el uso de cualquier fármaco inductor del mismo.<sup>[69]</sup>

### **1.7.2.2 Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de este grupo de pacientes es atípica, con un inicio insidioso, con mayor retraso diagnóstico y síntomas inespecíficos. Todo ello, puede llevar al médico a diagnósticos erróneos. Entre los diagnósticos diferenciales más frecuentes se incluyen la polimialgia reumática, artritis reumatoide, artrosis, infecciones y neoplasias.<sup>[4]</sup>

La presentación clínica más frecuente incluye: serositis, afectación pulmonar, afectación neurológica, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjögren, miositis, citopenias y la presencia de anticuerpos anti-Ro/La. Por el contrario, los pacientes con LES de inicio tardío presentan menor frecuencia de afectación cutánea en forma de eritema malar, fotosensibilidad, alopecia, artritis, artropatía deformante de Jaccoud, afectación renal, trombosis, miocardiopatía, linfadenopatía, hipocomplementemia y anticuerpos anti-Rnp.<sup>[4]</sup>

Boddaert et al.,<sup>[69]</sup> describen una de las cohortes con mayor número de pacientes con LES de inicio tardío, en concreto 714 pacientes (edad de inicio  $\geq$  50 años) y 4.700 de inicio temprano (<50 años). En este estudio se observó que los pacientes con LES de inicio temprano tuvieron, de forma estadísticamente significativa, mayor frecuencia de erupción malar, fotosensibilidad, alopecia, manifestaciones neuropsiquiátricas e hipocomplementemia, mientras que la serositis, afectación

pulmonar y el síndrome seco fueron más frecuentes en pacientes de inicio tardío; estos hallazgos van en concordancia con otros estudios.<sup>[21,31,70]</sup>

En detalle, la afectación cutánea en pacientes con LES de inicio tardío es infrecuente,<sup>[20,69,71]</sup> pero puede presentarse como un eritema en las mejillas, más que como el típico eritema vespertino.<sup>[4]</sup>

La afectación renal es rara en este subgrupo de pacientes.<sup>[4,20,69,71]</sup> Algunos autores no encontraron diferencias en cuanto a la presencia de nefritis, al compararlos con los de inicio temprano.<sup>[4]</sup>

La afectación pulmonar más frecuente descrita en el LES de inicio tardío hace referencia al pulmón encogido, que se manifiesta en forma de disnea progresiva y elevación del diafragma con pérdida del volumen pulmonar.<sup>[4,69]</sup> Sin embargo, otros autores vieron una baja frecuencia de afectación pulmonar en sus cohortes.

Por otro lado, en cuanto a la afectación articular, se describe que este grupo de pacientes presentan menos artritis si se comparan con el LES de inicio temprano.<sup>[4,20,71]</sup> En la serie publicada por Font et al.,<sup>[71]</sup> se describe una mayor frecuencia de miositis en los mayores de 50 años.

Está descrita la coexistencia de síndrome de Sjögren asociado al LES de inicio tardío con mucha mayor frecuencia que la que se ve en el LES de inicio temprano.<sup>[20]</sup> Este hecho es concordante con que este grupo de pacientes presente mayor positividad para los anticuerpos anti-Ro y anti-La.<sup>[71]</sup>

En un estudio de LES de inicio tardío publicado por Maddison et al.,<sup>[72]</sup> se observó que los paciente con LES de inicio tardío mostraron índices de daño SDI mucho más elevados que los pacientes jóvenes con LES, lo cual cuestiona la presunción de que el lupus de inicio tardío es una forma más benigna que el de inicio temprano.<sup>[72]</sup>

Otros autores describen que la media del SDI, es mayor en este grupo de pacientes, así como también lo es la frecuencia de afectación pulmonar y cardíaca.<sup>[40,67]</sup>

### **1.7.2.3 Alteraciones inmunológicas**

Además de las manifestaciones clínicas, el LES de inicio tardío también difiere del LES de inicio temprano en la frecuencia y el tipo de auto anticuerpos séricos. En estos pacientes se observa mayor frecuencia de FR, anticuerpos anti-Ro y anti-La,

mientras que la prevalencia de anti-Rnp, así como la hipocomplementemia es menor.

En cuanto a la positividad de los anticuerpos anti-DNA, existen resultados dispares; la mayor parte de trabajos publicados hablan de su baja prevalencia en el LES de inicio tardío<sup>[19,67,68,71]</sup>; en cambio, Pavodan et al.,<sup>[18]</sup> describe una mayor frecuencia de anticuerpos anti-DNA en estos pacientes, sin que esta se asocie a mayor afectación orgánica.

