

Lupus eritematoso sistémico en hombres

Systemic lupus erythematosus in males.

Ulises Mercado, Ivonne Urquiza, Jesús Alan Guardado, Rodolfo Araiza-Casillas

Resumen

ANTECEDENTES: El lupus eritematoso sistémico o lupus es una enfermedad inflamatoria crónica que predominantemente afecta a mujeres en edad reproductiva y solamente del 4 al 22% de la población con lupus son hombres.

OBJETIVO: Comparar las características clínicas y resultados de lupus entre hombres y mujeres.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, comparativo, efectuado en un hospital de segundo nivel de 2010 a 2018. Los hombres fueron pareados 1:4 por edad \pm 5 años con las mujeres. Para el diagnóstico de lupus se usaron los nuevos criterios del ACR/EULAR de 2019 que incluyen 7 manifestaciones clínicas y 3 criterios inmunológicos. El diagnóstico requiere 10 o más puntos. La actividad de la enfermedad y el índice de daño se evaluaron en una sola ocasión mediante Mex-SLEDAI y el daño por SLICC/ACR.

RESULTADOS: En total se identificaron 127 pacientes, de los que se incluyeron 16 hombres y 64 mujeres. Todos tenían 10 o más puntos para el diagnóstico de lupus y la prevalencia de anti-ADN positivo fue del 97%. La enfermedad renal fue más probable en hombres al inicio de la enfermedad (11/16 vs 19/64; $p = 0.006$). La enfermedad renal terminal se manifestó en 5/16 hombres y en 11/64 mujeres ($p = 0.18$).

CONCLUSIONES: Los hombres con lupus tienen características similares a los de artículos previos. Los hombres con lupus tuvieron mayor daño renal que las mujeres.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso sistémico; enfermedad renal terminal.

Abstract

BACKGROUND: Systemic lupus erythematosus or lupus is a chronic inflammatory disease that predominantly affects women of reproductive age and only 4% to 22% of the patients are males.

OBJECTIVE: To compare the clinical characteristics and outcome of lupus between male and female patients.

MATERIALS AND METHODS: A comparative cross-sectional study was carried out in a second level hospital from 2010 to 2018. Men were matched 1:4 by age \pm 5 years with women. For the diagnosis of lupus, the new ACR/EULAR criteria of 2019 were used, which include 7 clinical manifestations and 3 immunological criteria. The diagnosis requires 10 or more points. The disease activity and the damage index were evaluated only once by Mex-SLEDAI and the damage by SLICC/ACR.

RESULTS: In total 127 patients were identified, from which 16 men and 64 women were included. All had 10 or more points for diagnosis and the prevalence of positive anti-DNA was 97%. Kidney disease was more likely in men at the onset of the disease (11/16 vs 19/64; $p = 0.006$). End-stage renal disease developed in 5/16 men and 11/64 women ($p = 0.18$).

CONCLUSIONS: Men with lupus had similar characteristics to those of previous articles. Men with lupus had more kidney damage than women.

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus; End-stage renal disease.

Hospital General Mexicali, ISESALUD y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 11 de noviembre 2019

Aceptado: 17 de marzo 2020

Correspondencia

Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Mercado U, Urquiza I, Guardado JA, Araiza-Casillas R. Lupus eritematoso sistémico en hombres. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 167-172. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3681>

