

**Lupus eritematoso sistémico de inicio tardío**

**Late onset systemic lupus erythematosus**

Nohelia Paredes Román<sup>1</sup>, Estela Torres<sup>1</sup>, Dora Montiel-Jarolin<sup>1</sup>

1. Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay)

Correo Electrónico: noejazminparedes@hotmail.com

Artículo recibido: 20 de enero de 2012. Artículo aprobado: 16 de mayo de 2012

**RESUMEN**

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico (LES) de inicio tardío es una enfermedad que comienza a los 50 años o más, se presenta entre 6% y 18% de los pacientes lúpicos. Presenta algunas características demográficas, clínicas y laboratoriales propias. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de pacientes con LES de inicio tardío. Describir las características clínicas y serológicas y compararlas con pacientes con LES de inicio temprano. **Materiales y Métodos:** Diseño de cohortes retrospectivas. Sujetos del estudio: Cohorte 1: varones y mujeres, de edad mayor o igual a 50 años, con diagnóstico de LES, internados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional, entre agosto del 2008 hasta agosto del 2011. Cohorte 2: varones y mujeres, de edad menor a 50 años, con diagnóstico de LES, internados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional, entre agosto del 2008 hasta agosto del 2011. **Resultados:** De los 200 pacientes con diagnóstico de LES, 37 (18,5%) eran de inicio tardío. Hubo predominio del sexo femenino: 20 casos (54%) en LES de inicio tardío vs 135 (83%) en LES inicio temprano: la relación mujer-hombre fue 1,1:1 vs 4,8:1 ( $p=0,003$ ). La manifestación clínica más significativa en el LES de inicio tardío fue la menor frecuencia de fotosensibilidad ( $p=0,02$ ). Otras manifestaciones clínicas como articular, hematológico, renal, neurológico, de serosas, pulmonar y síntomas generales no presentaron diferencias significativas. En relación a las características serológicas, los pacientes con LES de inicio tardío presentaron menor frecuencia de anti DNA positivo e hipocomplementemia ( $p=0,01$ ) en relación al LES de inicio temprano. **Conclusiones:** El inicio del LES después de los 50 años es poco frecuente, se presentó en 18% de los pacientes. Al igual que en el LES de inicio temprano, se encontró un mayor predominio de mujeres aunque con una disminución de la relación mujer a hombre. Se observó una menor frecuencia de manifestaciones cutáneas. Otras manifestaciones clínicas como articular, hematológico, renal, neurológico, de serosas, pulmonar y síntomas generales no presentaron diferencias significativas entre LES de inicio tardío y LES de inicio temprano. Se halló además menor frecuencia de anti DNA positivo e hipocomplementemia.

**Palabras claves:** Lupus eritematoso sistémico, edad, anciano, inicio tardío. Paraguay

## ABSTRACT

**Introduction:** Late onset systemic lupus erythematosus is a disease that begins at age 50 or older, and occurs between 6% and 18% of lupus patients, presenting particular demographic, clinical and laboratory features. **Objective:** To determine the prevalence of patients with late onset systemic lupus erythematosus. Describe the clinical and serological features of patients with late onset systemic lupus erythematosus and compare them with patients with early onset systemic lupus erythematosus. **Materials and Methods:** Design: Retrospective cohort Study Subjects: Cohort 1: Men and women, aged greater than or equal to 50 years, diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus, hospitalized at the Department of Internal Medicine, National Hospital between August 2008 and August 2011. Cohort 2: Men and women, aged less than 50 years, diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus, hospitalized at the Department of Internal Medicine, National Hospital between August 2008 and August 2011. **Results:** Of the 200 patients diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus, 37 (18.5%) were late-onset SLE. There was a female gender predominance: 20 cases (54%) vs. male 17 cases (46%). Of the early-onset SLE patients, 135 (83%) patients were female and 28 (17%) were male. The female-male ratio was lower in the late-onset population (1.1:1 vs. 4.8:1  $p = 0.003$ ). Regarding the clinical manifestations of late-onset SLE patients, a lower frequency of photosensitivity ( $p = 0.02$ ) was observed, however other clinical manifestations such as articular, hematologic, renal, neurological, serous, pulmonary and general symptoms did not present any significant differences between late and early-onset SLE. Regarding the serological features, late-onset SLE patients had a lower frequency of anti-DNA positive, and hypocomplementemia ( $p = 0.01$ ) in relation to early-onset SLE.

