

PÔVODNÁ PRÁCA

KLINICKOIMUNOLOGICKÉ ZNAKY U PACIENTOV SO SLE V STARŠOM VEKU VO VZŤAHU K PRÍTOMNOSTI ANTIKARDIOLIPÍNOVÝCH PROTILÁTK

A. JEDRYKA-GÓRAL, H. CHWALINSKA-SADOWSKA, E. BIERNAT-KALUZA, B. WOJCIECHOWSKA¹

CLINICO-IMMUNOLOGICAL FEATURES IN ELDERLY SLE PATIENTS IN RELATION TO THE PRESENCE OF ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES

Department of Connective Tissue Diseases, Institute of Rheumatology, Warsaw, Poland

Vedúci:

¹Department of Microbiology and Serology, Institute of Rheumatology, Warsaw, Poland

Vedúci:

Súhrn

Systémový lupus erythematosus (SLE) sa vyskytuje vo všetkých vekových skupinách pacientov, no u starších osôb má obvykle miernejší klinický priebeh. Prítomnosť antikardiolipínových protilátok (aCl) v sérach pacientov zvyšuje riziko trombovaskulárnych príhod a môže byť príčinou závažných orgánových komplikácií.

Cieľom štúdie bolo porovnať klinickoimunologické znaky pacientov so SLE a prítomnosťou aCl, s nástupom ochorenia pred a po 50. roku života.

Sledovalo sa 100 pacientov, z toho 5 mužov. Všetci pacienti spĺňali najmenej 4 klasifikačné kritériá ARA pre SLE. Pacienti boli vo veku 17—66 rokov, s priemerným vekom 44 rokov a priemerným trvaním ochorenia 74 mesiacov. Všetky séra pacientov sa vyšetrili na prítomnosť antikardiolipínových protilátok pomocou metódy ELISA.

aCl sa zistili v sérach 33 pacientov: u 5 pacientov s nástupom ochorenia po 50. roku a u 28 pacientov s nástupom SLE pred 50. rokom. U starších pacientov išlo výlučne o ženy, v mladšej vekovej skupine boli 2 muži. Ochorenia trvalo oveľa dlhšie v mladšej skupine — 48 mesiacov oproti 23 mesiacom. Antifosfolipidový syndróm sa častejšie diagnostikoval v mladšej skupine a tento rozdiel bol štatisticky významný. Komparatívna analýza klinických znakov v oboch vekových skupinách ukázala, že u pacientov so SLE v staršom veku sa častejšie diagnostikovala v období nástupu ochorenia len pneumopatia, kým v mladšej skupine sa zistilo v priebehu rozvoja

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) occurs at all ages in patients, but in the elderly it usually has a milder clinical course. The presence of anticardiolipin antibodies (aCl) in patients sera increases the risk of thrombovascular events and might be a reason for severe organ complications.

The aim of the study was to compare the clinico-immunological features of SLE patients with aCl with disease onset both before and after 50 years.

100 patients (including 5 males), aged from 17 to 66 years (mean 44 years), with a mean disease duration of 74 months were studied. All of them fulfilled at least 4 ARA classification criteria for SLE. All the patients sera was searched for the presence of anticardiolipin antibodies by the ELISA method.

Overall, aCl was present in the sera of 33 patients: in 5 patients with the onset of the disease occurring after 50 years and in 28 patients with SLE occurring before 50 years. The older group consisted of only females but in the younger group there were 2 males. The duration of the disease was much longer in the younger group — 48 against 23 months. Antiphospholipid syndrome was more frequently diagnosed in the younger group and this difference was statistically significant. A comparative analysis of clinical features in both age groups showed that in elderly SLE patients only pneumopathy was diagnosed more frequently at disease onset whereas in the younger patients CNS in-

ochorenia postihnutie CNS a vaskulitída kože. Trombocytopénia bola v mladšej skupine na hranici významnosti. Porovnanie ďalších hemato-imunologických porúch u starších a mladších pacientov so SLE neukázalo žiadne významné rozdiely. U mladších pacientov so SLE sa zistila častejšie pozitívita na antikardiolipínové protilátky a v tejto skupine sa častejšie diagnostikoval antifosfolipidový syndróm. Možno zhrnúť, že výsledky predložené v štúdiu naznačujú, že prítomnosť aCl neznamená zhoršenie prognózy pre pacientov so SLE v staršom veku.

