

REVISIÓN - ACTUALIZACIÓN

Lupus eritematoso sistémico del anciano

Lina María Gaviria Jaramillo¹, Joaquín Roberto Rodelo Ceballos¹,
Luis Alberto Ramírez G.²

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) no sólo compromete mujeres jóvenes en edad reproductiva sino que también puede afectar los extremos de la vida. La aparición de esta entidad por encima de los 50 años es poco frecuente y se han usado múltiples términos de manera indistinta para denominarla, incluyendo LES del anciano y LES de inicio tardío. Los estudios epidemiológicos han mostrado que el compromiso multiorgánico en este grupo de edad, al igual que las características clínicas y serológicas se diferencian de las presentadas en etapas anteriores de la vida. El inicio de la enfermedad es generalmente insidioso y con sintomatología inespecífica, lo que dificulta el diagnóstico y explica los largos períodos de tiempo entre el inicio de la sintomatología y éste. Hay en estos pacientes una mayor frecuencia de neumonitis intersticial, serositis, citopenias, neuropatía periférica y síntomas *sicca* y una disminución en la presentación de alopecia, eritema malar y fotosensibilidad. Aunque la población anciana sana tiene una alta frecuencia de autoanticuerpos, el hallazgo más llamativo en pacientes ancianos con LES lo constituye la alta prevalencia de anticuerpos Anti-Ro y Anti-La en ausencia de Anti-RNP.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico (LES), anciano, inicio tardío.

Summary

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is not an entity exclusively of the young people, perhaps it can affect elderly ones. The onset of SLE above 50 years of age is uncommon but not rare and there have been many ways of denominate it such as late onset systemic lupus erythematosus or systemic lupus erythematosus in the elderly. Epidemiological trials has demonstrated that multiorganic compromised as clinical and serologic features in the older age are completely different from the young patients with SLE. SLE in the elderly is particularly variable in its clinical pattern and may differ from the disease seen in younger patients. The clinical onset of the disease is more insidious than in younger patients and with a clinical picture which differs from classic descriptions of the disease, so that often delay the correct diagnosis for several years. It has been noted that certain features such as interstitial pneumonitis, serositis, cytopenias, peripheral neuropathy and *sicca* symptoms are more common in patients with older-onset SLE, instead alopecia, malar rash and photosensitivity are less common than in the younger. Elderly people has and elevated prevalence of autoantibodies nevertheless the characteristic serologic feature of late onset SLE is the high frequency of Anti-Ro and Anti-La without Anti-RNP.

Key words: systemic lupus erythematosus (SLE), elderly, late onset.

1 Residentes Medicina Interna, Universidad de Antioquia.

2 Internista, Reumatólogo, Jefe Sección Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia.

Recibido para publicación: junio 25/2004

Aceptado en forma revisada: octubre 22/2004

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune idiopática multigénica en la que los factores ambientales modulan la expresión de los genes de susceptibilidad. Afecta preferencialmente a mujeres jóvenes en su etapa reproductiva, pero en los últimos veinte años los análisis epidemiológicos han demostrado que puede iniciarse en la sexta década de la vida y aún más tarde¹.

El inicio del LES después de los 50 años es poco frecuente, y aún más después de los 60¹⁻³. En la serie de pacientes con LES descrita por Dubois, 18 de los 520 eran mayores de 60 años, al igual que 5 de los 105 descritos por Harvey y cols., y 19 de los 299 de la serie de Kellum y Haserick³.

Desde finales de la década del sesenta e inicio de los setenta se desarrollaron una serie de estudios encaminados a establecer las características clínicas propias de la enfermedad en esta etapa de la vida que permitieron encontrar diferencias importantes en el modo de inicio, el compromiso de órganos y sistemas, la severidad de la enfermedad, los marcadores inmunológicos y el pronóstico³⁻¹².

