

Lupus eritematoso sistémico en varones: características clínicas e inmunológicas
Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunologic features.

Laura Bordenave¹, Estela Torres Taboada¹, Dora Montiel-Jarolín¹

1. Departamento de Medicina Interna,

Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay)

Correo electrónico: e.tboggino@hotmail.com

Artículo recibido: 05 de marzo de 2012. Artículo aprobado: 20 de mayo de 2012

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta a mujeres nueve veces más que a los varones. La marcada influencia del género sobre la ocurrencia de LES confirma la importancia de factores genéticos y hormonales en la enfermedad. El LES en varones se caracteriza por la mayor frecuencia de serositis, severa injuria renal y un peor pronóstico. **Objetivo:** Determinar las características clínicas e inmunológicas de pacientes varones con LES

Material y Método: Diseño observacional, descriptivo, de corte transversal. Se estudiaron pacientes con diagnóstico de LES, mayores de 18 años, internados en el Hospital Nacional de Itauguá desde enero del 2005 a diciembre del 2010. **Resultados:** De un total de 200 pacientes con LES, 155 fueron mujeres (77,5%) y 45 varones (22,5 %). La edad media fue 41 años. El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue 15 meses. Características clínicas predominantes: artralgias 80%, pericarditis 60%, caída de cabello 54%, pleuritis 42%, debilidad 42%, fiebre prolongada 40 %, artritis 38%, fotosensibilidad 37%, mialgias 33%, fiebre aguda 31%. Laboratorio: anemia 93%, linfopenia 65%, leucopenia 41%, trombocitopenia 4%, ANA positivo 91%, anti-DNA positivo 68%, C3 disminuido 68%, C4 disminuido 71 %. Proteinuria mayor de 1000 mg: 35%, entre 500-1000 mg: 20%, menor a 500 mg: 45%; hematuria 46%. Se realizó biopsia renal en 22 (49%) pacientes, hallándose glomerulonefritis tipo IV (63%), tipo II (27%) y tipo III (9%). **Conclusión:** Las características clínicas más representativas fueron las manifestaciones articulares, seguida por las serositis (pericarditis y pleuritis) y afectación renal (grado IV). En cuanto a los marcadores inmunológicos se observó un alto porcentaje de anticuerpos antinucleares positivos además de la hipocomplementemia.

Palabras clave: Lupus eritematoso Sistémico/ Varones; manifestaciones articulares; serositis; pericarditis; marcadores inmunológicos; Paraguay

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that affects women nine times more than men. The marked influence of gender on the occurrence of SLE confirmed the importance of genetic and hormonal factors in the disease. SLE in males is characterized by a higher frequency of serositis, severe renal injury and poor outcome.

Objective: To determine the clinical and immunological features of male patients with SLE.

Material an Methods: an observational, descriptive, transverse cutting, we studied 45 male patients with SLE over 18 in the National Hospital Itauguá from January 2005 to December 2010.

Results: Of a total of 200 patients with SLE, 155 were women (77.5%), males 45 (22.5%), mean age was 41 years. The time interval between onset of symptoms and diagnosis was 15 months. Clinical features: 80% arthralgia, pericarditis 60%, 54% hair loss, pleuritis 42%, weakness 42%, 40% prolonged fever, arthritis 38%, photosensitivity 37%, myalgia 33%, 31% acute fever. Laboratory: anemia 93%, 65% lymphopenia, leukopenia 41%, thrombocytopenia 4%, ANA positive in 91%, anti-DNA positive 68%, decreased by 68% C3, C4 decreased by 71%. Proteinuria greater than 1000 mg. 35% between 500-1000 mg. 20%, less than 500 mg. 45%, hematuria 46%. Renal biopsy was performed in 22 (49%) patients, being glomerulonephritis type IV (63%), type II (27%) and type III (9%). **Conclusion:** The clinical features were more representative articular manifestations, followed by serositis (pericarditis and pleuritis) and renal (gradeIV). As for the immunological markers showed a high percentage of positive antinuclear antibodies plus hypocomplementemia.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus / Men; joint manifestations; serositis; pericarditis; immunological markers; Paraguay

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica de etiología compleja, que afecta con una frecuencia 9 veces mayor a mujeres que a hombres, sobre todo a mujeres en edad fértil. Sin embargo, el LES en varones se caracteriza por la mayor frecuencia de serositis, severa injuria renal y un peor pronóstico.