ANTECEDENTES

El lupus es un desorden autoinmunitario multisistémico mediado por células B con producción de autoanticuerpos circulantes y depósito de inmunocomplejos en órganos y sistemas. Algunos autoanticuerpos son patogénicos: anti-ADN (nefritis), anti-Ro/La (bloqueo AV congénito) y anti-fosfolipídicos (trombosis arterial o venosa). El diagnóstico de lupus se basa en manifestaciones clínicas e inmunológicas. En 1997, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) estableció 11 criterios de lupus, de los que 4 o más características hacen posible el diagnóstico de la enfermedad. Los anticuerpos antinucleares formaban parte de los 11 criterios.¹ Recientemente Dornier y Furie revisaron los avances en lupus y dieron a conocer los nuevos criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/EULAR, 2019).^{2,3} Estos criterios requieren un título de anticuerpo antinuclear (AAN) de al menos 1:80 utilizando células HEp-2 o un equivalente positivo al menos una vez. Si los AAN están ausentes, el paciente no tiene lupus. Si los AAN están presentes, se toman en cuenta 22 dominios para la clasificación que incluyen 7 variables clínicas separadas (fiebre, hematológicas, neuropsiquiátricas, mucocutáneas, serosas, músculo-esqueléticas, renales) y 3 diferentes dominios inmunológicos (anticuerpos antifosfolipídicos, proteínas del complemento, anticuerpos específicos de lupus). Un puntaje de 10 o más permite establecer el diagnóstico de lupus. La sensibilidad es del 96.1% comparada con 82.8% de los criterios del ACR de 1997. La especificidad de los criterios ACR/EULAR es del 93.4% comparada con 93.4% de los criterios de ACR de 1997.³

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal comparativo efectuado en un hospital de segundo nivel que incluyó pacientes

valorados por el reumatólogo y referidos por internistas, nefrólogos y médicos generales de los centros de salud de Mexicali y su valle vistos entre 2010 y 2018. Se incluyeron pacientes con lupus de 15 a 52 años de edad quienes cumplirían los nuevos criterios de lupus (ACR/EULAR, 2019) que incluyen manifestaciones clínicas (fiebre, artritis, hematológicas, serositis, neurológicas, y hallazgos histopatológicos de la biopsia renal/proteinuria) y pruebas de laboratorio (leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica) e inmunológicas. El anti-ADN se midió por ELISA (vn = 0.0-0.9) o inmunoanálisis enzimático (vn = 0-3.0 U/mL). Para anti-Sm se utilizó ELISA (vn = 0.0-0.9). Las proteínas del complemento C3, C4 se midieron por inmunoturbidimetría y anticardiolipina por ELISA (vn = 0.0-9.0 GPL y 0.0-15.0 MPL). Se utilizaron células HEP2 análisis de anticuerpo antinuclear. Una puntuación de 10 o más permite establecer el diagnóstico de lupus. La actividad de la enfermedad se midió mediante Mex-SLEDAI.⁴ Se escogió un punto de corte de Mex-SLEDAI de 2 o más para considerar enfermedad activa. También se midió el índice de daño mediante SLICC/ACR.⁵ Este índice se refiere a cambios no reversibles, no relacionados con la inflamación activa que ocurren desde el principio del lupus. Ambos índices se analizaron en una sola ocasión.

Análisis estadístico

Se utilizó el estadístico Minitab 16 para la prueba de la mediana (Mann-Whitney) y las pruebas de Fisher y χ^2 para variables nominales. La probabilidad de trastorno renal en hombres se determinó utilizando la razón de momios con IC de 95%. Un valor $p < 0.05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

Se identificaron 127 pacientes con lupus de 15 a 52 años de edad que cumplieron los nuevos criterios de lupus. En el análisis final la población

de estudio consistió en 16 hombres (edad mediana de 28 años, intervalo: 17-52) y 64 mujeres (edad mediana de 26, intervalo: 15-52); ambos grupos se parearon 1:4 de acuerdo con la edad \pm 5 años. Los hombres tuvieron frecuencia del 12%; en 7 de ellos la biopsia renal mostró clase III-IV (clasificación ISN/RPS), un caso clase V y 3 reportaron proteinuria $>$ 0.5 g/24 h. Todos los hombres tuvieron anti-ADN positivo, en comparación con 62/64 mujeres ($p = 0.63$). El complemento C3 se encontró disminuido en 11/16 hombres con nefritis. Hubo más casos de fiebre en hombres que en mujeres (8/16 vs 30/64, $p = 0.000$). La coexistencia de artritis no mostró diferencia significativa ($p = 0.27$). De los 3 pacientes con trasplante renal, solo 2 tuvieron éxito (uno de cada sexo) y 16 de ambos grupos permanecieron en tratamiento de sustitución renal (5 hombres vs 11 mujeres, $p = 0.18$). El síndrome antifosfolípido se manifestó en dos casos; un hombre con trombosis de la arteria tibial que terminó en la amputación del medio pie izquierdo y una mujer con enfermedad vascular cerebral. Las crisis convulsivas ocurrieron en 5 mujeres y 2 hombres. Durante el seguimiento fallecieron un hombre y 7 mujeres (5 por neumonía, uno por meningitis y uno por linfoma); 5 hombres y 11 mujeres continuaron en diálisis. En las mujeres hubo mayor número de casos con eritema malar, leucopenia y trombocitopenia. La actividad de la enfermedad fue significativamente mayor en hombres que en mujeres (medianas 11.5 vs 8.0, $p = 0.010$). La probabilidad de trastorno renal en hombres fue de 5.2 con IC95% de 1.5-17. No hubo diferencia significativa en el índice de daño por SLICC/ACR ($p = 0.31$). **Cuadro 1**

