

UDK 616.12-008.331.1-085.06
616.61-002.52
COBISS.SR-ID 262945036

ISSN 0350-2899. - Vol. 43, br. 1 (2018), str. 26-30.

LUPUS IN FABULA: HIPERTENZIJA MLAĐEG MUŠKARCA I SISTEMSKI LUPUS ERITEMATOZUS

LUPUS IN FABULA: HYPERTENSION OF A YOUNGER MAN AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Aleksandra Caričić, Aleksandra Huljić, Bojan Pavković, Bojan Prokić, Milica Kuljanin, Marija Zarić

DOM ZDRAVLJA „DR SIMO MILOŠEVIĆ“ ČUKARICA, POŽEŠKA 82, BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: Sistemski lupus eritematozus (SLE) je hronično autoimuno oboljenje od kojeg dominantno obolevaju žene u reproduktivnom periodu (na 9 obolelih žena oboli 1 muškarac). Iako SLE može zahvatiti bilo koji organ, imunskim kompleksima posredovani glomerulonefritis dovodi do naglog pogoršanja bolesti. Podaci iz literature ukazuju na ulogu hronične inflamacije u patogenezi arterijske hipertenzije (HTA) u pacijenata sa SLE. Ovaj rad prikazuje slučaj mlađeg muškarca sa novodijagnostikovanom HTA, iza koje se krije lupus nefritis. Podaci su dobijeni retrospektivno, analizom zdravstvenog kartona pacijenta. Pacijent životne dobi 40 godina, sa dvogodišnjom istorijom neredovnog i neuspešnog lečenja HTA ACE-inhibitorom, javio se izabranom lekaru zbog čestih glavobolja i povišenih vrednosti arterijskog krvnog pritiska (TA) pri samomerenju. U fizikalnom nalazu, auskultatorno ubrzana srčana akcija, TA 170/100 mmHg, EKG registruje sinusnu tahikardiju (SF oko 100/min), ostali nalaz uredan. Iz anamnestičkih podataka saznaje se da je rekreativni sportista, nepušač, kao i da ne postoji pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti. Laboratorijski nalaz krvi i urina bez značajnih odstupanja. U terapiju uveden beta blokator i tiazidni diuretik. Nakon mesec dana dolazi do pojave otoka potoklenica uz izrazito povišene vrednosti TA (do 200/110 mmHg) i makulopapuloznu ospu. Pacijent upućen internisti, a potom i hospitalizovan na odeljenju alergologije. Tokom hospitalizacije učinjena je dopunska dijagnostika. U laboratorijskim nalazima registruje se naglo pogoršanje bubrežne funkcije i anemija (kreatinin 144 mmol/L, urea 15,8 mmol/L, proteinurija 9,4 g/dan, hemoglobin 106 g/L), a imunološke analize ukazuju na pozitivnost SLE specifičnih antitela (ANA 1:160; anti-dsDNA 1:320). Pacijent biva preveden na odeljenje nefrologije gde je lečenje započeto bolusima metilprednizolona (3x500mg). Pod kontrolom ultrazvuka učinjena je biopsija bubrega, a patohistološki nalaz pokazao je lupus nefritis klase IV-G (A/C), indeksa aktivnosti 17 i indeksa hroničnosti 4, od ukupno osam analiziranih glomerula jedan je globalno sklerotisan i u 3 glomerula su nađeni polumeseći. Započeta je terapija bolusima ciklofosfamida, otpušten je kući u dobrom opštem stanju uz ordiniranu kortikosteroidnu i antihipertenzivnu terapiju – ACE inhibitor, antagonist Ca-kanala, diuretik Henleove petlje i beta blokator. Razumevanje patofiziologije nastanka HTA u ovoj hroničnoj autoimunoj bolesti ima veliki klinički značaj za pacijente obolele od SLE, kod kojih glavni uzrok mortaliteta i dalje predstavljaju kardiovaskularne bolesti.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, lupus nefritis, nefrotski sindrom, sekundarna anemija.