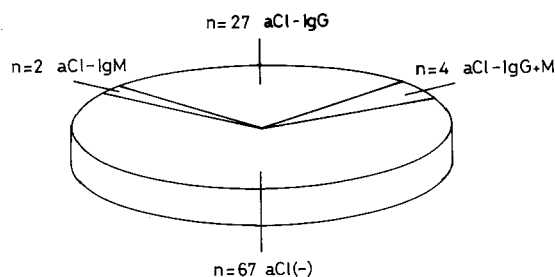
Kľúčové slová: SLE, aCl, antikardiolipínové protilátky, vek.

Systémový lupus erythematosus sa vyskytuje vo všetkých vekových skupinách pacientov, no u starších osôb má obvykle miernejší klinický priebeh a podľa mnohých autorov menej často postihuje životne dôležité orgány, napríklad obličky a centrálny nervový systém. Hlavnými klinickými znakmi pacientov so SLE po 50. roku života sú pneumónia, pleuritída a fotosenzitivita (4, 6, 7, 9). Naopak, cievne trombotické príhody s ťažkými orgánovými komplikáciami charakteristické pre prítomnosť aCl môžu postihnúť väčšinou pacientov v staršom veku v dôsledku aterosklerotických zmien v ich cievnych stenách (1, 2, 5).

Cieľom štúdie bolo porovnať klinickoimunologické znaky u pacientov so SLE a výskytom aCl, s nástupom ochorenia pred a po 50. roku života.

PACIENTI A METÓDY

Sledovali sme 100 pacientov (95 žien a 5 mužov) vo veku 17 až 77 rokov, s priemerným vekom 43,9 roka a priemerným trvaním ochorenia 74,3 mesiaca. Všetci pacienti spĺňali najmenej 4 ARA kritériá pre SLE (11). U všetkých pacientov sa urobilo dôkladné klinické vyšetrenie a laboratórne testy potvrdzujúce diagnózu SLE. Osobitná pozornosť sa venovala znakom antifosfolipidového syndrómu (APS). Uskutočnili sa nasledovné sérotesty: IgG-aCl a IgM aCl metódou ELISA, ktorú opísal Gharavi a modifikoval Khamasth, pričom za pozitívne sa považovali hodnoty nad priemerom pre zdravé kon-



Obr. 1. Prevalencia aCl u 100 pacientov so SLE.
Fig. 1. Prevalence of aCl in 100 SLE patients.

volvement and skin vasculitis occurred during the evolution of the disease. Thrombocytopenia was on the borderline of significance in the younger group. A comparison of other hemato-immunological disorders in both groups of SLE patients did not show any significant differences. The younger group of SLE patients were more often positive for anticardiolipin antibodies and in this group antiphospholipid syndrome was more frequently diagnosed. To summarize, the results presented in this study indicated that the presence of aCl does not deteriorate the prognosis in SLE patients.

Key words: SLE, aCl, anticardiolipin antibodies, age.

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) occurs at all ages in patients, but in the elderly it usually has a milder clinical course and, according to many contributors, involvement with life-threatening organs, i.e. the kidneys and the central nervous system, is less frequent. Pneumonia, pleuritis and photosensitivity are the main clinical features in SLE patients over 50 years (4, 6, 7, 9). On the other hand, apparently, vascular thrombotic events with severe organ complications characteristic for the presence of SLE might affect mostly older patients due to atherosclerotic changes in their vascular walls. (1, 2, 5).

This study was undertaken in order to compare the clinico-immunological features in SLE patients with aCl and disease onset before and after 50 years.

PATIENTS AND METHODS

100 patients (F:M ratio 95:5), age 17 to 77 years (mean 43.9), with mean disease duration of 74.3 months were studied. All patients fulfilled at least 4 ARA criteria for SLE (11). A thorough clinical examination and laboratory tests confirming SLE diagnosis were performed on all patients. Special attention was paid to the features of the antiphospholipid syndrome (APS). The following serological tests were done: IgG-aCl and IgM-aCl by the ELISA method according to Gharavi with Khamasthas modifications with values above the mean for healthy controls plus 4 SDs considered as positive (12), ANA and anti-dsDNA by immunofluorescence method, anti-RNP and anti-Sm by the ELISA method, anti-SSA and anti-SSB by the ELISA and immunoblot method, IgM-RF by Waaler-Rose test and latex RF test, cryoglobulins according to Bronet method (3), complement activity by 50 % hemodialysis method, lues tests including VDRL, USR and FTA-ABS.