DISCUSIÓN

Una pregunta que ha inquietado a los clínicos es si existen diferencias en la manifestación y resultado entre lupus en hombres y mujeres. En 2004 se publicó un estudio de caso-control no pareado que incluyó 151 pacientes de México,

36 (23%) eran hombres. Los autores encontraron que en los hombres fueron más frecuentes la nefropatía, las lesiones discoides, la pericarditis, la linfopenia/trombocitopenia, la existencia de anti-Sm y anti-RNP y la disminución de CH50, y en las mujeres fueron más comunes las lesiones mucocutáneas y el fenómeno de Raynaud.⁶ En 1996, Molina y su grupo⁷ realizaron un estudio transversal multicéntrico que incluyó 1209 pacientes con lupus, 107 eran hombres de Colombia y México. Los investigadores encontraron alta prevalencia de enfermedad renal, trombosis vascular y existencia de anti-ADN. Un estudio de cohorte del grupo latinoamericano (GLADEL),⁸ iniciado en 1997, que incluyó 1214 pacientes (123 hombres, 10%), encontró mayor incidencia de fiebre, hipertensión arterial, enfermedad renal, anemia hemolítica, anti-cardiolipina IgG y complemento C3 bajo. En otro estudio, Muñoz-Grajales y colaboradores⁹ reportaron los casos de 160 pacientes con diagnóstico de lupus reciente; 40 de ellos eran hombres que mostraron mayor actividad de la enfermedad. Una revisión de 16 estudios de nefritis lúpica mostró que 14 de ellos fueron comparativos con el sexo femenino; 6 encontraron aumento de daño renal en masculinos, 9 no encontraron diferencia entre el sexo y un estudio reveló resultados contradictorios. Además, 4 estudios mostraron que los hombres tuvieron un resultado renal más severo.^{10,11} En Malasia se informó que los pacientes masculinos con lupus tienen más daño renal y cardiovascular severo.¹² Hace poco, en Korea, Hwang y su grupo¹³ compararon 53 pacientes masculinos con 150 mujeres con lupus. Encontraron trastornos renales con más frecuencia al principio de la enfermedad. La razón de momios mostró un predominio significativo de pacientes masculinos con manifestaciones renales (3.2; IC95% 1.6 a 6.5).

La razón por la que el lupus ocurre predominantemente en las mujeres¹⁴ es difícil de explicar. Posiblemente los genes relacionados con el

Cuadro 1. Características clínicas y serológicas de lupus en los pacientes masculinos