#### **1.7.2.4 Pronóstico**

A pesar de que los pacientes con LES de inicio tardío evidencian una menor actividad de la enfermedad, se describe una mayor acumulación de daños y peor pronóstico.<sup>[21,69,70,73]</sup>

La menor supervivencia observada en el LES de inicio tardío es probablemente debida a la mayor frecuencia de comorbilidades y al propio envejecimiento, que contribuyen a acumular más daño crónico, teniendo el LES un papel menor como causa de mortalidad.<sup>[31]</sup> Sin embargo, existen trabajos en los cuales no se encuentran diferencias en la curva de supervivencia a los diez años al compararlos con el LES de inicio temprano.<sup>[31]</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



## 2. Justificación del trabajo

Como se ha expuesto en la introducción de la presente Tesis Doctoral, el LES es una enfermedad autoinmune crónica, con afectación de múltiples órganos, que afecta predominantemente al género femenino en edad fértil. Es en las mujeres donde se presenta la típica afectación de eritema malar, fotosensibilidad, úlceras bucales recurrentes, artritis y glomerulonefritis.

El LES del varón es poco frecuente y corresponde a un subtipo diferente de lupus, de baja frecuencia. Las características demográficas, clínicas e inmunológicas, así como el tratamiento que reciben este grupo de pacientes, difieren de las del LES en la mujer.

En comparación con las mujeres, los varones con LES presentan una afectación más grave de la enfermedad, peor pronóstico y posiblemente mayor mortalidad. Así mismo, se presume que los pacientes varones con LES no solo presentan un patrón diferente de expresión de la enfermedad, sino que también acumulan un daño crónico a un ritmo más acelerado que las mujeres con LES.

Además, la edad de inicio del LES en el varón es de gran importancia, ya que el comportamiento clínico e inmunológico, así como el pronóstico y el grado de actividad de la enfermedad, difieren dependiendo de si el LES se inició de forma temprana (antes de los 50 años) con un comportamiento más agresivo, o si éste tuvo sus inicios de forma tardía (a partir de los 50 años) de forma más indolente.

Dada la baja frecuencia del LES del varón, existen pocos estudios que describan el comportamiento clínico e inmunológico de éste respecto al de la mujer. Si bien es cierto que hay estudios que comparan el LES de inicio tardío con el de inicio temprano, no existen trabajos que analicen las diferencias clínicas, inmunológicas y el pronóstico del LES en varones menores de 50 años en comparación con varones de más de 50 años.

RELESSER es un estudio retrospectivo, multicéntrico, de la Sociedad Española de Reumatología, en el que se recoge información de pacientes con diagnóstico de LES según criterios clasificatorios de la ACR. La base de datos de este estudio incluye información sociodemográfica, comorbilidades, criterios clasificatorios, manifestaciones clínicas e inmunológicas, así como índices de actividad y los tratamientos recibidos de 3.658 pacientes de 51 centros de toda España.

En este contexto, se plantea la presente Tesis Doctoral acerca del estudio sobre el comportamiento clínico del LES en el varón y el LES de inicio tardío en pacientes mayores de 50 años, analizando las características demográficas, clínicas, analíticas, comorbilidades, tratamiento, índices de actividad y pronóstico de este grupo de pacientes. Para ello, se elaboraron los dos artículos que se presentan a continuación.

## **3. HIPÓTESIS**



### **3. Hipótesis**

Algunos fenotipos clínicos del LES, tales como el del varón o el de inicio tardío, son menos frecuentes y, en consecuencia, han sido menos estudiados. En este sentido, y en el contexto del estudio RELESSER, se plantearon las siguientes hipótesis:

- La expresión clínica e inmunológica del LES en el varón es diferente al LES de la mujer.
- La edad de inicio del LES en el género masculino influye en la expresión clínica e inmunológica que puedan desarrollar.
- Las manifestaciones clínicas del LES en el varón joven son diferentes a las que se presentan en el lupus del anciano o LES de inicio tardío.



## **4. OBJETIVOS**



## 4. Objetivos

### Objetivo principal

- Describir las características sociodemográficas, clínicas e inmunológicas, así como la evolución del LES en dos fenotipos clínicos específicos de esta enfermedad, como son el de los varones y el de inicio tardío ( $\geq 50$  años).

### Objetivos secundarios

- Describir el LES en el varón e identificar las principales diferencias de género en relación al desarrollo de la enfermedad y a las principales manifestaciones clínicas y alteraciones inmunológicas.
- Analizar la comorbilidad, las alteraciones inmunológicas, las manifestaciones clínicas y el tratamiento en el LES de inicio tardío, identificando las principales diferencias con los pacientes con LES de inicio temprano.
- Caracterizar el LES de inicio tardío en el varón y determinar las diferencias clínicas con el LES del varón de inicio temprano.