Summary: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that predominantly affects women during the reproductive period (the ratio of female to male is 9 to 1). Although SLE can affect any organ, glomerulonephritis mediated by immune complexes lead to a sudden deterioration of the disease. The literature data indicate the role of chronic inflammation in the pathogenesis of arterial hypertension (HTA) in patients with SLE. This is a case study of a young man with a newly diagnosed HTA, with lupus nephritis behind. The data were obtained retrospectively, by analyzing the patient's medical record. A 40-year-old patient, with a two-year history of irregular and unsuccessful treatment of HTA with ACE inhibitor, saw his doctor for frequent headaches and elevated arterial blood pressure (TA) during self-measurement. By physical examination an auscultatively accelerated cardiac action was found, TA was 170/100 mmHg, and the ECG registered sinus tachycardia (about 100 bpm), while the rest of the finding was neat. Anamnestic data revealed that patient was recreational athlete, a

Adresa autora: Aleksandra Caričić, Dom zdravlja „Dr Simo Milošević“ Čukarica, Požeška 82, Beograd, Srbija

E-mail: aleksandra.caricic@gmail.com

Rad primljen: 13.03.2018. Elektronska verzija objavljena: 09.05. 2018.

www.tmg.org.rs

non-smoker, and there was no positive family history of cardiovascular disease. Laboratory report of blood and urine was without significant deviation. Beta blocker and thiazide diuretic were used in the therapy. A month later lower leg edema appeared, followed by highly elevated TA values (up to 200/110 mmHg) and maculopapular rash. The patient was sent to the internist, and then hospitalized at the department of allergology. During the hospitalization, additional diagnostics was made. Laboratory finding reported sudden renal impairment and anemia (creatinine 144 mmol/L, urea 15.8 mmol/L, proteinuria 9.4 g/day, hemoglobin 106 g/L), and immunological analyzes indicated the positivity of SLE specific antibodies (ANA 1:160; anti-dsDNA 1:320). The patient was moved into the nephrology department where the treatment was initiated by the bolus of methylprednisolone (3x500mg). Under the control of ultrasound, a biopsy of the kidneys was performed, and the pathohistological finding showed lupus nephritis of class IV-G (A / C), activity index 17 and chronicity index 4, of the total of eight analyzed glomeruli one was globally sclerotic and in 3 glomeruli found crescent. Cyclophosphamide bolus therapy was started, and patient was released in a well general condition with prescribed corticosteroid and antihypertensive therapy - ACE inhibitor, calcium-channel blocker, Henle's loop diuretic, and beta blocker. Understanding the pathophysiology of HTA in this chronic autoimmune disease is of great clinical significance for patients suffering from SLE, as the cardiovascular disease is still the main cause of mortality with these patients.

Key words: arterial hypertension, lupus nephritis, nephrotic syndrome, secondary anemia.

UVOD

Sistemski lupus eritematozus (SLE) je složeno autoimuno oboljenje povezano sa produkcijom autoantitela i oštećenjem mnogih organa [1]. Dominantno obolevaju žene u reproduktivnom periodu, a odnos obolelih žena naspram muškaraca iznosi 9:1, dok je predilekcija žena manje izražena pre menarhe i nakon menopauze [2].

Lupus nefritis (LN) je jedna od najozbiljnijih manifestacija bolesti i predstavlja glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta [3]. Zahvaćenost bubrega kod pacijenata obolelih od SLE kreće se u rasponu od 38% [4] do 60% [5]. Razvoj nefritisa kod pacijenata sa SLE podrazumeva višestruke patogene puteve, uključujući aberantnu apoptozu, produkciju autoantitela, depoziciju imunskih kompleksa i aktivaciju komplementa [6]. U oko 50% bolesnika sa SLE, bubrezi su zahvaćeni u formi glomerulonefritisa posredovanog imunskim kompleksima, a gotovo svi pacijenti imaju dokaze o zahvaćenosti bubrega na biopsiji [7]. Autoantitela na nuklearne komponente predstavljaju karakteristično obeležje SLE, a depozicija imunskih kompleksa sačinjenih od autoantitela u bazalnim membranama glomerula i tubula često se javlja kod LN [2]. Osim toga, postoje dokazi da se autoantitela mogu direktno vezati za unutrašnje glomerularne antigene [8].

