



Original

Lupus eritematoso sistémico masculino, reporte de características clínicas y serológicas en población pediátrica Mexicana

Yessenia Hernández Torres¹, Iris Paola García Herrera¹, Luis Alberto Aparicio Vera²,

¹Hospital para el Niño Poblano, Departamento de Pediatría, México

²Hospital para el niño Poblano, Departamento de Reumatología Pediátrica, México

RESUMEN

Fecha de envío

15/03/23

Fecha de aprobación

10/04/23

Palabras claves

Lupus, sexo masculino, características clínicas, características serológicas

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
alberto_aparicio@live.com.mx
(L. A. Aparicio Vera)

Introducción: El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune compleja con numerosas manifestaciones clínicas y de laboratorio. La incidencia aumenta notablemente en la mujer. El motivo del predominio en el género femenino aún está en estudio. Se ha descrito en algunos estudios que el diagnóstico de lupus en población pediátrica masculina puede tener peor pronóstico con afectación más severa.

Métodos: En este trabajo se describen las características clínicas y serológicas de una población pediátrica mexicana en un hospital mexicano de tercer nivel.

Resultados: El trastorno renal fue más alto que otros informes, incluidos los informes de América Latina. Los síntomas constitucionales también fueron muy frecuentes. Y dentro del perfil inmunológico destacamos la positividad de anticuerpos anti-ADN, el consumo de complemento y el anticoagulante lúpico positivo.

Conclusión: Creemos que el mejor conocimiento sobre poblaciones homogéneas podría mejorar las opciones de tratamiento. El lupus masculino en nuestro grupo pediátrico mexicano tuvo una mayor incidencia de afectación renal, en comparación con otros estudios reportados en población latinoamericana.

Male systemic lupus erythematosus, report of clinical and serological characteristics in Mexican pediatric population

ABSTRACT

Keywords

Lupus, male sex, clinical features, serologic features

Introduction: Systemic lupus erythematosus is a complex autoimmune disease with numerous clinical and laboratory manifestations. The incidence increases markedly in woman. The reason for the predominance in the female gender is still under study. It has been described in some studies that the diagnosis of lupus in the male pediatric population may have a worse prognosis with more severe involvement.

Methods: In this work we described the clinical and serological characteristics in a Mexican pediatric population in a tertiary Mexican hospital.

Results: Kidney disorder was high than other reports, including the Latin American reports. Constitutional symptoms were very frequent as well. And within the immunological profile we highlight the positivity for anti-DNA antibodies, the consumption of complement and the positive lupus anticoagulant.

Conclusion: We believed that the better knowledge about homogeneous populations could improve treatment options. Male lupus in our Mexican pediatric group has more renal disorder than other latin American groups.

Corresponding author

Email:
alberto_aparicio@live.com.mx
(L. A. Aparicio Vera)



INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja con múltiples manifestaciones clínicas y de laboratorio, de curso y pronóstico variable. La incidencia aumenta notablemente en mujeres, reportada de 6 a 10 veces mayor que en hombres, y aún más prevalente en mujeres en edad fértil. Entre el 10-20% de las personas con LES desarrollaron síntomas durante la infancia. El lupus de inicio en la niñez también se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, incluso antes de la etapa de la pubertad (4-5:1). La predilección femenina en LES podría ser secundaria a la interacción entre las hormonas sexuales (estrógeno, prolactina y hormona liberadora de gonadotropina) y el sistema inmunitario; sin embargo, estos mecanismos aún no están completamente entendidos.

La preponderancia femenina en LES puede conducir a un retraso en el diagnóstico en pacientes masculinos, con una enfermedad altamente activa posterior y mayor riesgo de daño acumulado y peor pronóstico.