La marcada influencia del género sobre la ocurrencia de LES confirma la importancia de factores genéticos y hormonales en la enfermedad.¹ Se considera clásicamente que la susceptibilidad femenina cae durante la etapa prepuberal y pos menopáusica. En una proporción importante de hombres se ha demostrado un perfil hormonal compatible con un estado crónico de hipoandrogenismo con altos niveles séricos de hormona luteinizante y/o bajos niveles de testosterona.

El LES afecta a mujeres jóvenes en etapa reproductiva, casi en 90% de todos los casos; la sintomatología suele aparecer entre los 15 y los 40 años de edad con un promedio entre los 29 y 32 años, sin embargo, en 8-15% de los casos puede comenzar en la pubertad (antes de los 15 años) y en un porcentaje similar en edades superiores a los 55 años. La frecuencia en varones varía de 4% a 22%, según distintas series, por lo que la proporción mujer/varón es de aproximadamente 9 a 1.³

No solo hay evidencias de la relación entre las hormonas sexuales y el desarrollo de LES, sino que también se demuestra la correlación entre la actividad de la enfermedad y los mayores niveles de estrógeno en ambos sexos, así como la menor cuantificación de testosterona. Se sabe además que los andrógenos tienen algunas propiedades inmunosupresoras, por lo que un estado funcional de hipoandrogenismo es importante en la patogénesis de la enfermedad.⁴ En este sentido, un estudio en varones con LES observó que estos tenían valores significativamente más bajos de testosterona/estradiol que varones sin LES, luego de estimulación con hCG.³ Otro estudio investigó el perfil de hormonas sexuales, como prolactina, testosterona, estradiol, FSH y LH en varones con LES y controles, observándose que los pacientes con LES tenían significativamente mayores niveles de gonadotropinas (FSH y LH) y 14% de los pacientes con LES tuvo niveles bajos de testosterona.

En Dinamarca, en 1998, se halló una prevalencia de LES en varones de 11%, mientras en China, en 1999, se encontró una prevalencia de 8%.⁴ Ward y col., en una cohorte de 62 hombres y 299 mujeres encontró que son más comunes las convulsiones y falla renal por LES en varones que en mujeres.

Aranow evaluó la severidad de LES en ambos sexos y observó que no hubo diferencias significativas de la enfermedad en este rubro. Sin embargo, mostró que cerebritis, fenómenos tromboembólicos y anticuerpos antifosfolípidicos son más comunes en hombres. Un estudio retrospectivo realizado en 21 varones y 82 mujeres con LES encontró mayor frecuencia de complicaciones tromboembólicas en varones, con lo cual concluyeron que el LES en varones se caracteriza por tener mayor frecuencia de daño en órgano y una alta prevalencia de complicaciones tromboembólicas potencialmente mortales.

Otro estudio comparó características clínicas entre varones y mujeres con LES y concluyó que el lupus eritematoso discoide, papular y nodular mucinoso fueron significativamente más comunes en varones que en mujeres, lo que sugiere que pacientes varones con LES tienden a presentar manifestaciones cutáneas atípicas.

Un estudio realizado en España, donde 12% de los pacientes con LES fueron varones, encontró que las lesiones discoides, serositis y lupus eritematoso subcutáneo son más frecuentes en varones que en mujeres.

Otro estudio, realizado en 51 pacientes varones chinos y 201 mujeres con LES, encontró que la prevalencia de daño mayor a órgano no fue diferente entre hombres y mujeres. Sin embargo, hubo mayor porcentaje de pacientes varones con alteración de la función renal y daño cardiovascular.

En un estudio hindú con 39 pacientes varones lúpicos se observó una mayor incidencia de alteraciones mucocutáneas y falla renal. Sin embargo, a diferencia de otros estudios, concluyó que los pacientes varones tienen una forma menos severa de enfermedad, en comparación con las mujeres.