Bolesti koje karakteriše sistemska inflamacija, kao što je SLE, snažno su povezane sa ubrzanom aterosklerozom i povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom

[9]. U patogenezi SLE uključeni su različiti inflamatorni citokini [10]. Opšte je poznato da imunološka disregulacija i nizak stepen upale imaju ulogu u patofiziologiji hipertenzije [11]. Podaci iz literature ukazuju na korelaciju između pojedinih citokina i krvnog pritiska u pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, kao i da inflamatorni citokini utiču na važne regulatorne sisteme krvnog pritiska, kao što su renin-angiotenzin sistem i simpatički nervni sistem [2]. Depoziti imunskih kompleksa u bazalnoj membrani glomerula kod LN povezani su sa hipertenzijom i lošim kliničkim odgovorom na lečenje [12].

Ovaj rad prikazuje slučaj mlađeg muškarca sa novodijagnostikovanom HTA, iza koje se krije LN i ima za cilj da doprinese evaluaciji znanja o LN u okviru SLE kao uzroku arterijske hipertenzije.

MATERIJAL I METODE

Material koji je upotrebljen za izradu ovog rada bio je zdravstveni karton pacijenta, kao i njegova lična medicinska dokumentacija (nalazi laboratorijskih analiza, izveštaji lekara specijalista i otpusna lista). Studija je dizajnirana kao opservaciona retrospektivna. Primenjen je metod analize medicinske dokumentacije.

REZULTATI - PRIKAZ PACIJENTA

Pacijent životne dobi 40 godina, javio se lekaru zbog čestih glavobolja i povišenih vrednosti arterijskog krvnog pritiska (TA) pri samomerenju u kućnim uslovima. Anamnestički

i uvidom u zdravstveni karton, kao i ličnu medicinsku dokumentaciju pacijenta, saznaje se da je dve godine ranije postavljena dijagnoza HTA i u terapiju uveden ACE-inhibitor. U tom periodu pacijent nije redovno dolazio na kontrole, vrednost TA je oscilirala, a doza ACE-inhibitora povremeno korigovana, bez uvođenja dodatnih lekova. U nekoliko navrata zbog hipertenzivnih kriza primenjivan je furosemid parenteralno.

U fizikalnom nalazu, auskultatorno se registruje ubrzana srčana akcija, bez patoloških šumova i normalan disajni šum bez propratnog nalaza. Izmerena je vrednost TA od 170/100 mmHg brahijalno obostrano. EKG nalaz beleži sinusnu tahikardiju sa frekvencijom od oko 100/min, bez značajanih promena ST segmenta i T talasa. Ostali fizikalni nalaz bio je uredan. Iz lične anamneze saznaje se da je pacijent rekreativni sportista, nepušač, kao i da ne postoji pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti. Korigovana je doza ACE-inhibitora i predložena dopunska dijagnostika.

Na kontrolnom pregledu, laboratorijski nalaz krvi i urina bio je bez značajnih odstupanja, a ultrasonografski pregled abdomena zakazan za predstojeći period. Vrednost TA ostaje u rasponu 150/90 - 170/100 mmHg kao i sinusna tahikardija, zbog čega u terapiju biva uveden beta blokator i tiazidni diuretik, što je dovelo do kratkotrajne stabilizacije vrednosti TA i srčane frekvencije. Nakon mesec dana dolazi do nagle pojave otoka potoklenica obostrano uz izrazito povišene vrednosti TA, do 200/110 mmHg, i makulopapulozne ospe po koži trupa i udova.