Este estudio tiene como objetivo identificar y describir las características clínicas e inmunológicas del LES de inicio en la infancia en pacientes varones mexicanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio se considera retrospectivo, descriptivo y transversal. La población de estudio incluyó a todos los pacientes masculinos con lupus eritematoso sistémico juvenil que acudieron al Hospital para el niño poblano en un periodo de 20 años. La información recopilada se obtuvo del periodo del año 2000 al 2020. Se obtuvieron un total de 51 pacientes, de los cuales 26 pacientes fueron excluidos por falta de información que permitiera realizar una clasificación adecuada para lupus eritematoso sistémico por criterios ACR (*American College of Rheumatology*)1997 o SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) 2012. Al final se obtuvieron un total de 23 pacientes. La edad permitida para el ingreso fue de 1 mes de vida a 17 años 11 meses. Se elaboró una base de datos estandarizada con la información de cada paciente. La información considerada incluyó la edad del paciente al momento del diagnóstico, las características clínicas al diagnóstico, las características bioquímicas e inmunológicas al diagnóstico, si el paciente fue sometido a biopsia renal o de piel y el tratamiento recibido al debut de la enfermedad.

Toda la información se obtuvo mediante la revisión de expedientes médicos por el sistema electrónico de nuestro Hospital. Las características clínicas consideradas fueron: artritis, artralgiás, mialgiás, pérdida de peso, fatiga, astenia, adinamia, eritema malar, lupus discoide, serositis, alteraciones del sistema nervioso y trastornos cardiovasculares. Por otra parte, los marcadores serológicos incluidos fueron: nivel de hemoglobina, recuento leucocitario, recuento de linfocitos, recuento plaquetario, determinación de Coombs directo, albúmina total, niveles de creatinina, niveles de colesterol y triglicéridos, y examen general de orina (proteinuria, hematuria), y análisis de sedimento urinario. Los parámetros inmunológicos analizados fueron: nivel de complemento C3, C4 y CH50, anticuerpos antinucleares, anti Ro, anti La, anti DNA ds, anti RNP, anti Sm, factor reumatoide, anti histonas, anticardiolipinas, anti β 2 glicoproteína 1 y anticoagulante lúpico. También reportamos el tratamiento inicial al cual fueron expuestos estos pacientes.

RESULTADOS

Posterior a la revisión dentro del periodo establecido, se ubicaron un total de 51 pacientes, dentro de los cuales se descartó un total de 28 pacientes, ya que no completaban de manera satisfactoria los criterios de clasificación para LES o por falta de información disponible en el expediente electrónico. Al final de la revisión se incluyó un total de 23 pacientes masculinos. Todos ellos originarios de México, con una edad media al diagnóstico de 12 ± 4 años, con un rango de edad de 8 a 15 años. El 86% cumplía criterios de clasificación para LES por ACR 1997. El resto se clasificó por SLICC 2012. La mediana para el índice de actividad MEX-SLEDAI fue de 11 puntos (Tabla 1).

Tabla 1 Edad al diagnóstico y criterios de clasificación.

	RANGO	%
Edad (años)	8 a 15	12
DIAGNÓSTICO POR ACR 1997		20 (86.95)
DIAGNÓSTICO POR SLICC 2012		3 (13.04)
ÍNDICE DE ACTIVIDAD MEX-SLEDAI		11 PUNTOS

Dentro de las características clínicas, se reportó en un 60.86% la presencia de síntomas constitucionales, incluyendo fiebre, pérdida de peso, fatiga, astenia y adinamia. Al considerarse los criterios de clasificación ACR 1997, se observó que el más frecuente estuvo representado por la afectación renal, presente casi en el total de los pacientes al debut (95.6%), seguido de

Tabla 2 Manifestaciones clínicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	%
ARTRITIS	30.40
ARTRALGIAS	52.17
MIALGIAS	13.04
CAÍDA DE CABELLO	4.30
FATIGA	8.69
FIEBRE	39.13
ÚLCERAS ORALES	8.69
ASTENIA/ADINAMIA	26.08
PÉRDIDA DE PESO	30.40
PÚRPURA	8.69
FENÓMENO DE RAYNAUD	4.30
ERITEMA MALAR	43.70
LUPUS DISCOIDE	8.69
SEROSITIS	43.47
AFECCIÓN A SNC	13.04
AFECCIÓN CARDIACA	13.04
AFECCIÓN RENAL	95.65
BIOPSIA RENAL	60.86

eritema malar y serositis (43% y 43.47%, respectivamente), artritis (30%), afectación neurológica (13%) y lupus discoide y úlceras orales en menor frecuencia (8% ambos) (Tabla 2).