## **5. COMPENDIO DE PUBLICACIONES**



## 5.1 Artículo 1

**Riveros Frutos A**, Casas I, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo M, Fernández-Nebro A, Pego-Reigosa JM, Olivé Marqués A; RELESSER Group, part of the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER).

***“Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort.”***

Lupus. 2017 Jun;26(7):698-706. DOI: 10.1177/0961203316673728; Epub 2016 Oct 31. PMID: 27799439 (FI: 2.454)



DOI: [10.1177/0961203316673728](https://doi.org/10.1177/0961203316673728)



## 5.2 Artículo 2

**Riveros Frutos A**, Holgado S, Sanvisens Bergé A, Casas I, Olivé A, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo M, Fernández-Nebro A, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa I, and the RELESSER Group, for the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER).

***“Late-onset versus early-onset systemic lupus: characteristics and outcome in a national multicentre register (RELESSER)”***

Rheumatology. 2020; 10.1093/rheumatology/keaa477; en prensa. Aceptado 2020 Jun 21; (FI: 5.606).



DOI: 10.1093/rheumatology/keaa477



## **6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS**



## 6. Resumen global de los resultados

El objetivo principal de esta tesis doctoral es describir las características clínicas e inmunológicas en dos fenotipos clínicos específicos de esta enfermedad, como son el LES del varón y el de inicio tardío ( $\geq 50$  años), en la cohorte RELESSER.

Los resultados más relevantes de los dos artículos científicos publicados en las revistas *Lupus* y *Rheumatology*, que componen esta tesis doctoral se resumen a continuación,

Se ha observado que la expresión clínica e inmunológica del LES del varón que se ve reflejada en el primer artículo y LES de inicio tardío, desarrollado en el segundo artículo, presentan fenotipos clínicos particulares que difieren de la clínica típica del LES en las mujeres.

Los resultados ponen de manifiesto que los pacientes varones caucásicos con LES presentaron un menor retraso diagnóstico, mayor comorbilidad cardiovascular, mayor frecuencia de serositis, predominando síntomas generales tales como pérdida de peso, linfadenopatía y esplenomegalia, así mismo, destaca mayor frecuencia de nefropatía lúpica, trombosis y AL positivo.

Aparte del género, otro factor importante que influye en la expresión clínica e inmunológica del LES es la edad de inicio de la enfermedad, estos hallazgos se detallan tanto en el primer artículo como en el segundo. Se observó que los pacientes varones mayores de 50 años presentan un comportamiento clínico e inmunológico diferente y mayor mortalidad.

Así mismo, las diferencias clínicas e inmunológicas de los pacientes con LES del varón, son diferentes a las del LES de inicio tardío; en concreto, los pacientes con LES de inicio tardío presentaron menor afectación mucocutánea, articular y renal, pero mayor afectación de serosas, depresión y eventos trombóticos.



## **7. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN**



## 7. Resumen global de la discusión

Los resultados obtenidos de los dos artículos que componen la presente Tesis Doctoral confirman que tanto el LES en el varón como el LES de inicio tardío presentan características clínicas específicas si se comparan con el LES en la mujer y el LES de inicio temprano, respectivamente.

El primer artículo versa sobre el LES en el varón. Se describen las características clínicas y de laboratorio, según género, de una cohorte retrospectiva (RELESSER) de 3.651 pacientes con LES, en su mayor parte caucásicos. Los varones constituían menos del 10% (353 pacientes) de la población total de la cohorte, con una relación varón: mujer de 1:9. Esta relación es similar a las descritas en otras series de América Latina y de España.<sup>[38,40,43]</sup>

En concordancia con una publicación previa, los varones presentaban una edad más avanzada al inicio de la enfermedad respecto a las mujeres.<sup>[74]</sup> El retraso diagnóstico del LES es menor en varones, este hallazgo también ha sido comunicado por otras series.<sup>[28,43,44]</sup> Este menor retraso diagnóstico podría explicarse por la mayor gravedad de las manifestaciones clínicas del LES en los varones.

Varios estudios, describen que varones con LES presentan una mayor prevalencia de afectación cutánea en forma de lesiones discoides y subagudas y menos exantema malar;<sup>[38,40]</sup> en cambio, en la presente serie, estos hallazgos no alcanzaron significación estadística. Esto posiblemente sea por el origen mayoritariamente caucásico de nuestra serie. De acuerdo con otros estudios, la fotosensibilidad, el exantema malar, la alopecia y las aftas bucales fueron menos frecuentes en este grupo.<sup>[41,71]</sup>

Al igual que en la cohorte GLADEL,<sup>[43]</sup> los síntomas generales como pérdida de peso, linfadenopatías y la presencia de esplenomegalia fueron más frecuentes en los varones respecto las mujeres.

