

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA DE PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO TARDÍO.**

**Dr. URIEL PANQUEVA MARTINEZ
CODIGO: 598244**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
SERVICIO DE REUMATOLOGIA
Bogotá, Febrero 2010**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA DE PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO TARDÍO.**

**Dr. URIEL PANQUEVA MARTINEZ
CODIGO: 598244**

Trabajo de grado presentado para optar por el título de Reumatólogo.

**DIRIGIDO POR:
Dr. Antonio Iglesias Gamarra
Profesor Titular Universidad Nacional de Colombia**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
SERVICIO DE REUMATOLOGIA
Bogotá, Febrero 2010**

Dedicado a Vicky, mi eterna compañera de todas las lides, a mis hijos Sebastián, Santiago, Juan David y Julián Enrique por su tiempo y comprensión y a mis maestros Álvaro Sánchez, Antonio Iglesias, Federico Rondón y José Félix Restrepo quienes con su ejemplo fueron fuentes de inspiración.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	7
1. MATERIALES Y MÉTODOS:	7
1.1. Análisis estadístico	8
2. RESULTADOS:	8
2.1 Características sociodemográficas:	8
2.2 Manifestaciones clínicas:	8
2.3. Hallazgos de laboratorio:	9
2.4. Perfil inmunoserológicos:	9
2.5 Actividad de la enfermedad:	9
3. DISCUSION	10
4. CONCLUSIONES.....	14
5. BIBLIOGRAFIA	15

LISTA DE TABLAS

pág.

Tabla 1 Manifestaciones clínicas durante tres años de seguimiento.....	9
Tabla 1 Hallazgos de laboratorio.....	10
Tabla 3 Características clínicas comparativas de LES de inicio tardío.....	11
Tabla 2 Características serológicas comparativas en LES tardío.....	12

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es poco común después de los 50 años. Algunos estudios han reportado diferencias en las manifestaciones clínicas, de laboratorio, respuesta al tratamiento y pronóstico al compararlos con pacientes jóvenes. Otros informes no han encontrado ninguna diferencia.

Objetivo: Describir en una población latinoamericana las características clínicas y inmunoserológicas de los pacientes con LES de inicio tardío y compararlas con un grupo control de pacientes con LES de inicio temprano.

Métodos: En un estudio multicéntrico se evaluaron las características clínicas, paraclínicas e inmunoserológicas de 73 pacientes con LES de inicio tardío y se compararon con un grupo de 74 pacientes con LES de inicio temprano en un seguimiento a tres años.

Resultados: Comparados con los pacientes jóvenes los ancianos mostraron mayor frecuencia de compromiso pulmonar intersticial (15.06% vs 1.35%; p 0.06), leucopenia (50.68% vs 33.78%; p 0.05) y presencia de factor reumatoide (19.17% vs 6.75%; p 0.04). Las úlceras orales (10.95% vs 39.18%; p 0.0002), nefritis (16.43% vs 33.78%; p 0.02), anemia hemolítica (10.95% vs 27.02%; p 0.02), anti SM (19.17% vs 40.54%; p 0.08), anti RNP (13.69% vs 32.43%; p 0.01), C3 (17.8% vs 39.18%; p 0.007) y C4 bajo (20.54 vs 40.54%; p 0.01) se presentaron con menor frecuencia. No encontramos diferencias significativas en SLEDAI.

Conclusiones: En nuestros pacientes a pesar de tener menor compromiso renal y actividad de la enfermedad hay factores que podrían ensombrear su pronóstico como la presencia de compromiso pulmonar, el envejecimiento, mayor número de comorbilidades que impactaran negativamente su pronóstico.

Palabras claves: lupus eritematoso sistémico (LES), inicio tardío, población colombiana, características clínicas, características serológicas.

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune extraordinariamente compleja, crónica con compromiso multisistémico de etiología desconocida^{1,2}. Es más frecuente en mujeres jóvenes, se exacerba con el embarazo y declina después de la menopausia sugiriendo el papel de los estrógenos como factor precipitante^{3,4}.

El LES que se presenta después de los 50 años, se define como de inicio tardío y representa del 12 – 18 % de los pacientes con LES^{5,6,7}.