A nivel serológico y bioquímico, la afectación renal fue predominante, seguida de la afectación hematológica en un 73%. A nivel inmunológico, el 100% de los pacientes contaba con ANA positivo, un 88% con anti DNA ds positivo, 75% con anticoagulante lúpico positivo y un 30% con anti Sm (Tabla 3, 4 y 5).

Considerando la afectación renal, dentro de este

Tabla 3 Características hematológicas al diagnóstico.

AFECCIÓN HEMATOLÓGICA		
PARÁMETRO	PROMEDIO	RANGO
HEMOGLOBINA	11.4	7.6-16
LEUCOCITOS	7300	1.9-29
LINFOCITOS	1255	200-4214
PLAQUETAS	239	36-465

Tabla 4 Características de la afectación renal al diagnóstico.

ESTADIO DE NEFRITIS LÚPICA	CLASE	%
	III	35.71
	IV	50
	V	14.28
PROTEINURIA		95.65
HEMATURIA		86.95
SEDIMENTO POSITIVO		73.91
NECESIDAD DE DIÁLISIS PERITONEAL AL DIAGNÓSTICO		17.39

Tabla 5 Características de la afectación renal al diagnóstico.

PERFIL INMUNOLÓGICO	%
HIPOCOMPLEMENTEMIA	60
C3 BAJO	88
C4 BAJO	82
CH50 BAJO	57
ANA POSITIVOS	100
ANTI DNA POSITIVO	88
ANTI RO POSITIVO	66
ANTI LA POSITIVO	0
ANTI RNP POSITIVO	20
ANTI SM POSITIVO	30
ANTI CARDIOLIPINAS	25
ANTI B2 GLICOPROTEÍNAS	33
ANTICOAGULANTE LÚPICO	75

grupo de pacientes el 60,86% fueron sometidos a biopsia renal. Reportándose un 50% con histopatología congruente con estadio IV (clasificación de nefritis lúpica de la OMS). El 17,3% de los pacientes necesitó diálisis peritoneal como terapia de sustitución renal (Tabla 4).

DISCUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune clínicamente heterogénea de etiología desconocida. La distribución por sexos después de la pubertad y al final de la vida muestra una marcada preponderancia femenina. Sin embargo, las proporciones pre-púberes informadas son más bajas, de 2 a 6:1. El lupus masculino comprende el 4 al 22% de los casos de pacientes con LES (mayores de 18 años)^{1,2}. En algunos estudios se han establecido algunas diferencias en las manifestaciones clínicas y serológicas de pacientes con LES asociadas al género. Sin embargo, a nivel pediátrico, hay pocos informes sobre estas diferencias, específicamente considerando las manifestaciones no renales, que incluyen datos clínicos y serológicos en conjunto, principalmente si consideramos la población mexicana y latinoamericana.

Esto es importante porque el estudio de subpoblaciones más homogéneas permite un impacto en el diagnóstico más temprano, mejor tratamiento y pronóstico. Algunos estudios han abordado este problema con resultados controvertidos, principalmente realizados en población adulta, probablemente por el escaso número de varones afectados con LES en población pediátrica. Otros estudios han sido casi exclusivamente centrados en la afectación renal, no considerando el resto de datos clínicos e inmunológicos.

El LES en el género masculino también se ha asociado con una forma más grave de la enfermedad en términos de manifestaciones clínicas y pronóstico, con mayor frecuencia de afectación renal y manifestaciones serológicas como hipocomplementemia y autoanticuerpos como anti-DNAs, reportados como más comunes en pacientes masculinos; sin embargo, hay algunas inconsistencias sobre el tipo de diferencias en varios estudios³.

En 1992, un estudio realizado en 261 pacientes con LES, en el Hospital Clinic de Barcelona, de los cuales el 12% eran hombres (31 pacientes) se reportó una edad media de 34 años, con un rango de 14 a 64 años. Reportándose una menor incidencia de artritis y eritema malar y una mayor incidencia de lupus discoide y serositis. En este estudio sólo el 3% de los pacientes presentó nefritis al debut de la enfermedad⁴. El inconveniente para la comparación con nuestro estudio es que la mayoría de su población fue de edad adulta. Tan et al¹, en su estudio realizado con 157 hombres encontraron resultados similares con referencia a los hallazgos correspondientes a la erupción malar y las artralgias, reportando una mayor incidencia en la afectación renal (proteinuria en 9.9%), y agregando mayor frecuencia de hipertensión arterial y trombosis.