**Key words:** Lupus erythematosus, age, elderly, late-onset, Paraguay

## INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria, crónica, inflamatoria del tejido conjuntivo que compromete múltiples órganos y sistemas.<sup>1</sup>

Es de etiología multifactorial, la interacción entre los factores genéticos, ambientales y hormonales participan del desequilibrio del sistema inmune con producción de auto anticuerpos y complejos inmunitarios que lesionan los órganos, tejidos y células.<sup>2</sup>

La enfermedad afecta preferentemente a mujeres en edad reproductiva, siendo mayor la incidencia entre los 15 y 45 años, no obstante ninguna faja etaria está exenta de padecer esta enfermedad, que puede aparecer tanto en la infancia como en edad más avanzada.<sup>2-4</sup>

## LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DE INCIO TARDIO

Se define como LES de inicio tardío aquel que se presenta a una edad mayor o igual a 50 años.<sup>4</sup> De acuerdo con diferentes estudios, el inicio del LES después de los 50 años es poco frecuente y se presenta entre 6-18% de los pacientes con esta enfermedad.<sup>5</sup>

En los diversos estudios publicados hasta la actualidad, se aprecia que la edad puede tener un efecto en la expresión clínica de la enfermedad y sugieren, en general, que el LES de inicio tardío es menos grave en lo que respecta a su presentación y curso clínico. Asimismo, el clásico predominio en mujeres disminuye progresivamente con la edad, de tal manera, que en el LES de inicio precoz la relación mujeres/varones es 9:1, mientras que esta proporción disminuye a 7:1 en el LES tardío.<sup>5</sup>

Se han reportado diferencias en la forma de presentación del LES de inicio tardío y variaciones con respecto al de los pacientes jóvenes relacionadas con el género, el intervalo entre el inicio de síntomas y el momento del diagnóstico, las diferentes manifestaciones clínicas (tabla 1), el perfil inmunológico, su severidad y pronóstico.<sup>6-9</sup>

**Tabla 1.** Prevalencia de manifestaciones clínicas en el LES de inicio tardío

<b>Mayor Prevalencia</b>	<b>Menor Prevalencia</b>
Serositis	Eritema malar
Afectación pulmonar	Fotosensibilidad
Afectación neurológica	Alopecia
Raynaud	Artritis
Síndrome de Sjögren	Nefropatía
Miositis	Trombosis
Citopenias	Miocardopatía
Anticuerpos anti-Ro/La	Livedo reticularis
	Linfadenopatía
	Hipocomplementemia
	Anticuerpos anti-RNP

## **OBJETIVOS**

1. Determinar la prevalencia de pacientes con LES de inicio tardío.
2. Describir las características clínicas y serológicas de los pacientes con LES de Inicio Tardío y compararlas con pacientes con LES con de inicio temprano.

## **MATERIALES Y METODOS**

**Diseño:** Cohorte retrospectiva

**Sujetos del estudio:**

Cohorte 1: Varones y mujeres, de edad mayor o igual a 50 años, con diagnóstico de LES, internados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional, entre agosto del 2008 hasta agosto del 2011.

Cohorte 2: Varones y mujeres, de edad menor a 50 años, con diagnóstico de LES, internados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional, entre agosto del 2008 hasta agosto del 2011.

**Criterios de inclusión:**

Pacientes con LES diagnosticados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itauguá que cumplen los criterios de la American College of Rheumatology (ACR).