Definición de términos

Basados en estudios epidemiológicos, han surgido en la literatura múltiples términos que se usan de manera indistinta para denotar el LES que inicia después de la sexta década de la vida. Es así como los autores han fijado de manera arbitraria un límite inferior de edad por encima del cual se considera como de inicio tardío o del anciano y que oscila entre los 45 y 65 años de edad según las diferentes series^{1,3-12}. Cuando se ha evaluado la población por encima de los 50 años de edad en subgrupos, como lo hicieron Pu y cols., no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, tanto en las características clínicas de presentación como en el pronóstico, que ameriten considerar subdivisiones al interior de este grupo especial de pacientes¹⁰. Por lo tanto, consideraremos LES del anciano o de inicio tardío en aquellos pacientes que inicien sintomatología por encima de los 60 años.

Epidemiología

Los pacientes que desarrollan LES después de la sexta década de la vida corresponden aproximadamente a un 12% de la población total con LES, según Dubois². Estudios posteriores han corroborado esto, encontrando valores entre 10 y 20%³⁻¹².

La edad al inicio de la sintomatología es variable según las distintas series, pero generalmente por encima de la sexta década de la vida. El predominio del género femenino disminuye en este grupo de edad, aunque los rangos son muy amplios. Hay además, al parecer, mayor afectación de la población de raza blanca en los pacientes con LES del anciano, contrario a lo que sucede en la población joven en la cual prima la raza afroamericana, tal y como lo encontraron Ballou y cols.¹. Tabla 1.

Características clínicas

Las características clínicas, tanto al inicio de la enfermedad como durante su evolución, diferencian el LES del anciano del presentado en etapas anteriores de la vida. Generalmente el inicio de la enfermedad es insidioso y con predominio en la sintomatología general y constitucional, lo que dificulta el diagnóstico si no existe una alta sospecha por parte del clínico; todo esto se ve reflejado en la variabilidad de períodos de tiempo entre el comienzo de la sintomatología y el momento del diagnóstico, pero casi siempre prolongados, que oscilan entre 1 mes y 18 años¹⁻¹². Tabla 2.

Entre los síntomas al inicio, el predominio de los constitucionales y generales es claro, con fiebre, mialgias, astenia y adinamia dominando el cuadro clínico. La enfermedad puede simular en sus inicios la polimialgia reumática^{1,13}.

Al comparar el cuadro clínico de estos pacientes con aquellos de inicio temprano la prevalencia de cierta sintomatología varía ostensiblemente, caracterizándose el LES del anciano por una mayor frecuencia de neumonitis intersticial, serositis, citopenias, neuropatía periférica y síntomas *sicca*. Por el contrario, la incidencia de alopecia, eritema malar, fotosensibilidad, úlceras orales, al igual que la nefritis, es menor en estos pacientes³⁻¹². Tablas 3 y 4. Estos patrones de compromiso orgánico podrían

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con LES del anciano.

Autor	Edad inicio (rango)	Mujer: hombre	Negro: blanco	Intervalo entre inicio y diagnóstico
Salem <i>et al.</i> , 1972	61-76	8:1	0:9	1 mes-5años
Baker <i>et al.</i> , 1979	52-83	4:1	1:13	36 meses
Ballou <i>et al.</i> , 1982	55-72	3:1	1:4	24-36 meses
Gossat <i>et al.</i> , 1982	42-60	12:2	-	< 5 años
Catoggio <i>et al.</i> , 1984	57-71	13:0	0:13	48 meses
Hashimoto <i>et al.</i> , 1987	50-81	4:1	-	1 mes-20 años
Maddison <i>et al.</i> , 1987	61-85	18:1	0:19	40 meses
Font <i>et al.</i> , 1991	50-78	4:1	-	60 meses
Cervera <i>et al.</i> , 1993	51-78	5:1	-	24 meses
Costallat <i>et al.</i> , 1994	> 50	10:1	0:10	-
Koh <i>et al.</i> , 1994	50-73	5:1	chinos	8 meses
Ho <i>et al.</i> , 1998	51-86	18:1	-	40 meses
Formiga 1999	50-75	5:1	-	-
Pu <i>et al.</i> , 2000	> 65	1,1:1	-	5,9±10,3 meses
Maddison <i>et al.</i> , 2002	55-83	84:2	1:2.2	-
Gaujard <i>et al.</i> , 2003	> 65	11:6	0:17	1,0±1,4 años

Modificado de la referencia 1.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con LES del anciano.