Pacijent dalje biva upućen, najpre internisti u domu zdravlja, a potom i u nadležni zdravstveni centar, gde biva hospitalizovan na odeljenju alergologije. Tokom hospitalizacije učinjena je dopunska dijagnostika. U laboratorijskim nalazima registruje se naglo pogoršanje bubrežne funkcije i anemija, sa sledećim vrednostima: kreatinin 144 mmol/L, urea 15,8 mmol/L, proteinurija 9,4 g/dan, hemoglobin 106 g/L. Nakon toga učinjene su serumske imunološke analize koje su ukazale na pozitivnost SLE specifičnih antitela, ANA 1:160; anti-dsDNA 1:320.

Nakon postavljene dijagnoze SLE i sumnje na LN, pacijent biva preveden na odeljenje nefrologije gde je započeto lečenje bolusima metilprednizolona u dozi od 1500 mg pro die, podeljenoj u tri pojedinačne doze od po 500 mg. U cilju dijagnostičke eksploracije, pod kontrolom ultrazvuka učinjena je biopsija bubrega, a patohistološki nalaz pokazao je LN klase IV-G (A/C), indeksa aktivnosti 17 i indeksa hroničnosti 4, pri čemu je od ukupno osam analiziranih glomerula jedan bio globalno sklerotisan, a u 3 glomerula su nađeni polumeseči. Primenjena je terapija bolusima ciklofosfamida, i postignuta stabilizacija renalne funkcije i kontrola vrednosti TA. Pacijent je otpušten kući u dobrom opštem stanju uz propisanu kortikosteroidnu i antihipertenzivnu terapiju – ACE inhibitor, blokator kalcijumovih kanala, diuretik Henleove petlje i beta blokator.

U periodu jednogodišnjeg praćenja po otpustu postignuta je adekvatna kontrola TA i renalne funkcije i nastavljena terapija održavanja.

Slika 1. Patohistološki nalaz rapidno progresivnog glomerulonefritisa
Picture 1. Pathohistological finding of rapidly progressive glomerulonephritis



Izvor/Source: UsMLE Review at University of Western Ontario - StudyBlue. [<https://www.studyblue.com>]

DISKUSIJA

Naša studija prikazuje slučaj mlađeg muškarca obolelog od SLE, kod koga je LN doveo do nastanka HTA. Značaj razmatranja SLE sa LN kod muškaraca ogleda se u dvema bitnim činjenicama koje imaju dijagnostički i prognostički značaj. Prva je predominantna zastupljenost ženskog pola među obolima od SLE, što potvrđuju studije u kojima zastupljenost žena u uzorku iznosi oko 90% [13], a druga da su studije pokazale da je LN češći kod muškaraca nego kod žena [14].

LN je ozbiljna manifestacija SLE sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Višestruke demografske, kliničke i laboratorijske varijable su povezane sa lošim ishodom LN, među kojima su od značaja starost, pol, etnička pripadnost, trajanje bolesti, nekontrolisana hipertenzija, anemija, povišen serumski kreatinin, smanjenje stope glomerularne filtracije i hronični bubrežni ožiljci [5]. Većina ovih varijabli bila je prisutna kod prikazanog pacijenta. Mnogi faktori, uključujući muški pol, povećani kreatinin u vreme dijagnoze, anemiju i hipertenziju, prisutnih kod prikazanog pacijenta smatraju se faktorima rizika za ubranu progresiju do završnog stadijuma renalne bolesti [13], koja je blagovremenom dijagnostikom i adekvatnom terapijom predupređena u ovom slučaju.

Serumske imunološke analize kod prikazanog pacijenta ukazale su na pozitivnost SLE specifičnih antitela, ANA i anti-dsDNA. Među različitim ANA (anti-nuclear antibodies), anti-dsDNA (anti-double-stranded DNA) antitela pouzdan su marker za SLE [15]. Postoje izveštaji o specifičnostima niza različitih autoantitela imunoglobulina G (IgG) u SLE, među kojima je anti-dsDNA IgG jedan je od najspecifičnijih za SLE, prisutan kod 40-60% pacijenata sa lupusom, pa iako su anti-dsDNA antitela heterogena, ona su jasno povezana kako sa aktivnošću bolesti, tako i sa renalnim oboljenjem [16]. Zbog toga se smatra da su anti-dsDNA antitela ključni dijagnostički marker SLE [17], čijim je određivanjem kod prikazanog pacijenta potvrđena dijagnoza osnovne bolesti.