Statistical analysis was performed using Fisher exact and t-Student tests.

RESULTS

Anticardiolipin antibodies (aCl) were present in the sera of 43 SLE patients overall (Fig. 1) — aCl-IgG in 27, aCl-

Tab. 1. Celková charakteristika 33 aCl (+) pacientov so SLE v skupinách podľa začiatku ochorenia.

Tab. 1. General characteristics of 33 SLE patients (+) in groups according to disease onset.

Skupina Group	Počet pacientov Number of patients	Pohl. Ž:M Sex F:M	Priemer. vek pri diagnost. x age at diagnosis	Priemer. vek pri vyšetr. x age at examination	Trvanie ochorenia Disease duration			(m) (m)
					od from	do to	x x	SE medián median
začiatok SLE SLE onset								
≤50 years	28	26:2	30,5±12,1	34,3±11,8	2 300	47,9	14,5	20,0
začiatok SLE SLE onset								
> 50 years	5	5:0	59,8±9,9	61,4±10,0	3 48	23,6	7,8	22,0
p		NS	<0,05	<0,05			NNS	

tróné osoby plus 4 štandardné odchyľky (12), testy na ANA a anti-dsDNA imunofluorescenčnou metódou, anti-RNP a anti-Sm metódou ELISA, anti-SSA a anti-SSB metódou ELISA a imunoblotom, IgM-RF pomocou Waalerovho—Roseho testu a latexového RF-testu, kryoglobulíny podľa Bronetovej metódy (3), aktivita komplementu metódou 50 % hemodialýzy, testy na lues vrátane VDRL, USR a FTA-ABS.

Štatistická analýza sa robila s použitím Fisherovho exaktného testu a Studentovho t-testu.

VÝSLEDKY

Antikardiolipínové protilátky (aCl) sa nachádzali v sérach 33 pacientov so SLE (obr. 1.) — aCl-IgG u 27, aCl-IgM u 2, aCl-IgG+M u 4 pacientov. Podľa veku pri nástupe ochorenia pacienti s aCl(+) boli rozdelení do dvoch skupín: 28 pacientov s nástupom SLE pred 50. rokom života a 5 pacientov s nástupom po 50. roku. Charakteristika pacientov oboch skupín, s rozdelením podľa pohlavia, priemerného veku pri diagnostikovaní SLE, priemerného veku pri vyšetrení a priemerného trvania ochorenia je v tabuľke 1.

V skupine s nástupom SLE pred 50. rokom bolo 26 žien a 2 muži, v skupine s nástupom SLE po 50. roku života bolo 5 žien. V oboch skupinách bol vek pacientov pri diagnostikovaní SLE i vek pri vyšetrení štatisticky významný ($p < 0,05$) — 30,5 oproti 59,8 a 34,3 oproti 61,4. Nezistili sa rozdiely v priemernom trvaní ochorenia vyjadrené pomocou priemeru, strednej chyby priemeru a mediánu.

Diagnóza antifosfolipidového syndrómu (APS) podľa Harrisových kritérií (8) sa určila u 19 z 28 pacientov v mladšej vekovej skupine, no len u 1 pacienta v staršej vekovej skupine. Výsledky sú v tabuľke 2. Rozdiel v prevalencii APS v týchto dvoch skupinách bol štatisticky významný ($p < 0,05$). Komparatívna analýza klinických znakov SLE pri nástupe ochorenia a v období medzi diagnostikovaním a vy-

Tab. 2. Diagnóza APS u 33 aCl(+) pacientov so SLE v skupinách podľa začiatku ochorenia.

Tab. 2. APS diagnosis in 33 SLE patients aCl(+) in groups according to disease onset.