En LES de inicio tardío puede tener una presentación, compromiso de órgano y pronóstico diferente. La prevalencia de serositis, compromiso pulmonar, síndrome de Sjogren, factor reumatoide (FR), anti Ro y anti LA es más alta que en los pacientes jóvenes^{8,9,10,11,12}. Hallazgos que no han sido corroborados en todos los estudios^{13,14}.

Aunque se ha encontrado una menor actividad de la enfermedad en estos pacientes, el daño acumulado es mayor, por lo que la morbi- mortalidad es más alta que en los pacientes jóvenes^{9,15,16,17,18,19}.

1. MATERIALES Y MÉTODOS:

Se revisaron las historias clínicas con diagnóstico de LES que cumplieron los criterios de la American College of Rheumatology (ACR) entre el año 2002 y 2009 con seguimiento regular en 4 centros reumatológicos de Bogotá, Barranquilla y Medellín -Colombia.

Se recolectaron 74 pacientes mayores de 50 años y se eligió un control menor de 50 años y mayor de 18 años por cada caso de acuerdo a un muestreo aleatorio simple computarizado obtenido de la misma base de datos.

Se descartó un paciente en el grupo de LES de inicio tardío por falta de seguimiento. Se evaluaron 147 historias, 73 con LES de inicio tardío y 74 de inicio temprano.

Se obtuvieron los datos epidemiológicos de la enfermedad (edad, edad de inicio de los síntomas, tiempo de evolución y género). Las manifestaciones clínicas se dividieron por sistemas en síntomas generales, osteomusculares, mucocutáneos, hematológicos, neurológicos, pulmonares, cardíacos y otros. Se recolectaron los

resultados para clínicos de pruebas hematológicas, renales, hepáticas, así como estudios radiológicos pulmonares e inmunoserológicos. También se agruparon de acuerdo a los criterios de ACR y se evaluó la actividad de la enfermedad con Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).

1.1. Análisis estadístico: Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0. Se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para resumir las variables de tipo numérico; para las variables categóricas se describen tablas de frecuencias y porcentajes absolutos y válidos. Se realizaron tablas de contingencia para cruzar la información de los hallazgos clínicos encontrados en los casos y en los controles. Se realizó el cálculo de la razón de disparidad (OR) como medida de asociación, con intervalo de confianza del 95%. La asociación se evaluó por medio de la prueba ji al cuadrado o de la prueba exacta de Fisher cuando no se cumplían los supuestos para emplear la prueba ji al cuadrado asumiendo como diferencias estadísticamente significativas aquellas donde el valor de p fuera menor a 0.05. Se aplicó la corrección de continuidad o corrección de Yates al encontrarse frecuencias esperadas menores a 5, con el fin de prevenir la sobre estimación de la significación estadística.

2. RESULTADOS:

2.1 Características sociodemográficas: Encontramos una relación mujer/hombre de 9.5 en pacientes jóvenes y de 5 en los mayores, pero estas diferencias no alcanzaron hacer significativas (p 0.31).

La edad de inicio de los síntomas fue de 58 años en LES tardío y de 39 años en LES temprano, con un seguimiento promedio de 36 meses en ambos grupos, sin diferencias significativas en el tiempo de inicio de los síntomas.

2.2 Manifestaciones clínicas: En los pacientes ancianos predominan los síntomas articulares 55(77%), leucopenia 37(50.68%) y linfopenia 36(49%). En los jóvenes los síntomas articulares 53(71.62%), linfopenia 48(64.86%), fotosensibilidad 34(45.94%) y el eritema malar 34(45.94%) fueron los más frecuentes.

Comparados con los jóvenes los adultos mayores presentaron mayor compromiso pulmonar intersticial (15.06% vs 1.35 %; p 0.06). También se evidenció la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial (47.94% vs 31.08%; p 0.05) y hipotiroidismo (19.17 vs 2.7%; p 0.03). La fiebre (28.76% vs 62.16 %; p 0.0001), úlceras orales (10.95% vs 39.18%; p 0.0002) y nefritis (16.43% vs 33.78%; p 0.02) fueron significativamente las manifestaciones menos frecuentes en el grupo de LES tardío. Tabla 1.