U izveštajima autora koji su analizirali uzorke uključujući i muškarce i žene, nefrotski sindrom je bio najčešća bubrežna prezentacija, sa tipom IV LN kao dominantnom histološkom formom [18]. Za biopsiju bubrega u SLE postoje utvrđene indikacije, a većina nefrologa i

reumatologa smatra da je pacijentima sa LN ona neophodna pre započinjanja immunosupresivne terapije [219].

U terapiji LN koriste se kortikosteroidi, ciklofosamid, mikofenolat mofetil, azatioprin, ciklosporin i takrolimus [20]. Terapijski pristup LN podeljen je u dve faze, prva je uvođenje terapije, čiji je glavni cilj da se što pre ostvari potpuna ili delimična remisija jer je u korelaciji sa boljom prognozom i manjom incidencom recidiva, a druga je faza održavanja, koja ima za glavni cilj održavanje statusa remisije i izbegavanje relapsa [20]. Kod prikazanog pacijenta, nakon postavljanja dijagnoze SLE, lečenje je započeto bolusima metilprednizolona, da bi po utvrđivanju stepena bubrežnog oštećenja bila primenjena terapija bolusima ciklofosfamida koja je imala pozitivan učinak na renalnu funkciju, dok je u terapiji održavanja primenjen kortikosteroid. Analizom efekata različitih terapijskih pristupa kod pacijenata sa proliferativnim LN utvrđeno je da tretman sa ciklofosamidom i kortikosteroidim u kombinaciji nije efikasniji od kortikosteroida u očuvanju bubrežne funkcije ili smanjenju incidencije terminalne faze bubrežne bolesti, ali da njihova kombinacija može smanjiti stopu relapsa LN posmatrano na 48 meseci u poređenju sa samo kortikosteroidom, premda su dokazi ograničeni malom veličinom uzorka [21]. U studiji koja je sistemski procenjivala efikasnost i bezbednost intermitentne intravenozne pulsne terapije različitim dozama ciklofosfamida u lečenju LN, nije bilo očigledne razlike između grupa sa niskim i visokim dozama u efikasnosti lečenja LN, ali je rizik od infekcije značajno smanjen u grupi sa niskim dozama [22].

Pacijenti sa SLE imaju povećane stope kardiovaskularne bolesti iz razloga koji nisu u potpunosti shvaćeni [23]. Doprinosi faktori uključuju perzistentnu inflamaciju povezanu sa aktivnošću osnovne bolesti, upotrebu glukokortikoida u terapiji i verovatno efekte citokina [23]. Pored ostalih prediktora, visok TA zajedno sa proliferativnim oblicima LN (tip III i IV) sugerišu štetne bubrežne ishode [24]. U smanjenju štetnog uticaja na ishod osnovne bolesti ogleda se i značaj adekvatne regulacije TA.

ZAKLJUČAK

Ova studija ukazuje da u dijagnostičkoj eksploraciji uzroka HTA kod mladih muškaraca treba obratiti pažnju i na sistemske inflamatorne i autoimune bolesti, kakav je SLE, od kojih inače predominantno obolevaju žene. Razumevanje patofiziologije nastanka HTA ima veliki klinički značaj za pacijente obolele od SLE, kod kojih glavni uzrok mortaliteta i dalje predstavljaju kardiovaskularne bolesti [25].

Pravovremena dijagnostika i adekvatno lečenje osnovne bolesti mogu sprečiti nastanak potencijalno fatalnih komplikacija.