Los resultados del presente estudio confirman que la artritis sigue siendo una manifestación clínica mucho más frecuente en mujeres que en varones, al igual que la fibromialgia, esta última asociada a la depresión, que también predomina en mujeres con LES respecto a los varones.<sup>[38,39,75]</sup>

Por otro lado, encontramos una mayor prevalencia de osteonecrosis en pacientes varones con LES, esta mayor prevalencia podría estar justificada por un mayor uso de GC y una mayor afectación renal observada en este grupo; de hecho, en nuestra serie al igual que en otras, se confirma que los varones con LES presentan mayor afectación renal respecto a las mujeres;<sup>[28,29,39]</sup> otro factor que pudiera contribuir a la mayor prevalencia de osteonecrosis es que los varones presentan una mayor trombofilia. En este sentido, los pacientes varones con LES tenían más trombosis que las mujeres, especialmente trombosis venosa y trombosis de la vena renal. Quizás contrariamente a las expectativas, no todos los anticuerpos anti fosfolipídicos positivos fueron más frecuentes en varones, el único factor trombofílico que predominó con mayor positividad en este grupo de pacientes fue el AL; este aumento de AL en varones ya ha sido descrito por otras series.<sup>[29,42]</sup> La positividad de AL, la dislipidemia asociada y el tabaquismo posiblemente expliquen que presenten mayor enfermedad tromboembólica.

En relación a los hallazgos de laboratorio, hay discordancia en cuanto a la presencia de anticuerpos específicos en el LES del varón. Si bien es cierto que se describen un predominio de anticuerpos anti-Ro en estos pacientes, <sup>[39,47,75]</sup> este hallazgo no se observó en nuestra serie ni en otras publicaciones. Tan et al.,<sup>[29]</sup> describieron una mayor frecuencia de anti-Sm, pero en nuestro estudio no se pudo confirmar. No obstante, sí que observamos una mayor frecuencia de anticuerpos anti-DNA positivo respecto a las mujeres, hallazgo en concordancia con otros estudios.<sup>[29,39]</sup>

Respecto a los tratamientos, el uso de GC y ciclofosfamida fue más frecuente en varones, quizás debido al mayor grado de gravedad y a la mayor afectación renal presente en esta serie. Los varones con LES tenían más probabilidades de ser resistentes al tratamiento.

El segundo artículo versa sobre el LES de inicio tardío. Se describe una amplia serie de 565 pacientes de LES de inicio después de los 50 años y se comparan con 3.054 pacientes diagnosticados antes de los 50 años. La edad de inicio del LES influye en la expresión clínica y evolución de la enfermedad. Los pacientes mayores presentan características diferenciales respecto a los pacientes más jóvenes y estas diferencias suelen ser secundarias al envejecimiento, comorbilidad, fragilidad y tratamientos que reciben por otras enfermedades.

La frecuencia de LES de inicio tardío observada en el presente estudio es del 15%, y coincide con lo que se describe en publicaciones previas (entre el 2-20%). Pueden existir mínimas diferencias de acuerdo al punto de corte de edad que se utilice. [18-22,67,69,71,76,77] El género y la edad de inicio, ejercen una gran influencia en el desarrollo de las manifestaciones clínicas. El LES predomina en el género femenino, pero la relación mujer: varón disminuye en los extremos de la vida de (10:1 a 4:1); en el presente estudio se observa una relación de 5:1, similar a la descrita por otros autores.[69,77,78] Estas diferencias están relacionadas con los cambios en los valores de estrógenos, con un pico máximo en la edad fértil de las mujeres.[25,41,79-81] Se describe que las mujeres que desarrollan LES en la postmenopausia, presentan un inicio más insidioso, con manifestaciones clínicas poco frecuentes, y con menor actividad de la enfermedad.[19,25,71,82,83]

La presente serie coincide con publicaciones previas, en las cuales los pacientes con LES de inicio tardío tienen una menor afectación órgano-específica, cutánea, renal y articular, en comparación al grupo de inicio temprano. Así mismo, presentan más serositis y síndrome de Sjögren, aunque este último no alcanzó significación estadística.[18,84] Las diferentes formas de presentación del LES de inicio tardío pueden condicionar diagnósticos erróneos. [18,71,82] En este grupo de pacientes las manifestaciones clínicas clásicas del LES son menos frecuentes y más larvadas, pudiendo ser el reflejo de la inmunosenectud.