En el 2019, Ramírez-Sepulveda, encontró algunas diferencias en LES masculino comparado con pacientes del género femenino, en cuyo estudio se reportó un total de 166 pacientes del género masculino, con una edad de 36 ± 15 años, donde los pacientes varones se vieron significativamente más afectados por afectación renal y serositis⁵, siendo valiosa la muestra de pacientes de género masculino, aunque en este estudio no se reportaron pacientes menores de 18 años. Otros informes realizados en otras partes del mundo concuerdan con la afectación renal predominante, más la serositis y el lupus discoide como hallazgos clínicos^{6,7,8,9}. En otros estudios donde sólo se incluye población masculina, como el estudio realizado por Dzifa Dey et al², que incluyó un grupo de pacientes originarios de Ghana (N=13), llama la atención que sus síntomas clínicos principales fueron la afectación constitucional, seguidos de la artritis y la serositis. La afectación renal se reportó en un 38%, y el perfil serológico fue principalmente el ANAs positivo en un 91%, y el anti P- Ribosomal en un 58%.

Algunos estudios realizados en población hispana y de Latinoamérica han sido relevantes, como el estudio LUMINA, por sus siglas en inglés "*Lupus in Minorities, Nature versus Nurture*", cuya cohorte también incluyó pacientes afroamericanos y caucásicos. Dentro de este estudio se incluyó un total de 63 pacientes del gé-

nero masculino, reportándose nuevamente el predominio de la afectación renal en este grupo de pacientes, incluso considerándose al género masculino como un factor de riesgo para el daño acelerado de esta manifestación¹⁰. Por otra parte, el Grupo Latino de Estudio del Lupus (GLADEL), reportó 123 pacientes varones, originarios en conjunto de México, Perú, Venezuela, Argentina, Brasil, Colombia, Chile y Guatemala. En este estudio hubo un predominio de síntomas constitucionales y manifestaciones neurológicas, ésta última no había sido predominante en otros estudios¹². Dentro de los síntomas constitucionales, la fiebre y la pérdida de peso, fueron predominantes. La afectación renal se reportó en un 50% de los casos¹². En América del norte, al considerar la base de Lupus del Hospital Hopkins, también se encontró relevante las manifestaciones neurológicas y cardiovasculares¹. En Europa, por otra parte, se ha informado relevante la presencia de trombosis y la asociación con Síndrome antifosfolípido¹⁴. Específicamente en México, Molina et al, reportó 107 pacientes de Colombia y México, con alta prevalencia de afectación en piel y articular¹³.

Los estudios previos fueron realizados primordialmente en población adulta, con un mínimo de pacientes pediátricos reportados dentro de la población de estudio. Al realizar la búsqueda de estudios realizados en población pediátrica, encontramos pocos estudios, algunos como los reportados por Ali-Mayouf y Sonbul, en Arabia Saudita, donde se reportaron 13 pacientes del género masculino. Dentro de los cuales el análisis de regresión logística mostró una asociación significativa con la puntuación elevada para el índice de daño SLICC / ACR, así como un inicio temprano de la enfermedad, además de que la afectación renal se asoció a mayor necesidad de terapia de sustitución y trasplante renal¹⁵.

Al considerar el perfil serológico de pacientes del género masculino, en general se ha reportado una mayor prevalencia de consumo de complemento, anti DNAs y anti-Ro¹⁶. El entendimiento de este perfil aún no ha sido estudiado a profundidad.

El mecanismo fisiopatológico responsable de estas diferencias clínicas no está claro aún. Muchos factores han sido considerados. Se han descrito alteraciones genéticas como las relacionadas con la epigenética, específicamente asociadas a la metilación del ADN de las células T, lo cual podría contribuir a la susceptibilidad del género femenino al desarrollo de LES. La alta prevalencia de LES en hombres con síndrome de Klinefelterparecerreforzarlateoría de asociación genética¹⁷.