Autor	Edad inicio (rango)	Edad al diagnóstico (media)	Intervalo entre inicio y diagnóstico	Promedio (meses)
Salem <i>et al.</i> , 1972	61-76	68	1 mes-5años	28,2
Baker <i>et al.</i> , 1979	52-83	-	-	36
Ballou <i>et al.</i> , 1982	55-72	-	24-36 meses	-
Gossat <i>et al.</i> , 1982	42-60	56	1-18 años	86
Catoggio <i>et al.</i> , 1984	57-71	66	-	48
Hashimoto <i>et al.</i> , 1987	50-81	59.2	1 mes-20 años	45,6
Maddison <i>et al.</i> , 1987	61-85	67	-	40
Font <i>et al.</i> , 1991	50-78	58	-	60
Cervera <i>et al.</i> , 1993	51-78	-	-	24
Costallat <i>et al.</i> , 1994	> 50	-	-	-
Koh <i>et al.</i> , 1994	50-73	-	-	8
Ho <i>et al.</i> , 1998	51-86	63,3	-	14,2
Formiga 1999	50-75	59	-	-
Pu <i>et al.</i> , 2000	> 50	64,9±4,7	-	8,2±13,5
Maddison <i>et al.</i> , 2002	55-83	61	-	-
Gaujard <i>et al.</i> , 2003	> 65	72,9±3,6	1,0±1,4 años	14

Modificado de la referencia 1.

Tabla 3. Hallazgos hematológicos de los pacientes con LES.

Hematológico	> 65 años (%)	50-64 años (%)	< 50 años (%)
Anemia hemolítica	14,3	33,3	23
Leucopenia	33,3	28,6	45,4
Linfopenia	52,4	38,1	49,3
Trombocitopenia	33,3	33,3	18,4

Modificado de la referencia 10.

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes con LES del anciano según las diferentes series.

	Salem 1972	Baker 1979	Ballou 1982	Gossat 1982	Catoggio 1984	Hochberg 1985	Hashimoto 1987	Maddison 1987	Font 1991	Costallat 1994	Domenech 1992	Koh 1994	Ho 1998	Pu 2000	Cervera 1993
Astenia / adinamia	+++														
Fiebre				+++					+				+		
Pérdida de peso	+++			+++											
Artralgias				+++											
Artritis	-				-			++	++			-	+++	+++	-
Mialgias	+++			+++									-		
Miositis				+++				+++	+						
Eritema malar	+			+	++		++		-		-	-	-	-	-
Fotosensibilidad				+	+			++	-				-	-	-
Lupus discoide															
Caída del cabello	-	-		+	-	-		-				-	-	-	
Fenómeno de Raynaud	-	-		+	++		+	++	-				-		
Livedo reticularis											-				
Anemia Hemolítica				+		-			-				-	+	
Trombocitopenia					+		+		-		+++		-	+	
Leucopenia				+	+									+	
Pancitopenia					+							+++	-	+	
Linfadenopatía		-					-	-							
Neumonitis intersticial		+++			+++			++							
Pulmonar		+++			+++			+++	-						
Pericarditis/Derrame	-		+++	-	-		++	-	-	+++			-	-	
Cardiomiopatía							+++				+++				
Nefropatía	++			+	-	-	+++	-	-	-			-	+++	-
Trastorno neuropsiquiátrico		-		+++	-				-				-	-	
Neuropatía periférica	-						+++		-			+++	-		
S. Sjogren					+	+++		++			+++		-		+++

ser reflejo de la edad *per se* o el efecto de la enfermedad en el paciente anciano, lo que aún no se ha establecido¹¹.

Características serológicas

Los hallazgos serológicos en los pacientes con LES del anciano son diferentes a los de los pacien-

tes jóvenes, por la senescencia de la inmunidad propia de la declinación inmune que ocurre con el envejecimiento en todos los sujetos sanos¹.