2.3. Hallazgos de laboratorio: Comparativamente la leucopenia (50.68 vs 33.78%, p 0.05) fue más frecuente en el lupus de inicio tardío, mientras la anemia hemolítica (10.95% vs 27.02; p 0.02) y la proteinuria (26.02% vs 48.64%; p 0.07) fueron las de menor frecuencia. Tabla 2.

2.4. Perfil inmunoserológicos: Al comparar los dos grupos encontramos que la manifestación inmunoserológica mas frecuente en el adulto mayor fue la presencia de FR (19.17 vs 6.75% p 0.04), mientras que el anti SM (40.54 vs 19.17% p 0.08), anti RNP (32.43% vs 13.69% p 0.01), C3 (39.18 vs 17.8 % p 0.007) y C4 bajo (40.54 vs 20.54% p 0.01) se presentaron con menor frecuencia.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas durante tres años de seguimiento

Manifestación clínica	LES temprano		LES tardío		P
	N	%	N	%	
Fiebre	46	62.1	21	28.76	0,0001
Eritema malar	34	45.94	24	32.87	0,14
Lupus discoide	7	9.41	6	8.21	0,79
Fotosensibilidad	34	45.94	27	36.98	0,34
Ulceras orales	29	39.18	8	10.95	0,0002
Artritis	53	71.62	57	77	0,47
Pericarditis	18	24.32	12	16.43	0,23
Pleuritis	19	37	15	27	0,18
Neumonitis intersticial	1	1.35	11	15.06	0,006
Convulsiones	5	10.81	3	4.1	0,73
Neuropatía	5	6.75	4	5.47	0,71
Sicca	15	20.27	18	24.65	0,66

2.5 Actividad de la enfermedad: En pacientes jóvenes encontramos un SLEDAI de (16.33) y de (10.1) en los ancianos, pero no alcanzaron diferencias significativas.

Tabla2. Hallazgos de laboratorio.

Hallazgo de laboratorio	LES temprano		LES tardío		p
	N	%	n	%	
Anemia Hemolítica	20	27.02	8	10.95	0,02
Leucopenia	25	33.78	37	50.68	0,05
Linfopenia	48	64.86	36	49%	0,08
Trombocitopenia	12	16.21	12	16.43	0,66
Proteinuria	36	48.64	19	26.02	0,007
Falla renal	25	33.78	12	16.43	0,02
Factor reumatoide	5	6.75	14	19.17	0,04
Anti DNA positivo	10	13.15	13	17.80	0,005
Anti SM positivo	30	40.54%	14	19.17%	0,008
Anti RNP positivo	24	32,43	10	13.69	0,01
Anti RO positivo	25	3.78	28	38.35	0,68
Anti La positivo	10	13.51	8	10.95	0,82
C3 bajo	29	39.18	13	17.8	0,007
C4 bajo	30	40.54	15	20.54	0,01

3. DISCUSION

Encontramos una alta prevalencia de lupus en el género femenino, por lo que factores hormonales han sido asociados de forma importante dentro de su patogenia^{20,21}. En nuestro estudio encontramos una disminución clínicamente significativa de 5: 1 en la relación mujer: hombre en lupus tardío, hallazgo similares reportado por otros estudios y que se puede ser explicado por disminución de la carga estrogénica durante la menopausia^{11,22,14,23} pero estos hallazgos no han sido corroborados en otros estudios^{8,13,24}.

La mayoría de los síntomas de Lupus en el anciano son poco específicos²⁵. Síntomas de presentación como poliartralgias, pérdida de peso, fiebre linfadenopatías, anemia y leucopenia^{15,26,27,28} también son comunes en otras

enfermedades, lo que hace necesario un amplio diagnóstico diferencial. La artritis reumatoide, polimialgia reumática y neoplasias son patologías a descartar²⁹.

En nuestros pacientes encontramos una mayor frecuencia de compromiso intersticial pulmonar y leucopenia. Las úlceras orales, nefritis y anemia hemolítica fueron poco frecuentes con resultados similares a otros estudios^{9,12,19,30,23,31}, pero diferentes a los reportados en otros trabajos^{13,18,32}. Tabla 3.