Paciente núm.	Edad	Fiebre	Renal	Artritis	Hematológico	Enfermedad mucocutánea	SNC	Inmunológico	Serositis	Resultado	Mex-Sledai
1	20	Sí	GN III-IV	No	Leucopenia Trombocitopenia	No	No	Anti-ADN C3↓ AAN+	No	ERT Trasplante	13
2	45	No	GN > 0.5 g/24 h	Sí	Leucopenia	No	No	Anti-ADN C3↓	No	ERT Diálisis	9
3	24	No	GN > 0.5 g/24 h	Sí	Leucopenia	Sí	No	Anti-ADN C3↓, AAN+	No	ERT Diálisis	11
4	32	Sí	GN III-IV	Sí	Leucopenia	No	No	Anti-ADN C3↓	No	Remisión	10
5	17	No	GN III-IV	No	Leucopenia	Eritema malar	No	Anti-ADN C3↓, AAN+	No	ERT Se perdió	11
6	15	Sí	GN III-IV	Sí	Trombocitopenia	No	No	Anti-ADN C3↓	No	Remisión	12
7	45	Sí	GN > 0.5 g/24 h	Sí	Trombocitopenia	Eritema malar Úlceras orales	No	Anti-ADN AAN+	No	Remisión	14
8	35	Sí	GN IV+V	Sí	No	No	No	Anti-ADN C3↓	Sí	Remisión	11
9	23	Sí	III	Sí	Leucopenia Trombocitopenia	Úlceras orales	No	Anti-ADN C3↓	No	Remisión	14
10	43	No	GN IV	Sí	Leucopenia Trombocitopenia	Eritema malar	No	Anti-ADN C3↓	No	ERT Trasplante	12
11	38	No	GN V	No	Leucopenia Trombocitopenia	No	No	Anti-ADN C3↓	No	Remisión	12
12	22	No	No	Sí	No	Eritema malar	CC	Anti-ADN	No	Remisión	12
13	20	Sí	No	Sí	Leucopenia	Úlceras orales	CC	Anti-ADN AAN+	Sí	Falleció Meningitis	16
14	45	Sí	No	Sí	Leucopenia	Úlceras orales Eritema malar	No	Anti-ADN AAN+	No	Remisión	6
15	17	No	No	Sí	No	Eritema malar	No	Anti-ADN C3↓, AAN+ ACL+	No	Remisión Trombosis arterial	4
16	52	No	No	Sí	Trombocitopenia Leucopenia	No	No	Anti-ADN AAN+	No	Se perdió	6

sexo y hormonas juegan un papel importante en la etiopatogenia. Por ejemplo, se observa exacerbación de lupus en las primeras semanas posparto y en asociación con anticonceptivos orales. Es bien conocida la asociación de lupus en hombres con el síndrome de Klinefelter (47, XXY).¹⁵ Por el contrario, los efectos de la ooforectomía indican que las hormonas sexuales influyen en la respuesta espontánea a ADN y en la intensidad de la enfermedad en modelos animales de lupus, particularmente los ratones híbridos de Nueva Zelanda (NZB/NZW F₁). La influencia principal parece ser el efecto protector de los andrógenos.¹⁶

Algunos reportes muestran diferencias en las características clínicas y resultados cuando se comparan hombres y mujeres con lupus. Histó-

ricamente, el lupus en hombres se ha asociado con mayor daño renal, neurológico, serositis y hematológico.¹⁷ Nosotros observamos que los pacientes masculinos tuvieron frecuentemente enfermedad renal (razón de momios 5.2) y fiebre, sin ninguna diferencia en el daño de órganos y sistemas en relación con el sexo femenino. La nefritis proliferativa clase III/IV con hipocomplementemia y anti-ADN elevados fueron muy frecuentes en los hombres con lupus. Un paciente resultó con clase V. De acuerdo con los nuevos criterios, la proteinuria > 0.5 g/24 h proporciona 4 puntos, el hallazgo histopatológico de biopsia renal clase II o V proporciona 8 puntos y una biopsia renal clase III o IV es suficiente para el diagnóstico de lupus (10 puntos). La biopsia renal clase III o IV y anti-DNA positivo no deja duda para establecer el diagnóstico de lupus. **Cuadro 2**

Cuadro 2. Características clínicas principales de los estudios comparativos de lupus en hombres y mujeres