La afectación renal es más frecuente en pacientes con LES de inicio temprano y disminuye con la edad. En nuestra serie, como en otras publicaciones, se describe una baja incidencia de afectación renal en pacientes con LES de inicio tardío. [21,22,48,71,84] No obstante, Mak et al.,[78] no encuentran diferencias entre ambos grupos.

Otros autores describen en los pacientes con LES de inicio tardío, una mayor afectación pulmonar intersticial y neurológica.[21,61,69] El estudio prospectivo de Aljohani et al.,[83] expone que estos pacientes presentan una reducida afectación órgano-específica con menor frecuencia de manifestaciones neurológicas y renales, lo cual coincide con nuestros resultados.

La serositis igual que en otros estudios previos se presentan con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 50 años. [20,79,80]

La gravedad del LES disminuye con la edad según lo observado por otros autores [19,69,85]. En base a los resultados expuestos se puede afirmar que el LES de inicio tardío presenta un curso más indolente que el de inicio temprano, con valores más bajos del índice de actividad (SLEDAI), menor utilización de GC y fármacos inmunosupresores.

En relación a los hallazgos de laboratorio, estos fueron concordantes con los ya descritos en la literatura. Al igual que en nuestra serie, Padovan et al.,<sup>[18]</sup> describen la presencia de niveles elevados de anticuerpos anti-dsDNA en pacientes con LES de inicio tardío no relacionándose con mayor afectación órgano específica. La mayoría de publicaciones comunican que en el LES de inicio tardío los valores de anticuerpos anti-dsDNA elevados y la hipocomplementemia se presentan con menor frecuencia respecto al grupo de inicio temprano. [18,19,21,67,69,71] Por otro lado, tal y como se describe en otros estudios, se observó una menor frecuencia de anticuerpos anti-Sm y anti-Rnp en pacientes con LES de inicio tardío, en comparación al LES inicio temprano.<sup>[73,77]</sup> Sin embargo, en varios estudios previos de LES de inicio tardío, se ha descrito la positividad de anticuerpos anti-Ro y anti-La, dichos hallazgos no se evidencian en el presente trabajo. [20,69,71,79]

Respecto al pronóstico del LES estudiado en la presente Tesis Doctoral, cabe destacar que el LES del varón posiblemente presente peor pronóstico comparado con las mujeres dado que presentan mayor ingreso hospitalario secundario a actividad del LES. Sin embargo, como ya ha sido sugerido por otros autores,<sup>[39]</sup> la mortalidad específica por LES en varones debe abordarse en cohortes prospectivas, para definir si realmente el LES del varón presenta peor pronóstico que el de las mujeres. En cambio, el LES de inicio tardío está catalogado como un LES de pronóstico benigno.

Al evaluar la mortalidad, está descrito que el grupo de inicio tardío presenta mayor mortalidad comparado con el LES de inicio temprano tal y como hemos observado en este estudio; esta mortalidad podría tener relación con las comorbilidades que presentan este grupo de pacientes, ya que la principal causa de muerte descrita fue la cardiovascular por Cartella et al.<sup>[84]</sup>

Teniendo en cuenta estos hallazgos deberíamos enfocarnos a prevenir y tratar de forma más agresiva las comorbilidades en estos pacientes.<sup>[18,61]</sup>

La principal limitación de los estudios que conforman esta Tesis Doctoral es el carácter retrospectivo del registro RELESSER; además, es posible que la evaluación de los parámetros de laboratorio no haya sido homogénea entre los distintos centros participantes. Sin embargo, el carácter nacional y multicéntrico de RELESSER ha permitido analizar la mayor serie de pacientes varones con LES y pacientes con LES de inicio tardío descritos hasta el momento de su publicación, así como trabajar con un registro muy homogéneo en cuanto al origen étnico de los pacientes. Estas características nos permitieron llegar a una clara caracterización del patrón clínico y de laboratorio de los pacientes con LES del varón y LES de inicio tardío.



## **8. CONCLUSIONES**



## 8. Conclusiones

A la razón de lo expuesto y teniendo en cuenta tanto la hipótesis como los objetivos de la presente Tesis Doctoral, se puede concluir lo siguiente:

- 1) Se confirma la hipótesis que tanto el lupus eritematoso sistémico del varón como el de inicio tardío presentan un fenotipo clínico específico.
- 2) Los varones con lupus eritematoso sistémico se diagnostican a una edad más avanzada. Tienen un menor retraso diagnóstico respecto a las mujeres. Los varones presentan más serositis, adenopatías, esplenomegalia, afectación renal, convulsiones, trombosis y positividad del anticoagulante lupico que las mujeres. Además, son más resistentes al tratamiento, con una mayor comorbilidad y mortalidad.
- 3) El lupus eritematoso sistémico de inicio tardío, se presenta de forma insidiosa con manifestaciones clínicas poco habituales, que pueden llevar a errores diagnósticos. Este subtipo presenta menor afectación mucocutánea, articular, renal, hematológica. Por el contrario, tiene mayor frecuencia de serositis. La evolución de la enfermedad es indolente, con un menor requerimiento de fármacos inmunosupresores.
- 4) Los pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio tardío presentan mayor comorbilidad y mortalidad. Se necesitan estudios prospectivos a largo plazo para determinar si las causas de muerte están relacionadas con el curso clínico de la enfermedad o con las comorbilidades asociadas propias de la edad de estos pacientes.