Las características inmunoserológicas de nuestros pacientes con LES tardío mostraron una mayor frecuencia de FR y menor de Anti SM, Anti RNP y complemento bajo, hallazgos similares a los reportados en otros estudios^{9,17,18,19,23} y diferentes a otros reportes^{12,13,27}. Tabla 4.

Tabla 3. Características clínicas comparativas de LES de inicio tardío.

Autor	Pacientes n	Mayor prevalencia	Menor prevalencia
Boddaert y cols.	47	Artritis Fiebre Serositis	Rash malar Nefropatía Neurosiquiátrico
Lalani y col	161	Alopecia	Fiebre Síndrome nefrótico
Cervera y cols.	90	Síndrome Sjogren	Rash malar Fotosensibilidad Artritis
Jacobsen y cols.	103	Artritis Serositis Linfopenia	Miocarditis Miositis
Voulgari y cols.	90	Artritis Fotosensibilidad Rash malar	Manifestaciones CNS
Appenzeller y cols.	16	Raynaud Trombocitopenia Anemia hemolítica	Artritis Rash malar
Gaviria y cols.	21	Mialgias Neumonitis intersticial	Rash malar Fotosensibilidad Úlceras orales
Panqueva y cols.	73	Neumonitis intersticial Leucopenia	Úlceras orales Nefropatía Hemólisis

En Latinoamérica, el grupo de Gaviria en Colombia encontró resultados similares a los nuestros²³, mientras en Brasil el grupo de Appenzeller encuentra mayor frecuencia de fenómeno de Raynaud y menor de artritis y rash malar¹⁸. En una población europea, caucásica Padovan encuentra mayor compromiso de nervio periférico¹⁴. Tze Kwan Ho en China encuentra menor Rash malar y mayor frecuencia de FR⁸. En un estudio más reciente Lalani en Canadá, con población de gran predominio caucásica encontró menor frecuencia de rash malar y nefropatía¹⁹. Boddaert, en una revisión de una serie de 47 casos y de 714 en la literatura encuentra una mayor frecuencia de serositis y compromiso pulmonar⁹.

Esto muestra la importante diversidad en los hallazgos clínicos en los diferentes estudios. Esta variabilidad en los resultados puede estar relacionada con factores étnicos, socioeconómicos, rangos de edad utilizados, el número de pacientes reclutados, técnica de laboratorio usada, tiempo de seguimiento y metodología usada en cada uno de los estudios. No hay características clínica e inmunoserológicas homogéneas respaldadas en la evidencia actual.

Nosotros encontramos un SLEDAI de 10.1 en los ancianos y de 16.33, aunque no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, si son clínicamente importantes. Hay reportes con menor actividad de la enfermedad^{17,18,31}, mientras otros trabajos no han evidenciado diferencias significativas^{14,19}.

Tabla 4. Características serológicas comparativas en LES tardío

Autor	Pacientes n	DNA (%)	Ro (%)	La (%)	Sm	RNP	aCL
Boddaert y cols	47	81	22	14	14	16	40
Lalani y cols	161	79	27.8	10.6	10.5	13.8	55.2
Cervera y cols	90	77	16	6	5	5	13
Font y cols	40	33	10	5	13	-	25
Voulgari y cols	90	43	31	5	-	-	-
Gaviria y cols	21	47	69	33	25	59	45
Appenzeller y cols.	16	50	6.3	6.3	12.5	-	25
Panqueva y cols	73	16.43	38.35	10.95	19.17	13.69	18

Nosotros reportamos una mayor frecuencia de comorbilidades como hipertensión arterial, la presencia de compromiso pulmonar, los cambios asociados al envejecimiento que se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad, a pesar de encontrar un SLEDAI menor en los pacientes con lupus tardío

Nuestro estudio tiene debilidades por ser retrospectivo, de tener un tiempo de seguimiento de tres años que nos impide evaluar en forma certera el impacto a largo plazo sobre la mortalidad de estos pacientes, pero al contar con un grupo significativo de pacientes, tener un grupo control y ser multicéntrico nos permite sacar conclusiones validas en una población de alto mestizaje como la nuestra y podrían ser extrapoladas para otros países latinoamericanos con características étnicas y socioeconómicas similares. Adicionalmente dadas las condiciones de este estudio no podríamos descartar otras posibles variables las cuales pudieran actuar como factores de confusión y llevarnos a interpretaciones erróneas acerca de los desenlaces; se sugiere la realización de estudios de tipo prospectivo, con análisis multivariados los cuales puedan controlar dichos factores de confusión.