A nivel inmunológico se han descrito los defectos

en receptores tipo Toll, en modelos animales. Y también se ha observado un perfil Th1 predominante en hombres, a diferencia del perfil Th2 predominante en mujeres^{8,17,18}.

El perfil hormonal también ha sido centro de estudio, sin embargo, los estudios no han logrado ser concluyentes, se ha visto que las hormonas sexuales tienen una acción importante en el sistema inmunitario, incluyendo las células B y T, las células dendríticas y el perfil de citocinas. Al parecer las influencias hormonales femeninas podrían apoyar la supervivencia de las células B auto-reactivas. Mientras que las hormonas masculinas parecen tener un papel contrario². El papel estrogénico también ha sido sugerido como relevante para el desarrollo de patologías autoinmunes, ya que el efecto de esta hormona es encontrado en mínimas cantidades en el género femenino en edad pediátrica, es esperado que en esta edad las diferencias sean menores, lo cual ha sido observado tan solo en la relación de frecuencia del desarrollo de LES, ya que en etapas más tempranas de la vida la relación parece ser más estrecha, y conforme incrementa la edad, la preponderancia femenina es más evidente. Los efectos primarios del estrógeno están mediados por los receptores estrogénicos (RE). Específicamente ER α se expresa en la mayoría de las células inmunes, y se relaciona con la respuesta inmune Th2, mediando la liberación de INF γ , TNF α , TGF β , interleucina 1, interleucina 4 e interleucina 5¹⁸. Por otra parte, algunos estudios han reportado niveles normales de estrógenos en hombres y mujeres con LES; sin embargo, el metabolismo de los estrógenos puede ser diferente entre ambos géneros. También ha sido observado que la vía de la calcineurina es relevante para el metabolismo de los estrógenos, lo cual se puede relacionar con las respuestas terapéuticas a los inhibidores de calcineurina en algunos pacientes con LES, sin restar importancia a sus otros mecanismos de acción¹⁹. Otras hormonas importantes están representadas por los andrógenos y la prolactina, en el caso de los primeros, se ha visto en niveles inferiores en pacientes femeninos con LES, de igual manera se ha observado en modelos murinos machos una mejoría en la respuesta inmunológica a endotoxina posterior a la gonadectomía, lo cual sugiere un papel de los andrógenos en la respuesta inmunológica alterada. La prolactina por su parte se ha asociado a exacerbación de la enfermedad, incluyendo brotes en edad pediátrica^{19,20-24}.

Al considerar la evolución de nuestros pacientes, llama la atención que ninguno de ellos cursó con síndrome de sobreposición con síndrome de antifosfolípidos, síndrome de Sjögren, artritis idiopática juvenil u otra enfermedad reumatológica, como ha sido descrito

en otros trabajos⁹. Por otra parte, se reportó un caso de rhabdomioma posterior al diagnóstico de LES en uno de nuestros pacientes.

Consideramos que nuestra población guarda similitud con la población descrita en otros estudios, principalmente por el predominio de síntomas sistémicos y afectación renal, la cual se observó casi en el 100% de los pacientes. Consideramos como limitante el tamaño de la muestra que, si bien es relevante al comparar con otros estudios específicamente de población pediátrica mexicana, no deja de considerarse una muestra pequeña. Otra limitante incluye la falta de seguimiento, por lo que será fundamental completar estudios que incluyan el seguimiento de nuestros pacientes. Por último, consideramos importante completar la comparación con la población del género femenino.

CONCLUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico respeta una predominancia en el género femenino, e incluso muestra un fenotipo que puede ser variable con el género masculino. En nuestra población se observó una predominancia de los síntomas sistémicos y la afectación renal, compatible con otros estudios previamente realizados, los cuales fueron realizados en población adulta. Nuestro estudio representa el primer reporte de población pediátrica masculina con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Es necesario continuar con los estudios que permitan ampliar y mejorar la caracterización de nuestra población con el fin de mejorar el diagnóstico y el pronóstico, así como obtener mejores planes terapéuticos que permitan disminuir la mortalidad y morbilidad en este grupo de población.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores involucrados en el desarrollo, escritura y análisis del presente trabajo no cuentan con conflictos de interés a declarar.