### **Criterio de Exclusión:**

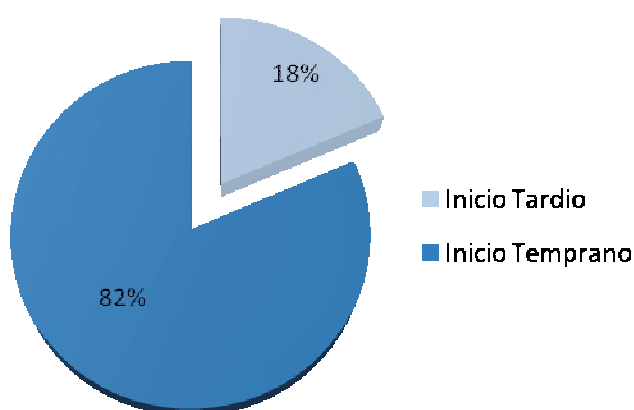
Portadores de Lupus Eritematoso Discoide.

Conocidos portadores de Síndrome de Superposición.

### **RESULTADOS**

De los 200 pacientes con diagnóstico de LES, 37 (18,5%) eran de inicio tardío (cohorte 1) y 163 sujetos eran de inicio temprano (cohorte 2) (Gráfico 1).

**Gráfico 1.** Frecuencia de pacientes con lupus de inicio tardío



La relación mujer-hombre fue más baja en la población de inicio tardío (1,1:1 vs 4,8:1  $p= 0,003$ ) (tabla 2)

**Tabla 2.** Distribución de sexo de pacientes con LES (n=200)

Sexo	Inicio Tardío (n=37)	Inicio Temprano (n=163)
Femenino	20 (54%)	135 (83%)
Masculino	17 (46%)	28 (17%)

El intervalo de tiempo entre el inicio de la sintomatología y el momento del diagnóstico no fue diferente entre los dos grupos.

En la cohorte 1 el intervalo de tiempo entre el inicio de la sintomatología y el momento del diagnóstico fue de  $12\pm 9$  meses.

En la cohorte 2, el intervalo de tiempo entre el inicio de la sintomatología y el momento del diagnóstico fue de  $12\pm 15$  meses.

La frecuencia de fatiga en los pacientes con LES de inicio tardío fue 27% y los pacientes con lupus de inicio temprano fue 31% ( $p= 0,8$ )

Las manifestaciones clínicas predominantes en pacientes con LES de inicio tardío fueron las mialgias en 32% vs 31% (p=0,9), fiebre aguda 38% vs 51% (p=0,2), y fiebre prolongada 22% vs 38% (p= 0,09) (tabla 3)

**Tabla 3.** Manifestaciones clínicas en el LES de inicio tardío en comparación con los más jóvenes

<b>Manifestaciones Clínicas</b>	<b>Inicio Tardío n=37 (%)</b>	<b>Inicio Temprano n=163 (%)</b>	<b>Valor p*</b>
Artritis	19 (51)	62 (38)	0,19
Artralgia	31 (84)	130 (80)	0,7
Caída de cabellos	9 (24)	83 (51)	0,006
Fatiga	10 (27)	50 (31)	0,8
Fotosensibilidad	8 (22)	71 (44)	0,02
Mialgias	12 (32)	51 (31)	0,9
Fiebre aguda	14 (38)	83 (51)	0,2
Fiebre prolongada	8 (22)	62 (38)	0,09

\*prueba Chi<sup>2</sup>

Las lesiones cutáneas agudas encontradas en los pacientes con LES de inicio tardío vs inicio en jóvenes fueron: fotosensibilidad en 22% vs 44% (p=0,02) y caída de cabello 24% vs 51% (p=0,006).

Con relación a las manifestaciones articulares, en LES de inicio tardío hubo 51% con artritis mientras los pacientes jóvenes la presentaron en 38% (p=0,1). La frecuencia de artralgia para LES tardío fue 84% vs 80% en los pacientes más jóvenes (p=0,7). Así, aunque la artritis fue más frecuente en el lupus tardío, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al compromiso articular.