LITERATURA

- Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384(9957):1878-88.
- Taylor EB, Ryan MJ. Understanding mechanisms of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;11(1):20-32.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*. 2003;82(5):299-308.
- Hardt U, Larsson A, Gunnarsson I, Clancy RM, Petri M, Buyon JP, et al. Autoimmune reactivity to malondialdehyde adducts in systemic lupus erythematosus is associated with disease activity and nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):36. Epub 2018 Feb 26.
- The CL, Phui VE, Ling Gr, Ngu LS, Wan SA, Tan CH. Causes and predictors of mortality in biopsy-proven lupus nephritis: the Sarawak experience. *Clin Kidney J*. 2018;11(1):56-61.
- Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(8):483-95.
- Guo Q, Lu X, Miao L, Wu M, Lu S, Luo P. Analysis of clinical manifestations and pathology of lupus nephritis: a retrospective review of 82 cases. *Clin Rheumatol*. 2010;29(10):1175-80.
- Jang YJ, Stollar BD. Anti-DNA antibodies: aspects of structure and pathogenicity. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(2):309-20.
- Teixeira V, Tam LS. Novel Insights in Systemic Lupus Erythematosus and Atherosclerosis. *Front Med*. 2018;4:262. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2017.00262/full>
- Yap DY, Lai KN. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus - from bench to bedside. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(4):243-55.
- Ryan MJ. An update on immune system activation in the pathogenesis of hypertension. *Hypertension*. 2013;62(2):226-30.
- Wang S, Wu M, Chiriboga L, Zeck B, Belmont HM. Membrane attack complex (mac) deposition in lupus nephritis is associated with hypertension and poor clinical response to treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;17(1). Available from: [http://www.semarthritisrheumatism.com/article/S0049-0172\(17\)30640-6/fulltext](http://www.semarthritisrheumatism.com/article/S0049-0172(17)30640-6/fulltext).
- Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:604892. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2012/604892>.
- Hsu CY, Chiu WC, Yang TS, Chen CJ, Chen YC, Lai HM, et al. Age- and gender-related long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2011;20(11):1135-41.
- Sakakibara S, Arimori T, Yamashita K, Jinzai H, Motooka D, Nakamura S, et al. Clonal evolution and antigen recognition of anti-nuclear antibodies in acute systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2017;7(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-16681-y>.
- Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies--quintessential biomarkers of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(2):102-10.
- Mahler M, Bentow C, O'Malley T, Ibarra C, Conklin J, Aure MAR, et al. Performance Characteristics of Different Anti-Double-Stranded DNA Antibody Assays in the Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res*. 2017;2017:1720902. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2017/1720902>.
- Urrestarazu A, Otatti G, Silvarino R, Garau M, Coitino R, Alvarez A, et al. Lupus Nephritis in Males: Clinical Features, Course, and Prognostic Factors for End-Stage Renal Disease. *Kidney Int Rep*. 2017;2(5):905-12.
- Haladyj E, Cervera R. Do we still need renal biopsy in lupus nephritis? *Reumatologia*. 2016;54(2):61-6.
- Bawazier LA. Current and Emerging Therapy on Lupus Nephritis. *Acta Med Indones*. 2017;49(4):369-77.
- Madhok R. Systemic lupus erythematosus: lupus nephritis. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1123. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684150>.
- Tian M, Song X, Dong L, Xin X, Dong J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. *Medicine*. 2017;96(51). Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2017/12220/Systematic_evaluation_of_different_doses_of.146.aspx
- Boulos D, Koelmeyer RL, Morand EF, Hoi AY. Cardiovascular risk profiles in a lupus cohort: what do different calculators tell us? *Lupus Sci Med*. 2017;4(1). Available from: <http://lupus.bmj.com/content/4/1/e000212>.
- Urrestarazu A, Otatti G, Silvarino R, Garau M, Coitino R, Alvarez A, et al. Lupus Nephritis in Males: Clinical Features, Course, and Prognostic Factors for End-Stage Renal Disease. *Kidney Int Rep*. 2017;2(5):905-12.
- Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, Bell CL, Visekruna M, Nekkanti S, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort. *J Rheumatol*. 2014;41(4):680-7.