Las alteraciones de la inmunidad incluyen la disminución de la inmunidad celular y el incremento en la producción de autoanticuerpos. Mediando la disfunción celular se encuentran los deterioros de la movilidad del CD3 en la membrana, la reducción en

la proliferación de células T y en la producción de factores de crecimiento de células B, la disminución en las subpoblaciones de células T CD4 y CD8 positivas con incremento relativo del número de estas células que expresan CD45RO y el ligando de CD25 (IL 2 á) y reducción de la expresión del coreceptor CD28, cuya deficiencia se ha propuesto como la responsable de la pérdida de respuesta a los antígenos y mitógenos. Los estudios *in vitro*, aunque han tenido resultados variables, demuestran activación de células T purificadas con incremento en la producción de ciertas citoquinas, entre las que se encuentran la IL-10, IFN- γ , IL-2 e IL-6, las cuales promoverían la formación de autoanticuerpos¹.

La inmunosenescencia de las células T puede crear células T autorreactivas, que junto a clones autorreactivos de células B y en presencia de deterioro de la regulación en baja ejercida por las células T CD8, desencadena la formación de autoanticuerpos, esto explicaría la alta frecuencia de éstos en la población anciana sana^{1,8}. Tabla 5.

Hochberg y cols. encontraron que la prevalencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La se incrementa de manera constante con la edad de inicio de la enfermedad, es por esto que el hallazgo serológico más llamativo en la población de ancianos con LES es la alta frecuencia de anticuerpos contra la

ribonucleoproteína citoplasmática (anti-Ro), frecuentemente asociada a anti-La en ausencia de anti-RNP⁷. Tabla 6.

La positividad para el anti-DNA de doble cadena y la hipocomplementemia han sido documentadas en los pacientes con LES de inicio tardío, sin embargo en frecuencias menores que las encontradas en otros grupos etarios con esta enfermedad^{1,7,8}. A pesar de esto, la alta sensibilidad y especificidad del

Tabla 5. Frecuencia de auto-anticuerpos en ancianos sanos.

Autor	Anas (%)	F. R (%)	Anti-DNA (%)	Anti-CL (%)
Fields, 1990	18	13	-	-
Goodwin, 1982	18	14	-	-
Hooper, 1972	22	13	-	-
Juby, 1994	8	3	-	-
Manoussakis, 1987	31	14	14	52
Ruffatti, 1990	-	8	-	-
Slater, 1996	28	-	-	-
Svec, 1967	16	-	-	-

Modificado de la referencia 1.

ANAS: Anticuerpos antinucleares.

FR: Factor reumatoide.

Anti-CL: Anticuerpos anticardiolipinas.

Tabla 6. Frecuencia de autoanticuerpos en pacientes con LES del anciano.

Autor	Anas (%)	Anti DNA (%)	Anti Ro (%)	Anti La (%)	Anti Sm (%)	Anti RNP (%)	ACL (%)	Ac lúpico (%)	C ₄ /C ₃ (%)	FR (%)
Salem, 1972	100	-	-	-	-	-	-	-	-	22
Gossat, 1982	92	78	-	-	-	-	-	-	64	-
Catoggio, 1984	85	31	92	61	0	0	-	-	-	85
Hashimoto, 1987	100	67	27	18	18	24	-	-	-	-
Maddison, 1987	95	53	84	63	0	0	-	-	53	63
Font, 1991	97	32	10	5	13	5	63	-	-	-
Cervera, 1993	97	77	16	6	5	5	28	13	-	21
Costallat, 1994	88	88	100	33	0	0	-	-	-	0
Koh, 1994	96	84	34	7	21	17	-	-	78	23
Ho, 1998	100	86	60	8	24	20	-	-	-	32
Formiga, 1999	-	50	33	16	0	0	-	-	50	-
Pu, 2000	97	59	-	-	-	-	-	-	71	-
Gaujard, 2003	100	82	38	13	6	13	59	-	53	54

Modificado de la referencia 1. ACL: anticardiolipinas; Ac: anticoagulante.

anti-DNA lo convierten en una herramienta útil para el diagnóstico y monitoreo de la actividad de la enfermedad en los pacientes ancianos con síntomas compatibles con LES de inicio tardío¹. Tabla 6.