En cuanto al compromiso hematológico no se encontraron diferencias entre los pacientes con LES tardío y con los jóvenes (ver tabla 4). Los pacientes con LES de inicio tardío no presentaron anemia hemolítica

**Tabla 4.** Compromiso hematológico en el LES de inicio tardío en comparación con los más jóvenes.

<b>Compromiso hematológico</b>	<b>Inicio Tardío n=37 (%)</b>	<b>Inicio Temprano n=163 (%)</b>	<b>Valor p*</b>
Anemia	31 (84)	146 (90)	0,2
Leucopenia	15 (40)	66 (40)	0,8
Linfopenia	21 (57)	73 (45)	0,2
Plaquetopenia	2 (5)	11 (7)	0,5
Anemia hemolítica	0	1 (0,6)	0,8

\*prueba Chi<sup>2</sup>

El compromiso renal se produjo en 35% de los pacientes con LES tardío y 55% en los pacientes con LES de inicio temprano (p= 0,05). El compromiso renal se produjo en ambos grupos sin presentar diferencias significativas (tabla 5)

Se realizaron biopsias renales en el 19% de los pacientes con LES tardío resultando clase IV 16% y Clase II 3%.

**Tabla 5.** Compromiso renal en el LES de inicio tardío en comparación con los más jóvenes.

<b>Manifestaciones Renales</b>	<b>Inicio Tardío n=37 (%)</b>	<b>Inicio Temprano n=163 (%)</b>	<b>Valor p*</b>
Nefritis	13 (35)	89 (55)	0,05
Proteinuria	12 (32)	82 (50)	0,07
Insuf. renal aguda	5 (14)	39 (24)	0,2
Hematuria	16 (49)	82 (50)	0,5

\*prueba Chi<sup>2</sup>

A pesar de ser más frecuente la serositis en los pacientes con LES tardío, no fue estadísticamente significativo (tabla 6). La frecuencia de taponamiento cardiaco fue de 2,7% en los pacientes con LES tardío, sin embargo los pacientes jóvenes no presentaron taponamiento.

**Tabla 6.** Compromiso de las serosas en los pacientes con LES tardío comparado con los pacientes de inicio temprano.

<b>Manifestación Clínica</b>	<b>Inicio Tardío n=37 (%)</b>	<b>Inicio Temprano n=163 (%)</b>	<b>Valor p*</b>
Serositis	17 (46)	64 (39)	0,5
Pericarditis	14 (38)	55 (33)	0,7
Pleuritis	13 (35)	42 (26)	0,3
Taponamiento cardiaco	1 (2,7)	0	0,1

\*prueba Chi<sup>2</sup>

No se encontraron manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes con LES tardío, sin embargo 3% de los pacientes jóvenes presentaron psicosis lúpica (p=0,5)

Con relación a los pacientes con LES tardío, se encontró que 11% presentó enfermedad pulmonar intersticial, en tanto que los pacientes jóvenes presentaron 10% (p= 0,3).

No se describió la presencia de hemorragia pulmonar en pacientes con LES tardío, en cambio en el grupo de los pacientes jóvenes se encontró 4% (p=0,2).

El compromiso pulmonar no presentó diferencias significativas en ambos grupos. (tabla 7)

En cuanto al compromiso vascular, en general no se observó diferencias significativas en ambos grupos (tabla 7).

**Tabla 7.** Compromiso neurológico, pulmonar y vascular en pacientes con LES de inicio tardío comparado con los más jóvenes.

<b>Manifestaciones Clínicas</b>	<b>Inicio Tardío (n=37) (%)</b>	<b>Inicio Temprano (n=163) (%)</b>	<b>Valor p*</b>
Psicosis lúpica	0	1 (3)	0,3
Enf. pulmonar intersticial	4 (11)	17 (10)	0,5
Hemorragia pulmonar	0	6 (4)	0,2
Vasculitis	1 (2,7)	1 (0,6)	0,3
Flebotrombosis	1 (2,7)	2 (1,2)	0,4

\*prueba Chi<sup>2</sup>

La presencia de ANA fue reportada en un 100% de los pacientes con LES tardío, frente a un 96% en los pacientes jóvenes (p=0,2), la positividad para el anti DNA fue de 62% para LES tardío y 74% para los pacientes jóvenes (p=0,2).

En cuanto a la hipocomplementemia, en los pacientes con LES tardío se encontró que 54% tenían C3 disminuido, mientras que en los pacientes jóvenes fue de 75% (p=0,01), tenían C4 disminuido 62% de los pacientes con LES tardío y 75% de los pacientes jóvenes (p=0,02).