## **9. LÍNEAS DE FUTURO**



## 9. Líneas de futuro

La línea de investigación que se genera a partir de los estudios presentados en esta Tesis Doctoral se basa en averiguar si el LES del varón y el LES de inicio tardío, tienen un comportamiento clínico e inmunológico diferente, así como averiguar el pronóstico y la mortalidad asociada a ambos subtipos.

La principal línea futuro derivada de esta Tesis Doctoral es la elaboración de un manuscrito describiendo las principales características clínicas, socio demográficas e inmunológicas encontradas en pacientes varones con LES según su edad de inicio antes o después de los 50 años, utilizando los pacientes de la base de datos del estudio RELESSER. Este estudio acabará de aclarar si realmente el LES del varón de inicio tardío tiene un fenotipo clínico diferente con un curso más benigno comparado con el LES del varón de inicio temprano que sería mucho más agresivo. Por otro lado, sería interesante diseñar estudios prospectivos a largo plazo para acabar de definir el pronóstico clínico y la supervivencia de los pacientes con LES de inicio tardío, los resultados obtenidos ayudarían a discernir si el aumento de mortalidad en este grupo de pacientes es debido a las comorbilidades relacionadas con la edad, y no por la propia actividad del LES; además, ayudaría a confirmar o desmentir el curso benigno del lupus de inicio tardío que hasta ahora está descrito en literatura.



## **10. BIBLIOGRAFÍA**



## 10. Bibliografía

1. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 2007;369(9561):587-96.
2. Smith CD, Cyr M. The history of Lupus Erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14(1):1-14.
3. Fortuna G, Brennan MT. Systemic Lupus Erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am* 2013;57(4):631-55.
4. Fonollosa Pla V, Vilardel Tarrés M. Antecedentes Historicos y Conceptos actuales. En: Khamashta M, Vilardel, M eds. *Lupus Eritematoso Sistémico*. Tercera edición. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2009. p. 21-26.
5. Moore JE, Shulman LE, Scott JT. The natural history of Systemic Lupus Erythematosus: an approach to its study through chronic biologic false positive reactors: interim report. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1956; 68:59-67.
6. Hannahs Hahn B, Karpouzas G, Tsao B. Lupus Eritematoso Sistémico y Síndromes relacionados. En: Harris E, Budd R, Firestein G, Genovese M, Sergent J, Ruddy S et al. *Kelley Tratado de Reumatología*. Séptima edición. Madrid. Elsevier; 2006. p.1186 -1269.
7. Villa Blanco I, Calvo Alén J. Lupus eritematoso sistémico. En: Sociedad Española de Reumatología Ed. *Manual de la SER de Enfermedades Sistémicas*. 6ª Edición. Madrid: Elsevier; 2014. p. 335-347.
8. Barada FA, Andrews BS, Davis JS, Taylor RP. Antibodies to Sm in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Correlation of Sm antibody titers with disease activity and other laboratory parameters. *Arthritis Rheum* 1981;24(10):1236-44.
9. Lim SS, Drenkard C. Epidemiology of Lupus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(5):427-32.
10. Stojan G, Petri M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(2):144-50.

11. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32(2):188-205.
12. Pego Reigosa JM, Cortes Verdú R. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Sociedad Española de Reumatología. EPISER 2016: Estudio de la prevalencia de las enfermedades reumaticas en población adulta en España. Primera edición. Madrid: Sociedad Española de Reumatología (SER);2018. p. 79-87.
13. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology* 2017;56(11):1945-61.
14. Ward MM, Studenski S. Systemic Lupus Erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. *J Rheumatol* 1990;17(2):220-4.
15. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(8):799-814.
16. Margery-Muir AA, Bundell C, Nelson D, Groth DM, Wetherall JD. Gender balance in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmun Rev* 2017;16(3):258-68.
17. Cattalini M, Soliani M, Caparello MC, Cimaz R. Sex Differences in Pediatric Rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(3):293-307.
18. Padovan M, Govoni M, Castellino G, Rizzo N, Fotinidi M, Trotta F. Late onset Systemic Lupus Erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int* 2007;27(8):735-41.
19. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of Systemic Lupus Erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. SLE Disease Activity Index. *Lupus* 1999;8(6):462-5.
20. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic Lupus Erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993;72(2):113-24.

21. Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, Wojdyla D, Jacobelli S, Massardo L, et al. Late-onset Systemic Lupus Erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus* 2015;24(8):788-95.
22. Lazaro D. Elderly-onset Systemic Lupus Erythematosus: prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging* 2007;24(9):701-15.
23. Sohn IW, Joo YB, Won S, Bae SC. Late-onset Systemic Lupus Erythematosus: Is it «mild lupus»? *Lupus* 2018;27(2):235-42.
24. Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol* 2018; 9:2279.
25. Lahita RG. Sex hormones and Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(4):951-68.
26. Petri M. Sex hormones and Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2008;17(5):412-5.
27. Guéry J-C. Why Is Systemic Lupus Erythematosus More Common in Women? *Joint Bone Spine* 2019;86(3):297-9.
28. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, et al. Systemic Lupus Erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75(3):124-30.
29. Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Differences between male and female Systemic Lupus Erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol* 2012;39(4):759-69.
30. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, et al. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)* 2016;95(9):e2891.
31. Budhoo A, Mody GM, Dubula T, Patel N, Mody PG. Comparison of ethnicity, gender, age of onset and outcome in South Africans with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2017;26(4):438-46.

32. Alarcón GS, McGwin G, Petri M, Ramsey-Goldman R, Fessler BJ, Vilá LM, et al. Time to renal disease and end-stage renal disease in PROFILE: a multiethnic Lupus cohort. *PLoS Med* 2006;3(10):e396.
33. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25(11):1271-7.
34. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725.
35. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2677-86.
36. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(9):1400-12.
37. 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.
38. Font J, Cervera R, Navarro M, Pallarés L, López-Soto A, Vivancos J, et al. Systemic Lupus Erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1992;51(9):1050-2.
39. Murphy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology* 2013;52(12):2108-15.
40. Cervera R, Doria A, Amoura Z, Khamashta M, Schneider M, Guillevin F, et al. Patterns of Systemic Lupus Erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev* 2014;13(6):621-9.
41. Renau AI, Isenberg DA. Male versus female Lupus: a comparison of ethnicity, clinical features, serology and outcome over a 30 year period. *Lupus* 2012;21(10):1041-8.

42. Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD, et al. Accelerated damage accrual among men with Systemic Lupus Erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):622-30.
43. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Arturi A, et al. Male Systemic Lupus Erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005;14(12):938-46.
44. Arbuckle MR, James JA, Dennis GJ, Rubertone MV, McClain MT, Kim XR, et al. Rapid clinical progression to diagnosis among African-American men with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2003;12(2):99-106.
45. Yang C-A, Huang S-T, Chiang B-L. Sex-dependent differential activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in SLE macrophages. *Rheumatology* 2015;54(2):324-31.
46. Hughes T, Adler A, Merrill JT, Kelly JA, Kaufman KM, Williams A, et al. Analysis of autosomal genes reveals gene-sex interactions and higher total genetic risk in men with Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2012;71(5):694-9.
47. Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(4):218-24.
48. Koh ET, Boey ML. Late onset Lupus: a clinical and immunological study in a predominantly Chinese population. *J Rheumatol* 1994;21(8):1463-7.
49. Mongkoltanatus J, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Clinical features of Thai male Lupus: an age-matched controlled study. *Rheumatol Int* 2008;28(4):339-44.
50. Ding Y, He J, Guo J-P, Dai Y-J, Li C, Feng M, et al. Gender differences are associated with the clinical features of Systemic Lupus Erythematosus. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(14):2477-81.
51. Soto ME, Vallejo M, Guillén F, Simón JA, Arena E, Reyes PA. Gender impact in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(6):713-21.