Skupina Group	n	Diagnóza APS APS diagnosis	
		Počet pacientov Number of patients	% pacientov % of patients
začiatok SLE SLE onset			
≤50 years	28	19	68
začiatok SLE SLE onset			
>50 years	5	1	20
p		<0,05	

IgM in 2, and aCl-IgG+M in 4. According to the age of the disease onset aCl (+) patients were divided into 2 groups: 28 patients with SLE onset before 50 years and 5 patients after 50 years. The general characteristic of the patients in both groups with sex distribution, mean age at SLE diagnosis, mean age at examination and mean time of disease duration is presented in Table 1.

The group with SLE onset 50 years consisted of 26 females and 2 males but the group with SLE onset 50 years consisted of 5 females. In both groups the age of the patients at the time of SLE diagnosis as well as the time of examination was statistically significant ($p < 0.05$) and were 30.5 vs 59.8 and 34.3 vs 61.4 respectively. The mean time of disease duration expressed by mean, mean standard error and median did not differ.

The diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS) according to Harris criteria (8) was established in 19/21 pa-

Tab. 3. Porovnanie klinických znakov u 33 aCl(+) pacientov so SLE v skupinách podľa začiatku ochorenia.
Tab. 3. Comparison of clinical features in 33 LE patients aCl(+) in groups according to disease onset.

Znaky Features	Pri začiatku SLE At onset				V priebehu rozvoja SLE At evolution			
	Vek pri začiatku ochorenia Age at SLE onset							
	≤50 y n	n=28 %	>50 y n	n=5 %	≤50 y n	n=28 %	>50 y n	n=5 %
Motýľovitý exantém Butterfly rash	11	39	0		19	68	1	20
Diskoidný lupus Discoid lupus	1	4	0		2	7	1	20
Ulcer v ústach Mouth ulcers	3	10	0		9	32	1	20
Fotosenzitivita Photosensitivity	13	46	2	40	14	50	2	40
Artritída Arthritis	23	82	4	80	27	96	5	100
Sérozitída Serositis	4	14	0		12	43	3	60
Nefritída Nephritis	3	10	1	20	8	29	3	60
Migréna Migraine	1	4	0		12	43	0	
Iné symptómy CNS Other CNS symptoms	6	21	0		19	68**	0	
Poškodenie chlopni srdca Heart valves injury	3	10	1	20	5	18	2	40
Pneumopatia Pneumopathy	0		1*	20	5	18	1	20
Myalgia Myalgia	1	4	1	20	2	7	1	20
Livedo reticularis 15	18	0		12	43	0		
Kožná vaskulitída Skin vasculitis 10	36	0		18	64*	0		
Alopécia Alopecia	4	14	1	20	15	54	3	60
Raynaudov fenomén Raynaud phenomenon	4	14	0		9	32	1	20
Horúčka Fever	15	54	3	60	23	82	5	100
Trombóza Thrombosis	7	25	1	20	12	43	1	20

* p<0,05

** p<0,005

šetrením v oboch skupinách je v tabuľke 3. Pri nástupe SLE sa zistila signifikantne častejšie v staršej vekovej skupine iba pneumopatia (0 % oproti 20 %, p<0,05), ale pri ďalšom priebehu SLE, menej často — neurologické znaky (0 % oproti 68 %, p<0,005) a kožná vaskulitída (0 % oproti 64 %, p<0,05). Prevalencia ďalších klinických znakov bola v oboch skupinách podobná.

Pretože sme nemali u všetkých sledovaných pacientov k dispozícii laboratorné výsledky zistené pri nástupe ochorenia, v tabuľke 4 uvádzame len laboratorné údaje získané

tients in the younger group but only in 1 patient in the older group. The results are shown in Table II. The difference between the prevalence of APS in both groups was statistically significant (p<0.05). A comparative analysis of the clinical features of SLE at disease onset and at the time from diagnosis to examination in both groups is given in Table III. At SLE onset only pneumopathy was presented significantly more often than in the older group (0 % vs 20 %, p<0.05) but in the further course of SLE, less often — neurological features (0 % vs 68 %, p<0.005) and skin vasculitis

Tab. 4. Hematoimunologické parametre u 33 aCl(+) pacientov so SLE v skupinách podľa začiatku ochorenia.
Tab. 4. Hemato-immunological parameters in 33 SLE patients aCl(+) in groups according to disease onset.