Otros estudios retrospectivos en varones lúpicos encuentran que la enfermedad renal (75%), el rash malar (70%) y la artritis (60%) son las manifestaciones clínicas más frecuentes, mientras que los anticuerpos antinucleares (ANA) (95%), hipocomplementemia (77%) y los anticuerpos anti-dsADN (57%), son los hallazgos de laboratorio más frecuentes. Se vio además un peor pronóstico en pacientes varones con LES.¹¹ En otro estudio realizado en 46 varones comparados con 269 mujeres lúpicas, se observó que el derrame pleural, pericarditis, nefritis lúpica, proteinuria, falla renal y anticuerpos anti-Sm fueron más frecuentes en varones, con lo cual se sostuvo que el LES en varones se caracteriza por tener manifestaciones clínicas atípicas, severa injuria renal y un peor pronóstico.¹² En la mayoría de estudios, los pacientes con enfermedad renal tienen un peor pronóstico. Las causas más comunes de muerte en el LES son las infecciones.

En una serie similar hecha en Brasil, en 18 varones y 254 mujeres con LES, se encontró nuevamente que la nefropatía (síndrome nefrótico) fue la manifestación más común en varones, siendo la trombocitopenia y pleuritis también significativamente más frecuentes en esta población. Así como en la mayoría de estudios presentados, también se concluyó que en varones el LES es una enfermedad más severa, con mayor morbilidad, especialmente relacionada a nefropatía.

En varones con LES se ha encontrado una nefropatía de mayor severidad y una supervivencia más reducida, al compararse con su contraparte femenina. Otros estudios revelan que sí habría diferencia en el daño a órgano y la frecuencia de mortalidad, según género.¹⁵ En un estudio realizado en 38 pacientes lúpicos admitidos en UCI del Hospital Rebagliati, de Lima, Perú, entre 1998 y 2003, se encontró una mortalidad en UCI del 54%, siendo la causa principal de muerte el shock séptico (87,5%), de punto de partida respiratorio. Además, la presencia de proteinuria, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia es aproximadamente tres veces más frecuente en varones.

Su puede concluir que, en la mayoría de las experiencias, el LES en los hombres se caracteriza por la mayor frecuencia de serositis y enfermedad renal así como una tendencia a la evolución desfavorable comparativamente con el sexo femenino. Pero en realidad el principal distintivo es la menor frecuencia de presentación en los hombres, hecho que no debe desvirtuar el diagnóstico, ya que en los umbrales del siglo XXI sigue siendo el diagnóstico precoz una de las principales herramientas que hacen al mejor pronóstico.

OBJETIVOS

- Determinar las características clínicas e inmunológicas de pacientes varones con LES
- Determinar las manifestaciones clínicas de gravedad en varones con LES

MATERIALES Y METODOS

Diseño del estudio: observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo.

Sujetos del estudio: pacientes varones mayores de edad, con diagnóstico de LES, internados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional de Itauguá desde Enero 2005 a Diciembre 2010.

Criterios de Inclusión: pacientes varones que cumplen con los criterios del Colegio Americano de Reumatología y pacientes con LES de inicio reciente

Criterios de Exclusión: pacientes con otras enfermedades autoinmunes.

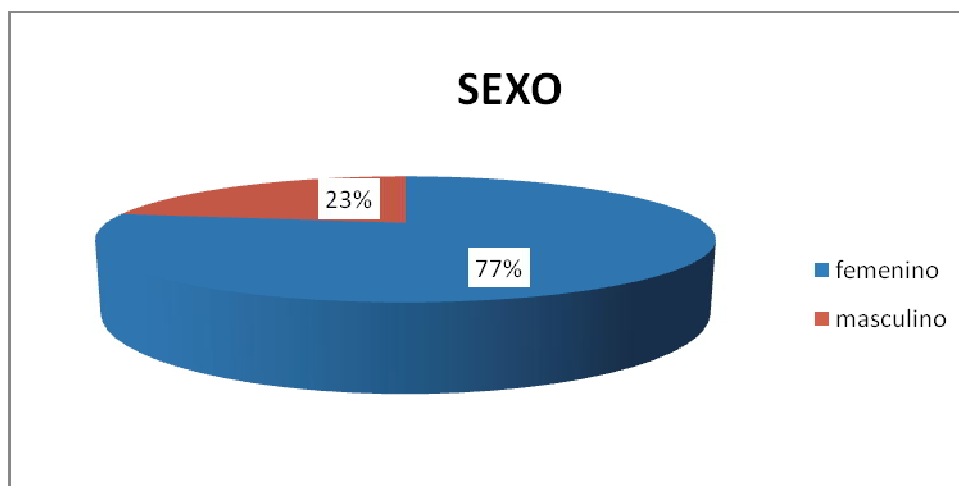
Variables: biopsia, edad, sexo, manifestaciones clínicas (fotosensibilidad, fiebre, fiebre prolongada, inicio de la enfermedad, caída de cabello, artralgias, artritis, mialgias, debilidad, pericarditis, pleuritis, disnea, dolor torácico, proteinuria, hematuria, complicaciones), datos laboratoriales (ANA, antiDNA, FR, C3, C4, urea, creatinina, anemia, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia, VSG) infiltrado intersticial en radiografía de tórax.