Autor	Tipo de estudio	Población	% hombres/ totales	Características clínicas más frecuentes en hombres	Características clínicas más frecuentes en mujeres
Soto, et al.	Caso control no pareado	México (100%)	19.2%/187	Enfermedad renal, lesiones discoides, pericarditis, linfopenia, trombocitopenia, anti-Sm, anti-RNP, complemento bajo	Alopecia, exantema malar, fenómeno de Raynaud
Molina, et al.	Transversal multicéntrico	Colombia (49%), México (51%)	8.1% /1316	Enfermedad renal, trombosis vascular, anti-ADN doble cadena	Fenómeno de Raynaud
García, et al.	Cohorte	América Latina, caucásicos (41.8%), mestizos (44.2%), africanos/latinoamericanos (12.5%), otros (1.5%)	10.1%/1214	Enfermedad renal, anemia hemolítica, enfermedad cardiovascular, fiebre, pérdida de peso, anticuerpos anti-cardiolipina IgG, C3 bajo	Artritis, alopecia, fotosensibilidad
Aranow, et al.	Caso-control pareado	USA multiétnico. Caucaásicos, hispanos de Texas y Puerto Rico, afroamericanos	18%/36	Cerebritis, trombosis vascular, anticuerpos antifosfolipídicos	
Muñoz-Grajales, et al.	Transversal	Colombia, mestizos (87.5%), ascendencia africana (10%), caucásicos (2.5%)	23%/160	Mayor actividad de enfermedad	Alopecia, anti-Ro
Shaharir SS, et al.	Transversal	Malasia	14%/418	Mayor frecuencia de nefropatía lúpica, anticoagulante lúpico	Anti-Ro
Kwang, et al.	Análisis retrospectivo	Korea	53 hombres vs 150 mujeres	Mayor daño renal al principio de la enfermedad	

Nosotros también observamos mortalidad alta; la infección fue la causa más común, seguramente por inmunosupresión, aunque también están implicados la pobreza y el complemento bajo.

REFERENCIAS

- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725. doi. 10.1002/art.1780400928.
- Dorner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019; 393: 2344-58. doi. 10.1016/S0140-6736(19)30546-X.
- Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, et al. 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1400-1412. doi. 10.1002/art.40930.
- Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus: prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992; 19: 1551-58.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-69. doi. 10.1002/art.1780390303.
- Soto ME, Vallejo M, Guillen F, Simon JA, et al. Gender impact in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 713-721.
- Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine* 1996; 75: 124-30. doi. 10.1097/00005792-199605000-00002.
- García MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005; 14:938-46. doi. 10.1191/0961203305lu2245oa.
- Muñoz-Grajales C, Gonzalez LA, Alarcon GS, Acosta-Reyes J. Gender differences in disease activity and clinical features in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2016; 0: 1-7. doi. 10.1177/0961203316635286.
- Shaukat F, Russinova L, Seihanova B, Rakhmetova A. Lupus nephritis; updates to current knowledge. *J Nephropharmacol* 2019; 8: 1-4. doi. 10.15171/npj.2019.09.
- Resende AL, Titan SM, Barros RT, Woronik V. Worse renal outcome of lupus nephritis in male patients: a case-control study. *Lupus* 2011; 20: 561-567. doi. 10.1177/0961203310392422.
- Shaharir SS, Abdul-Kadir WD, Nordin F, Abu-Bakar F, et al. Systemic lupus erythematosus among male patients in Malaysia: how are we different from other geographic regions. *Lupus* 2019; 28 (1): 137-144. doi. 10.1177/0961203318812676.
- Hwang J, Lee J, Kyoung JA, Park EJ, et al. Clinical characteristics of male and female Korean patients with systemic lupus erythematosus: a comparative study. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 242-49. doi. 10.3904/kjim.2015.30.2.242.
- Lu L-J, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, et al. Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus* 2010; 19: 119-129. doi. 10.1177/0961203309350755.
- Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, et al. Klinefelter's Syndrome, 47, XXY, in male systemic lupus erythematosus supports a gene dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008;58:2511-2517. doi. 10.1002/art.23701.
- Talal N. Factores inmunológicos y virales en enfermedades autoinmunitarias. *Clin Med N Am* 1977; 61: 205-215.
- Urrestarazu A, Otatti G, Silvareño R, Garau M, et al. Lupus nephritis in males: clinical features, course, and prognostic factors for end-stage renal disease. *Kidney Int Rep* 2017; 2: 905-912. doi. 10.1016/j.ekir.2017.05.011.