Parameter	V priebehu rozvoja SLE At evolution			
	Vek pri začiatku ochorenia Age of SLE onset			
	≤50 y počet number	n=28 pac. % pac. pts % pts	>50 y počet number	n=5 pac. % pac. pts % pts
Hemolytická anémia Hemolytic anemia	4	14	0	
Trombocytopénia Thrombocytopenia	14	50*	0	
Leukopénia Leukopenia	20	71	4	80
Lymfopénia Lymphopenia	20	71	2	40
ANA	24	86	5	100
anti dsDNA	8	29	1	20
anti RNP	5/25	20	0	
anti Sm	2/25	8	0	
anti SSA	8/18	44	1/3	33
anti BBS	2/16	13	0	
IgM-RF	6	21	1	20
BFP-VDRL	16	57	5	100
aCl-IgG	26	93	5	100
aCl-IgM	4	14	2	40
Kryoglobulíny Cryoglobulins	9/27	33	0	
znižený CH ₅₀	17	61	2/3	67

*p=0,05

v čase vyšetrenia. Prevalencia trombocytopénie bola vyššia u mladších pacientov a výsledky boli na hranici významnosti (50 % oproti 0 %, p=0,05). Medzi ďalšími hematologickými a imunologickými odchýlkami pozorovanými v oboch skupinách neboli významné rozdiely.

DISKUSIA

Podľa našich vedomostí nebol dosiaľ opísaný v literatúre problém lupusu v staršom veku vo vzťahu k prítomnosti antifosfolipidových protilátok. Údaje Manoussakisa a spol. ukázali vysokú incidenciu autoprotilátok, vrátane aCl (52 %) u zdravých starších osôb (10).

V našej štúdií spomedzi 100 pacientov s diagnózou SLE sa aCl nachádzali v sére 33 pacientov — u 5 pacientov (15 %) s nástupom ochorenia po 50. roku veku a 28 pacientov (85 %) s nástupom ochorenia pred 50. rokom. Nezistili sa významné rozdiely v pomere žien a mužov, ani v dĺžke ochorenia v týchto dvoch skupinách pacientov.

Podľa Harrisových kritérií (73%) sa diagnóza APS štatisticky častejšie zistila v mladšej vekovej skupine ako

(0 % vs 64 %, p<0.05). Other clinical features were observed in both groups with similar prevalence.

Laboratory data at disease onset was not available in all the studied patients, therefore Table IV only presents laboratory data at the time of examination. The prevalence of thrombocytopenia was higher in the younger group and the results were on the borderline of significance (50 % vs 0 %, p=0.05). Other hematological and immunological abnormalities observed in both groups did not differ significantly.

DISCUSSION

To our knowledge, the problem of lupus in the elderly in relation to the presence of antiphospholipid antibodies has not so far been discussed in the literature. Available data given by Manoussakis et al., showed a higher incidence of autoantibodies, including aCl (52 %) in the healthy elderly (10).

In this study, among a hns with SLE diagnosis aCl was present in the sera of 33 patients — in 5 patients (15 %) with disease onset after 50 years and 28 patients (85 %)

v staršej vekovej skupine (68 % oproti 20 %). Klinické a hemato-imunologické znaky pri nástupe SLE boli v oboch skupinách podobné. Tieto výsledky však treba interpretovať opatrne vzhľadom na rozdiely v početnosti pacientov v týchto dvoch skupinách. Len v 1 prípade (u pacienta s nástupom SLE po 50. roku) sa zistila pneumopatia vo forme rekurentnej intersticiálnej pneumónie. Tento znak nie je charakteristický pre prítomnosť aCl a možno ho hodnotiť pravdepodobne skôr ako typický znak SLE u starších osôb.

Je zaujímavé, že v ďalšom priebehu SLE neurologické poruchy (TIA, porážka, postihnutie lebky, nervové postihnutie, migréna), kožné zmeny (vyrážka, erytém) a trombocytopenia sa vyskytovali častejšie v mladšej skupine. Tieto pozorovania sa zdajú logickým dôsledkom vyššej prevalencie aCl a diagnózy APS u mladších pacientov.

Záverom možno zhrnúť, že výsledky predložené v tejto štúdiu naznačujú, že prítomnosť aCl neznamena zhoršenie prognózy pre pacientov so SLE v staršom veku.

with disease onset before 50 years. The sex ratio between women and men as well as the length of disease duration did not significantly differ in either patient group.