Análisis estadístico: el análisis de datos se obtuvo mediante una base de datos de 200 pacientes utilizando una planilla electrónica de Microsoft Excel y Epi Info. Las variables nominales fueron expresadas en porcentajes y las cuantitativas en medias \pm DS

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 200 pacientes, con predominancia del sexo femenino (ver gráfico 1)

Gráfico 1: Frecuencia de sexo en pacientes con LES (n=200)



La manifestación clínica más frecuente fue la presencia de artralgias (tabla 1)

Tabla 1: Manifestaciones clínicas en varones con LES (n=45)

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Artralgias	36	80
Caída de cabello	24	54
Pleuritis	19	42
Debilidad	19	42
Fiebre prolongada	18	40
Artritis	17	38
Fotosensibilidad	16	37
Mialgias	15	33
Fiebre aguda	14	31

La manifestación hematológica más frecuente fue la anemia (tabla 2)

Tabla 2: Manifestaciones hematológicas en varones con LES (n=45)

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Anemia	42	93
Linfopenia	29	65
Leucopenia	23	51
Plaquetopenia	2	4

La manifestación renal más frecuente fue la nefritis grado IV (tabla 3)

Tabla 3: Manifestaciones renales en varones con LES (n=45)

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Biopsia Grado II	6	27
Grado III	2	9
Grado IV	14	63
Hematuria	21	46
Proteinuria <500 mg.	20	45
500-1000 mg.	9	20
>1000mg.	16	35

La manifestación cardiovascular más frecuente fue la pericarditis, y la manifestación pulmonar la pleuritis (tabla 4)

Tabla 4: Manifestaciones cardiovasculares y pulmonares en varones con LES (n=45)

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Pericarditis	27	60
Pleuritis	19	42
Disnea	13	29
Compromiso Intersticial	6	13

El marcador inmunológico positivo más frecuente fue el anticuerpo antinuclear (ANA) (tabla 5)

Tabla 5: Marcadores inmunológicos en varones con LES (n=45)

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Anticuerpos antinucleares	41	91
Fracción 4 del Complemento	32	71
Anticuerpos anti DNA	31	68
Fracción 3 del Complemento	31	68

DISCUSION

El predominio del sexo femenino (índice 9/1), como en todas las enfermedades autoinmunes, indica que éste es el más predispuesto por el papel que se cree juegan las hormonas sexuales.

La edad media de los varones fue de 41 años y el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 15 meses.

La forma de presentación clínica más frecuente fueron las artralgias, generalmente poco habitual en los varones, seguida por la caída de cabello y la pleuritis, manifestación muy frecuente en este grupo de pacientes, según las distintas series encontradas^{5,7}.

Las alteraciones hematológicas más encontradas fueron la anemia y linfopenia, que concuerdan con algunos autores, donde señalan que la anemia hemolítica y la trombocitopenia son muy frecuentes en varones.¹⁰ No se pudo determinar el tipo de anemia en los pacientes, debido a falta de recursos hospitalarios.