4. CONCLUSIONES

Podemos decir que nuestros pacientes a pesar de tener menor compromiso renal y actividad de la enfermedad hay factores que podrían ensombrecer su pronóstico como la presencia de compromiso pulmonar, el envejecimiento, mayor numero de comorbilidades que impactaran negativamente su pronóstico.

5. BIBLIOGRAFIA

¹ Boumpas DT, Austin HA III, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 940 – 950.

² Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA III, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 42–53.

³ Lahita RG. Emerging concepts for sexual predilection in the disease systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 ; 22;876:64-9.

⁴ Lahita RG. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000 Nov;26:951-68.

⁵ Baker SB, Rovira JR, Campion EW, Mills JA. Late onset systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1979; 66:727–732.

⁶ Wilson, A., Hamilton, M.E., Spyker, Brunner CM, o'Brien WM, Davis JS, et al. Age influences the clinical and serologic expression of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981,; 24:1230-1235.

⁷ 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; 72:113–124.

⁸ Ho CT, Mok CC, Lau CS, Wong RW. Late onset systemic lupus erythematosus in Southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:437-40.

⁹ 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; 83:348-59.

¹⁰ 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; 68:440-4.

-
- 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 ;72:113-24.
- ¹² 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;50:702-5.
- ¹³ 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;11:722-9.
- ¹⁴ 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 ;27:735-41.
- ¹⁵ Maddison P, Farewell V, Isenberg D, Aranow C, Bae SC, Barr S, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002 ; 29:913-7.
- ¹⁶ 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 ;(4):218-24.
- ¹⁷ Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. Clinical features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1580-7.
- ¹⁸ Appenzeller S, Pereira DA, Costallat LT. Greater accrual damage in late-onset systemic lupus erythematosus: a long-term follow-up study. *Lupus*. 2008 ;17:1023-8.
- ¹⁹ 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 ;37:38-44.
- ²⁰ Szyper-Kravitz M, Zandman-Goddard G, Lahita RG, Shoenfeld Y. The neuroendocrine-immune interactions in systemic lupus erythematosus: a basis for understanding disease pathogenesis and complexity. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31:161-75.
- ²¹ Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31:19-27.

-
- ²² Koh ET, Boey ME. Late onset lupus: a clinical immunological study in predominantly chinese population. *J Rheumatol* 1994; 21: 1463-1467.
- ²³ Gaviria LM, Rodelo JR, Uribe O, Vásquez G, Ramírez LA. Características clínicas y serológicas de los pacientes con LES de inicio tardío en una población colombiana. *Rev Col Reumatol* 2007; 14: 23-31.
- ²⁴ Mok CC, Lau CS, Chan TM, Wong RW. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 188 – 196.
- ²⁵ Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging*. 2007;24(9):701-15.
- ²⁶ Beyan E, Uzuner A, Beyan C. An uncommon cause of fever in the elderly: late-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2003 ;22:481-3.
- ²⁷ Catoggio LJ, Skinner RP, Smith G, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serological characteristics. *J Rheumatol* 1984;11:175–81.
- ²⁸ Ramos-Casals M, Garcia-Carraso M, Brito MP, López-Soto A, Font J. munity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus* 2003;12:341–55.
- ²⁹ Rovenský J, Tuchynová A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev*. 2008 ;7(3):235-9.
- ³⁰ Catoggio L, Skinner R, Smith G, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serological characteris. *J Rheumatol* 1984; 11: 175-81.
- ³¹ 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.
- ³² Pu SJ, Luo SF, Wu YJ, Cheng HS, Ho HH. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus*. 2000; 9:96-100.