According to Harriss criteria (73 %) a diagnosis of APS was made statistically more frequently in the younger rather than the older age group (68 % vs 20 %). Clinical and hemato-immunological features at the onset of SLE in both groups were similar. However, the results should be interpreted cautiously because of the difference between the number of patients in each group. Only pneumopathy in the form of recurrent interstitial pneumonia was observed in one patient with SLE onset after 50 years. This feature is not characteristic for the presence of aCl and might more likely be assessed as a typical sign of SLE in the elderly.

Interestingly, in the further course of SLE neurological disturbances (TIA, stroke, cranial, nervous, involvement, migraine), skin changes (rash, erythema) and thrombocytopenia were present more often in the younger group. These observations seem to be a logical consequence of the higher prevalence of aCl and APS diagnosis in the younger patients.

To summarise, the results presented in this study indicate that the presence of aCl does not deteriorate the prognosis in elder SLE patients.

LITERATÚRA

- Alarcón-Segovia, D., Deleze, M., Oria, C.V., Sanchez-Guerrero, J., Gomez-Pacheco, L., Cabiedes, J., Fernandez, L., Ponce de Leon, S.: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Medicine*, 68, 1989, s. 353—365.
- Asherson, R.A., Cervera, R.: „Primary“, „secondary“ and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 3, 1994, s. 293—298.
- Bronet, J.C., Clauvel, J.P., Danon, F., Klein, M., Seligman, M.: Biological and chemical significance of crioglobulins: a report of 86 cases. *Amer J Med*, 57, 1974, s. 775—778.
- Cataggio, L.J., Skinner, R.P., Smith, G., Maddison, P.J.: Systemic lupus erythematosus in the elderly: Clinical and serological characteristics. *J Rheumatol* 11, 1984, s. 175—179.
- Cronin, M.E., Biswas, R.M., Straeton, C., Fleisher, T.A., Klippel, J.H.: IgG and IgM anticardiolipin antibodies in patients with lupus with anticardiolipin antibody associated clinical syndromes. *J Rheumatol*, 15, 1988, s. 795—798.
- Domenech, I., Aydintung, O., Cervera, R., Khamashta, M., Jedryka-Góral, A., Vianna, J.L., Hughes, G.R.V.: Systemic lupus erythematosus in 50 year olds. *Postgraduat Med J*, 68, 1992, s. 440—444.
- Giunta, A., Picillo, U., Maione, S., Migliaresi, S., Valentini, G., Arnesse, M., Losardo, L., Marone, G., Tirri, G., Condorelli, M.: Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: echocardiographic, echo-doppler observations and immunological investigation. *Acta Cardiol*, 2, 1993, s. 183—197.

8. Harris, E.N., Baguley, E., Asherson, R.A., Hughes, G.R.V.: Clinical and serological features of the Lanti-phospholipid syndrome“ (APS). *Brit J Rheumatol*, 26, 1987, s. 19.

9. Maldykowa, H., Abgarowicz, T., Dratwianka, B., Jedryka-Góral, A., Zajaczek-Grabowska, A.: Toczen rumieniowaty układowy u chorych po 50 roku zycia: Objawy kliniczne i immunologiczne. *Reumatologia*, 23, 1985, s. 126—130.

10. Manoussakis, M., Tzioufas, A., Silis, M.P., Pange, P.J.E., Goudevenous, J., Moutsopoulos, H.M.: High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol*, 69, 1987, s. 557—565.

11. Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F., Masi, J.F., Neshane, D.J., Rothfeld, N.F., Schaller, J.G., Talal, N., Winchester, R.J.: Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum*, 25, 1982, s. 1271—1277.

12. Wojciechowska, B.: Oznaczenie stezenia przeciwciał antykardiolipinowych w surowicy krwi metoda ELISA. S. 129—136. In: Lufta, S. (Ed.): *Metody diagnostyki erologicznej w reumatologii*. Warszawa, Publisher PWN 1996.

Do redakcie došlo 30.12.1996.

Adresa autora: Dr. Anna Jedryka-Góral, Department of Connective Tissue Diseases, Institute of Rheumatology, Spartanska 1, 02-637 Warsaw, Poland.