Diagnóstico

Está basado en los criterios de clasificación de LES definidos por el Colegio Americano de Reumatología y revisados en 1982 y en 1999^{14,15}.

Pronóstico

Esta entidad se ha reportado en algunos estudios pero no en todos. Tiene un comportamiento más benigno relacionado con una menor frecuencia de nefritis y compromiso de sistema nervioso central, y usualmente no se constituye en la principal causa de muerte en las personas que la padecen⁸. En el estudio de Pu y cols., ninguno de los 11 criterios para la clasificación de lupus se relacionó con la mortalidad y la sobrevida fue menor que en los pacientes jóvenes, siendo la causa de muerte más común la sepsis, relacionada ésta con la declinación de la inmunidad propia de la edad y la poca expectativa de vida asociada a la misma^{1,8,10}. Igualmente los índices de actividad evaluados por Sledai (SLE Disease Activity Index) fueron menores en los pacientes con LES de inicio por encima de la sexta década, tanto al diagnóstico como durante el primer año de enfermedad¹⁶. Sin embargo, estudios como el de Maddison y cols., en el cual se evaluó la extensión y el tipo de daño orgánico usando el SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage index), encontraron puntajes más altos en los pacientes con lupus del anciano tanto al año del diagnóstico como a los 5 años, por lo que concluyen que la presentación de la enfermedad en este grupo etario no puede ser considerada como más benigna¹¹.

Se ha reportado también un menor número de recaídas. Es así como en el estudio de Ho y cols. se reportó un promedio de recaídas menor (0,08 vs. 0,47, p

< 0,002) y un menor número de recaídas por paciente por año de seguimiento (0,009 vs. 0,12, p < 0,001) al comparar con los pacientes de inicio temprano⁹.

Referencias

1. Kammer GM, Mishra N. Geriatric Rheumatology: Systemic Lupus Erythematosus in the Elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 475-492.
2. Wallace DJ, Hann BV. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997: 49-65.
3. Salem B, Foad MD, Sheon R, Kirsner A. Systemic Lupus Erythematosus in the Elderly. *Arch Int Med* 1972; 30: 743-746.
4. Gossat D, Walls R. Systemic Lupus Erythematosus in Later Life. *Med J Aus* 1982; 1: 297-299.
5. Catoggio LJ, Skinner P, Smith G, Maddison P. Systemic Lupus Erythematosus in the Elderly: Clinical and Serological Characteristics. *J Rheumatol* 1984; 11: 175-181.
6. Hashimoto H, Tsuda H, Hirano T, Takasaki Y. Differences In Clinical And Immunological Findings Of Systemic Lupus Erythematosus Related To Age. *J Rheumatol* 1987; 14: 497-501.
7. Maddison P. Systemic Lupus Erythematosus in the Elderly. *J Rheumatol* 1987; 14 (suppl 13): 182-187.
8. Font J, Pallarés L, Cervera R, López-Soto A, Navarro M. Systemic Lupus Erythematosus in the Elderly: Clinical and Immunological Characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 702-705.
9. Ho CTK, Mok CC, Lau CS. Late Onset Systemic Lupus Erythematosus in Southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 437-440.
10. Pu SJ, Luo SF, Wu YJJ, Cheng HS, Ho HH. The Clinical Features and Prognosis of Lupus with Disease Onset at Age 65 and Older. *Lupus* 2000; 9: 96-100.
11. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, Aranow C. The Rate and Pattern of Organ Damage in Late Onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 913-917.
12. Gaujard S, Broussolle C, Cathebras P, Dupond JL. Systemic lupus Erythematosus with Disease Onset at 65 and Older. *Rev Med Interne* 2003; 24: 288-294.
13. Hutton CW, Maddison P. Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Polymyalgia Rheumatica in the Elderly. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 641-644.
14. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT. The 1982 Revised Criteria for the Classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
15. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of SLE. *Arth Rheum* 1997; 40: 1725.
16. Formiga F, Moga I, Pac M. Mild Presentation of Systemic lupus Erythematosus In Elderly Patients Assessed by SLEDAI. *Lupus* 1999; 8: 462-465.