Se realizó biopsia renal a 22 (49%) pacientes, de los cuales el grado IV (63%) fue el más representativo. El Grado IV es la forma más frecuente (30%) y grave, según las distintas series encontradas.¹⁶ La hematuria, al igual que la proteinuria, representan un hallazgo relativamente frecuente, viéndose así que la proteinuria leve (<500 mg) prevaleció en los pacientes. Según distintos estudios retrospectivos, se sabe que el daño de la función renal es más frecuente y grave en los varones con LES, lo cual se relaciona con los resultados.¹⁷⁻²⁰ En cuanto a los marcadores inmunológicos se observó el alto porcentaje de anticuerpos antinucleares positivos y la hipocomplementemia.^{21, 23}

CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas más representativas en los varones con LES fueron las articulares, seguida por la serositis (pericarditis y pleuritis) y afectación renal (nefritis grado IV), y las de menor frecuencia fueron las manifestaciones cutáneas y hematológicas.

En cuanto a los marcadores inmunológicos se observó un alto porcentaje de anticuerpos antinucleares positivos además de la hipocomplementemia.

Se encontró que la serositis y la afectación renal fueron las formas de presentación más frecuentes y graves en los pacientes, con un pronóstico desfavorable.

REFERENCIAS

1. Font J, Espinosa G, Cervera R, Ingelmo M. Lupus eritematoso sistémico. *Medicine* 2003; 75: 57-85.
2. Soto ME, Vallejo M, Guillén F, Simón JA, Arena E, Reyes PA. Gender impact in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Nov-Dec; 22 (6):713-21.
3. Battagliotti CA, Gentiletti AA, Pons Estel BA. Lupus eritematoso sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos. GB Editores Argentina 2ª edición 1998.
4. American College of Rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthr Rheum* 1999; 42:1785-1796
5. Font J, Cervera R, Navarro M, Pallares L, Lopez-Soto A, Vivancos J, et al. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51: 1050-1052
6. Espinosa G., Cervera R., Font J. Lupus eritematoso sistémico-Actualización. *Medicine* 2005; 9(30): 1942-1952
7. Bruner B, James J, Aggarwal H, Namjou B, D'Souza A, Tsao B, et al. Male-only Systemic Lupus. *J Rheumatol*. 2010; 37 (7):1480-1487.
8. Romaní F, Atencia F, Cuadra J, Canelo C. Systemic lupus erythematosus in a male patient: presentation of a case. *An Fac Med*. 2008; 69 (1):37-41

9. Inman RD, Jovanovic L, Markenson JA, Longcope Ch, Dawood MY, Lockshim MD. Systemic lupus erythematosus in men. Genetic and endocrine features. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1813-1815.
10. Ambrose N, Kearns G, Mohammad A. Male lupus: a diagnosis often delayed a case series and review of the literature. *Ir J Med Sci.* 201; 180:279–282.
11. Miller M H, Urowitz M B, Gladman DD, Killinger D W. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 327-334.
12. Murin S, Wiedeman HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 1998; 19: 641-665
13. Lockshin M, Kirkland M. Biology of the Sex and Age Distribution of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* 2007; 57 (4):608 – 611.
14. Dubois EL, Wailance DJ. Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus erythematosus.* 3rd ed. Philadelphia. 1987: 317-449.
15. Kaufman LD, Gomez-Reino JJ, Henicke MN, Gorevic PD. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1989; 18: 189-97.
16. Blum A, Rubinow A, Galun E. Predominance of renal involvement in male patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1991; 9: 206-7.
17. Renau AI, Isenberg DA. Male vs Female Lupus: A comparison of ethnicity, clinical features, serology and outcome over a 30 year period. *Lupus.* 2012 Apr 13.
18. Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):759-69.
19. Yu M, Li KW, Tan GZ, Luo T, Xu DQ, Wang L. The gender disparity of immunoreactants in lesional skin of lupus erythematosus patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Jan-Feb;30(1):103-5.

20. 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.
21. Feng JB, Ni JD, Yao X, Pan HF, Li XP, Xu JH, Pan FM, Xu SQ, Ye DQ. Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int*. 2010 Jun;30(8):1017-23.
22. Crosslin KL, Wiginton KL. Sex differences in disease severity among patients with systemic lupus erythematosus. *Gend Med*. 2011 Dec;8(6):365-71.
23. 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 Oct;20(10):1090-4.