En relación a la presencia de eritrosedimentación acelerada, se encontró en el 81% de los pacientes con LES tardío y en 78% de los pacientes jóvenes (p= 0,8).

Factor Reumatoideo positivo presentaron el 6% de los pacientes con LES tardío y el 9% de los pacientes jóvenes (p=0,4) (tabla 8)

**Tabla 8.** Hallazgos serológicos en pacientes con LES tardío comparado con los más jóvenes

<b>Manifestaciones serológicas</b>	<b>Inicio tardío (n=37) (%)</b>	<b>Inicio temprano (n=163) (%)</b>	<b>Valor p*</b>
ANA	37 (100)	157 (96)	0,2
Anti DNA	23 (62)	12 (74)	0,2
C3 consumido	20 (54)	123 (75)	0,01
C4 consumido	23 (62)	123 (75)	0,02
Factor reumatoideo	2 (6)	14 (9)	0,4
VSG	3 (81)	127 (78)	0,8

\*prueba Chi<sup>2</sup>

## DISCUSION

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida con un amplio espectro de características tanto clínica e inmunológica.<sup>16</sup>

En cuanto a las manifestaciones clínicas generales, el LES de inicio tardío no presenta características diferentes estadísticamente significativas al grupo de pacientes jóvenes.

Las manifestaciones mucocutáneas son menos frecuentes en el LES de inicio tardío, presentando valores estadísticamente significativos.

Hubo un mayor predominio de mujeres aunque se encontró una disminución de la relación mujer a hombre con el envejecimiento al comparar LES de inicio tardío con LES de inicio temprano lo cual refleja relación entre LES y estado estrogénico.<sup>10-14</sup> Por lo tanto, la menopausia explica en parte la disminución de la incidencia de LES y la relación mujer a hombre con el envejecimiento.<sup>15</sup>

A pesar de que tradicionalmente se ha considerado una enfermedad de mujeres jóvenes, el LES de inicio tardío ha ganado interés en los últimos años porque al parecer reúne características especiales como su frecuencia, compromiso por género, manifestaciones clínicas atípicas, hallazgos serológicos y pronóstico.<sup>17</sup>

En nuestra serie estudiamos 200 pacientes con LES, de los cuales 37 desarrollaron la enfermedad después de los 50 años (18,5%), prevalencia similar a la señalada en otros estudios.<sup>5,6</sup>

En cuanto a la relación mujer/ hombre, nuestras observaciones sugieren que el predominio femenino no es tan pronunciado en lupus de inicio tardío.

Aunque algunos autores han informado que la enfermedad pulmonar y las serositis son las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con LES tardío<sup>18</sup> y un menor compromiso renal, se encontró una frecuencia similar en ambos grupos.<sup>19</sup>

En cuanto a las manifestaciones cutáneas se coincide con algunos autores en que se presenta con menor frecuencia en los pacientes con LES de inicio tardío.<sup>5</sup>

La edad también influye en las manifestaciones serológicas del LES; se encontró que los pacientes con LES de inicio tardío presentan menor frecuencia de anticuerpo antinuclear, anticuerpo anti DNA, e hipocomplementemia.<sup>20</sup>

Se ha señalado que el LES de inicio tardío tiene una menor severidad comparado con el de inicio más temprano<sup>21</sup>, sin embargo, nuestros pacientes presentan algunos hallazgos que pudiesen alterar la morbilidad y la mortalidad como son el compromiso renal, pulmonar que tienden aumentar el daño orgánico en esta población.



## CONCLUSIONES

El inicio del LES después de los 50 años se presentó en 18% de los pacientes con esta enfermedad, al igual que en el LES de inicio temprano, se encontró un mayor predominio de mujeres aunque con una disminución de la relación mujer a hombre con el envejecimiento al comparar LES de inicio tardío con LES de inicio temprano.

El intervalo promedio fue relativamente prolongado (12 meses) entre el momento en que se inician las manifestaciones clínicas y el diagnóstico.