FINANCIACIÓN

No se recibieron fondos para la realización de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

YHT, IPGH: Recolección de datos y análisis de datos.

LAAV: Diseño metodológico, recolección de datos, análisis de datos y redacción del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tan T, Fang H et al. Differences between Male and Female Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic Population. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):759-69. DOI: 10.3899/jrheum.111061
2. Dey D, Ofori E et al. Clinical characteristics of males with systemic lupus erythematosus (SLE) in an inception cohort of patients in Ghana. *Ghana Med J*. 2019 Mar;53(1):2-7. DOI: 10.4314/gmj.v53i1.1
3. Faezi S, Hosseini A et al. Clinical and immunological pattern of systemic lupus erythematosus in men in a cohort of 2355 patients. *Int J Rheum Dis*. 2014 May;17(4):394-9 DOI: 10.1111/1756-185X.12268.
4. Font J, Cervera R et al. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis*. 1992 Sep; 51(9): 1050-2 DOI: 10.1136/ard.51.9.1050
5. Ramirez J, Bolin K et al. Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ*. 2019; <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0274-2>
6. Agrawaal K, Dhakal S. Systemic lupus erythematosus in males: a case series. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014 May; 25(3):638-42 DOI: 10.4103/1319-2442.132222
7. Murphy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013. Dec; 52(12):2108-15. DOI: 10.1093/rheumatology/ket160
8. Blažíčková S, Rovenský J. Systemic lupus erythematosus detected in males in the population of Slovakia. *J Nephrol urol*. 2017. Mar; 1(1), 6: 1-4 Disponible en: <https://www.imedpub.com/articles/systemic-lupus-erythematosus-detected-inmalesin-the-population-of-slovakia.pdf>
9. L-J Lu, D Wallace et al. Review: Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus*. 2010 Feb; 19 (2):119-29. DOI: 10.1177/0961203309350755
10. Andrade R, Alarcon G et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2007 Feb. 56(2): 622-630 DOI: 10.1002/art.22375
11. Liu J, Yang F et al. Clinical and pathological characteristics of male patients with systemic lupus erythematosus from northeast China: a ten-year retrospective study. *Int J Clin Exp Pathol* 2017; 10(5):6082-6091. Disponible en: www.ijcep.com /ISSN:1936-2625/IJCEP0049620
12. Garcia M, J Marcos et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus*. 2005; 14(12):938-46. DOI: 10.1191/0961203305lu2245oa
13. Molina J, Drenkard C et al. Systemic lupus erythematosus in males: a study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996 May; 75(3):124-30. DOI: 10.1097/00005792-199605000-00002
14. Stefanidou S, Benos A et al. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow up: a male:female comparison. *Lupus*. 2011;20(10):1090-4. DOI: 10.1177/0961203311403640
15. Al-Mayouf S, Sonbul A. Influence of gender and age of onset on the outcome in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008 Sep;27(9):1159-62. DOI: 10.1007/s10067-008-0887-z.
16. Wallace D, Podell T et al. Systemic lupus erythematosus-survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA*. 1981 Mar 6;245(9):934-8. DOI: 10.1001/jama.245.9.934
17. Lockshin M, Biology of the sex and age distribution of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 May 15;57(4):608-11 DOI: 10.1002/art.22676
18. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender Differences in the Pathogenesis and Outcome of Lupus and of Lupus Nephritis. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 604892. DOI: 10.1155/2012/604892
19. Wasef S. Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gen Med*. 2004 Aug;1(1):12-7. DOI: 10.1016/s1550-8579(04)80006-8
20. Lahita R. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Sep;11(5):352-6. DOI: 10.1097/00002281-199909000-00005
21. Lahita R. The importance of estrogens in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992;11:352-356
22. Rider V, Foster T et al. Gender differences in autoimmune diseases: estrogen increases calcineurin expression in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*. 1998 Nov;89(2): 171-80 DOI: 10.1006/clin.1998.4604
23. Boodhoo K, Liu S et al. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul; 95(29): e4272. DOI: 10.1097/MD.0000000000004272
24. Voulgari P, Katsimbri P et al. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(11):722-9. DOI: 10.1191/0961203302lu253oa.