52. Mok CC, Lau CS, Chan TM, Wong RW. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 1999;8(3):188-96.
53. Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic Lupus Erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus* 1997;6(3):248-53.
54. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. Gender and age differences in Systemic Lupus Erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus* 2002;11(11):722-9.
55. Faezi ST, Hosseini Almodarresi M, Akbarian M, Gharibdoost F, Akhlaghi M, Jamshidi A, et al. Clinical and immunological pattern of Systemic Lupus Erythematosus in men in a cohort of 2355 patients. *Int J Rheum Dis* 2014;17(4):394-9.
56. Muñoz-Grajales C, González LA, Alarcón GS, Acosta-Reyes J. Gender differences in disease activity and clinical features in newly diagnosed Systemic Lupus Erythematosus patients. *Lupus* 2016;25(11):1217-23.
57. Aranow C, Del Giudice J, Barland P, Weinstein A. Systemic Lupus Erythematosus disease severity in men and women: a case-control study. *J Rheumatol* 2002;29(8):1674-7.
58. Specker C, Becker A, Lakomek HJ, Bach D, Grabensee B. [Systemic Lupus Erythematosus in men--a different prognosis?]. *Z Rheumatol* 1994;53(6):339-45.
59. Adinolfi A, Valentini E, Calabresi E, Tessei G, Signorini V, Barsotti S, et al. One year in review 2016: Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(4):569-74.
60. Martínez-Barrio J, Ovalles-Bonilla JG, López-Longo FJ, González CM, Montoro M, Valor L, et al. Juvenile, adult and late-onset Systemic Lupus Erythematosus: a long term follow-up study from a geographic and ethnically homogeneous population. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(6):788-94.

61. Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá LM, Reveille JD, et al. Systemic Lupus Erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1580-7.
62. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(1):77-95.
63. Koenig KF, Ribi C, Radosavac M, Zulewski H, Trendelenburg M, Swiss SLE cohort study (SSCS). Prevalence of vascular disease in Systemic Lupus Erythematosus compared with type-1 Diabetes Mellitus: a cross-sectional study of two cohorts. *Lupus* 2015;24(1):58-65.
64. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(29):e1183.
65. Toloza SMA, Roseman JM, Alarcón GS, McGwin G, Uribe AG, Fessler BJ, et al. Systemic Lupus Erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXII. Predictors of time to the occurrence of initial damage. *Arthritis Rheum* 2004;50(10):3177-86.
66. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, Pilote L, Neville C, Pineau CA, et al. Longitudinal evolution of risk of coronary heart disease in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2012;39(5):968-73.
67. Rovenský J, Tuchynová A. Systemic Lupus Erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev* 2008;7(3):235-9.
68. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Brito MP, López-Soto A, Font J. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus* 2003;12(5):341-55.
69. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette J-C. Late-onset Systemic Lupus Erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(6):348-59.

70. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S, et al. Late-onset Systemic Lupus Erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol* 2013;32(7):1053-8.
71. Font J, Pallarés L, Cervera R, López-Soto A, Navarro M, Bosch X, et al. Systemic Lupus Erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991;50(10):702-5.
72. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, Aranow C, Bae S-C, Barr S, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29(5):913-7.
73. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C, Members of CaNIOS/1000 Faces of Lupus. Clinical features and prognosis of late-onset Systemic Lupus Erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010;37(1):38-44.
74. Lu L-J, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH. Review: Male Systemic Lupus Erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus* 2010;19(2):119-29.
75. Stefanidou S, Benos A, Galanopoulou V, Chatziyannis I, Kanakoudi F, Aslanidis S, et al. Clinical expression and morbidity of Systemic Lupus Erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. *Lupus* 2011;20(10):1090-4.
76. Appenzeller S, Pereira DA, Costallat LTL. Greater accrual damage in late-onset Systemic Lupus Erythematosus: a long-term follow-up study. *Lupus* 2008;17(11):1023-8.
77. Alonso MD, Martinez-Vazquez F, de Teran TD, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Blanco R, et al. Late-onset Systemic Lupus Erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset Systemic Lupus Erythematosus and literature review. *Lupus* 2012;21(10):1135-48.
78. Mak SK, Lam EK, Wong AK. Clinical profile of patients with late-onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus* 1998;7(1):23-8.

79. Feng J-B, Ni J-D, Yao X, Pan H-F, Li X-P, Xu J-H, et al. Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int* 2010;30(8):1017-23.
80. Alonso MD, Martínez-Vázquez F, Riancho-Zarrabeitia L, Díaz de Terán T, Miranda-Fillooy JA, Blanco R, et al. Sex differences in patients with Systemic Lupus Erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatol Int* 2014;34(1):11-24.
81. Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, Marrack P. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2010;9(7):494-8.
82. Domenech I, Aydintug O, Cervera R, Khamashta M, Jedryka-Goral A, Vianna JL, et al. Systemic Lupus Erythematosus in 50 year olds. *Postgrad Med J* 1992;68(800):440-4.
83. Aljohani R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Disease evolution in late-onset and early-onset Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2017;26(11):1190-6.
84. Cartella S, Cavazzana I, Ceribelli A, Inverardi F, Tincani A, Franceschini F. Evaluation of mortality, disease activity, treatment, clinical and immunological features of adult and late onset Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmunity* 2013;46(6):363-8.
85. Ho CT, Mok CC, Lau CS, Wong RW. Late onset Systemic Lupus Erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998;57(7):437-40.