Se observó una menor frecuencia en esta faja etaria de manifestaciones cutáneas, sin embargo otras manifestaciones clínicas como articular, hematológico, renal, neurológico, de serosas, pulmonar y síntomas generales no presentaron diferencias significativas entre LES de inicio tardío y LES de inicio temprano.

En relación a las características serológicas, se encontró en los pacientes con LES de inicio tardío, menor frecuencia anti DNA positivo e hipocomplementemia, ésta última presentando diferencias significativas comparadas con los pacientes con LES de inicio temprano.

## REFERENCIAS

1. Tsokos GC. Overview of cellular immune function in systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG. Systemic lupus erythematosus. 4th ed. California: Elsevier; 2004, 29- 92.
2. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. Mechanisms of Disease. N Engl J Med 2011;(365):2110-21.
3. Hannahs B. Lupus eritematoso generalizado. Fauci. Braunwald. Kasper. Hauser. Longo. Jameson. Harrison Medicina Interna 17a ed. 2009. 2075-83
4. Minhoto IM, Inoue E. Late onset systemic lupus erythematosus. Einstein 2008; 6 (Supl 1): S40-S7
5. Bosch X, Formiga F, López-Soto A. Lupus eritematoso sistémico en el anciano. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2012;10:1016.
6. Gonzalez LA, Ramirez LA. Lupus eritematoso sistémico de inicio tardío Revista Colombiana de Reumatología, 2008; 15( 3),168-185.
7. Bujan S, Ordi Ros J, Paredes J, Mauri M, Matas L, Cortés J, Vilardell M. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. Ann Rheum Dis. 2003; 62(9): 859–865.
8. Gaviria L, Rodelo J, Uribe O, Vazquez G, Ramirez L. Características clínicas y serológicas de los pacientes con LES de inicio tardío en una población colombiana. Revista Colombiana de Reumatología 2007;14 (1), 23-31
9. Gaviria L, Rodelo J, Ramirez L. Lupus eritematoso sistémico del anciano. Revista Colombiana de Reumatología 2004; 11(4), 333-338
10. Sanchez A. Lupus eritematoso sistémico. Aspectos clínicos poco frecuentes. Reumatol Clin. 2008;4 (1):S28-30

11. 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.
12. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus. Prevalence, Clinical Course and Treatment. *Drugs Aging* 2007; 24: 701-715
13. Rovensky J , Tuchynová U. El lupus eritematoso sistémico en el anciano. *Autoimmun Rev.* 2008; 7 (3) :235-9.
14. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. 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.
15. Houman MH , Smiti-Khanfir M , Ben Ghorbell I , Miled M. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus*. 2004; 13 (3) :204-11
16. Ramos M, García M, Brito M, López A, Font J. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus* 2003; (12): 341-355.
17. Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Immune cells and cytokines in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(5):518-22.
18. Font J, Pallares L, Cervera R, Lopez-Soto A, Navarro M. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics *Rheumatc Diseases* 1991; 50: 702-705.
19. Costallat LT, Coimbra AM. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(6):603-7.
20. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, Aranow C, Bae SC, Barr S, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(5):913-7.
21. Arnaud L, Mathian A, Boddaert J, Amoura Z. Late-onset systemic lupus erythematosus: epidemiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2012; 29(3): 181-9.
22. Vilardell M, Ordi J. Lupus eritematoso Sistémico. Farreras. Rozman. *Medicina Interna*. 15ª ed 2004, 1092-98
23. Tang Z, Chen D, Yang S, Zhang H, Hu W, Liu Z, Li L. Late onset lupus nephritis: analysis of clinical manifestations and renal pathological features in Chinese patients. *Rheumatol Int*. 2011 Dec;31(12):1625-9.
24. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):38-44.
25. Karoubi Nordon E, Hayem G, Mentres F, Palazzo E, Legrain S, Meyer O, Raveau P. Lupus. Late onset systemic lupus erythematosus: a new approach. 2007;16(12):1011-4.
26. 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 Jun;27(8):735-41.

27. Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1580-7
28. Sayarlioglu M, Cefle A, Kamali S, Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Characteristics of patients with late onset systemic lupus erythematosus in Turkey. *Int J Clin Pract.* 2005 Feb;59(2):183-7.