

Anticorpos anti-C1q e sua correlação com atividade do lúpus eritematoso sistêmico

Anti-C1q antibodies and systemic lupus erythematosus activity

Ítalo Gusmão¹, Carlos Geraldo Guerreiro de Moura², Cristóvão Luis Pitangueira Manguieira³, Mário de Seixas Rocha¹, Constança Margarida Sampaio Cruz²

Recebido do Hospital Santo Antonio, Salvador, BA, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: Anticorpos Anti-C1q têm sido fortemente associados a envolvimento renal por lúpus eritematoso sistêmico. A principal hipótese para explicar a patogênese dos anticorpos anti-C1q no lúpus eritematoso sistêmico é a de que a doença é exacerbada por um decréscimo na depuração de células apoptóticas. O objetivo deste estudo foi verificar a associação entre títulos séricos de anti-C1q em portadores de lúpus eritematoso sistêmico, quanto à atividade da doença e quanto às suas manifestações clínicas, com ênfase para manifestações renais. **MÉTODOS:** Estudo de corte transversal realizado com 62 pacientes com diagnóstico recente de lúpus eritematoso sistêmico, quanto à presença ou não de autoanticorpos anti-C1q no soro, no período de junho a dezembro de 2012. Os critérios clínicos utilizados para caracterizar nefrite lúpica foram: (1) anormalidades ao sumário de urina, como proteinúria de 24 horas >500mg/24 horas ou (2) cilindrúria (cilindros granulosos, hemáticos ou leucocitários), ou (3) aumento da creatinina sérica em relação à creatinina imediatamente anterior >50%. **RESULTADOS:** A amostra foi constituída predominantemente por mulheres jovens e afrodescendentes. Observou-se que os títulos de anti-C1q se associaram à atividade de lúpus eritematoso sistêmico de maneira geral, uma vez que a correlação de Spearman apresentou correlação moderada positiva entre o escore *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) e a titulação de anti-C1q sérico. As manifestações clínicas que se associaram a altos títulos de Anti-C1q foram pleurite, febre e nefrite. A prevalência de anti-C1q positivo, no grupo com nefrite foi de 86,67% versus 25,53% no grupo sem nefrite ($p < 0,001$). **CON-**

CLUSÃO: Títulos elevados de anti-C1q se associaram à atividade de lúpus eritematoso sistêmico de maneira geral. Pleurite, febre e nefrite foram as manifestações clínicas que se associaram aos altos títulos de anti-C1q. A prevalência de anti-C1q positivo foi maior no grupo com nefrite, quando comparada ao grupo sem nefrite.

Descritores: Nefrite lúpica; Lupus eritematoso sistêmico; Complemento C1q/imunologia; Autoimunidade

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Anti-C1q antibodies have been strongly associated with renal involvement in systemic lupus erythematosus. The main hypothesis to explain the pathogenesis of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus is that the condition is exacerbated by a decrease in the clearance of apoptotic cells. This study aimed to assess the association between serum titers of anti-C1q with activity systemic lupus erythematosus and with its clinical manifestations, with emphasis on renal manifestations. **METHODS:** This was a cross-sectional study conducted on 62 patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus for the presence or absence of anti-C1q autoantibodies in serum, in the period June to December 2012. The clinical criteria used to characterize lupus nephritis were: (1) presence of proteinuria 24 hours >500mg/24 hours, or (2) urinary casts (granular cylinders, hematic or leukocyte), or (3) increased serum creatinine >50% related to the basal levels. **RESULTS:** The sample was mainly constituted by young females and afrodescendent. We observed that the titers of anti-C1q were associated with the activity of systemic lupus erythematosus in general, since the Spearman correlation showed moderate positive correlation between the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score and the titration of anti-C1q serum. Pleuritis, fever and nephritis were associated with high bonds anti-C1q. The prevalence of anti-C1q positive in the group with nephritis was 86.67% versus 25.53% in the group without nephritis ($p < 0,001$). **CONCLUSION:** High titers of anti-C1q were associated with systemic lupus erythematosus activity in general. Pleuritis, fever and nephritis were associated with high bonds that Anti-C1q. The prevalence of anti-C1q positive was higher in patients with nephritis compared to the group without nephritis.

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.
2. Hospital Santo Antonio, Obras Assistenciais Irmã Dulce, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.
3. Seção de Autoanticorpos do Laboratório Central – LIM 03, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 14/10/2013 – Data de aceite: 16/10/2013
Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Constança Margarida Sampaio Cruz
Avenida Bonfim, 161, Largo de Roma
CEP: 40420-000 – Salvador, BA, Brasil
Tel.: (071) 3310-1100 – E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Keywords: Lupus nephritis; Lupus erythematosus, systemic; Complement C1q/immunology; Autoimmunity

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, multissistêmica, com manifestações clínicas heterogêneas, que podem variar desde eritema cutâneo, artrite, serosite, nefrite até convulsão, apresentando-se em graus diversos de gravidade.

A fonte mais provável dos autoanticorpos no lúpus são os restos celulares resultantes da apoptose. As vesículas apoptóticas expõem em sua superfície moléculas intracelulares, que normalmente não são apresentadas ao sistema imunológico, como nucleossomas, SSA, SSB, entre outros. Anticorpos contra essas estruturas são frequentes em pacientes com LES e têm sido associados ao desenvolvimento de suas diversas manifestações clínicas. O C1q é o primeiro componente da via clássica da ativação do complemento e sua principal função é a de remover imunocomplexos dos tecidos e antígenos “self” gerados durante a apoptose. A deficiência homocigótica de C1q pode quase ser considerada uma forma monogênica de LES, já que 93% desses pacientes apresentam LES ou manifestações *lupus-like*⁽¹⁾. A nefrite lúpica (NL) é uma de suas manifestações clínicas mais temíveis, devido a seu mau prognóstico. Cerca de 60% dos portadores de LES têm envolvimento renal, sendo a glomerulonefrite proliferativa difusa a forma mais comum e também a mais grave⁽²⁾.

Anticorpos anti-C1q foram reconhecidos pela primeira vez em 1971⁽³⁾. Eles foram identificados de forma mais frequente em portadores de LES, porém os mais altos títulos foram observados em pacientes com síndrome da vasculite urticarial hipocomplementêmica (SVUH), a qual se encontra intimamente relacionada ao LES⁽⁴⁾.

Anticorpos anti-C1q têm sido fortemente associados ao envolvimento renal por LES. A principal hipótese para explicar a patogênese dos anticorpos anti-C1q no LES é a de que a doença é exacerbada por um decréscimo na depuração de células apoptóticas. Nesse cenário, seria plausível que a ligação C1q à superfície do corpo apoptótico se tornasse antigênico *per se*, de forma semelhante aos componentes nucleares que não são normalmente expostos ao sistema imune⁽⁵⁾. Anticorpos anti-C1q foram isolados de fragmentos de membrana basal glomerular em pacientes com NL proliferativa, e a deposição parecia ocorrer via ligação ao C1q depositado⁽⁶⁾. Em recente estudo em murinos, foi demonstrado que a injeção de anti-C1q isolado resultou na deposição glomerular do anticorpo e C1q, bem como influxo leve de neutrófilos, mas não causou dano renal grave. No entanto, quando imunocomplexos foram induzidos por uma pré-injeção de doses nefritogênicas de anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG), houve exacerbação da doença subclínica renal após a injeção de anti-C1q⁽⁷⁾. Em estudo prospectivo, Siegert et al.,⁽⁸⁾ demonstraram uma associação temporal entre a elevação de títulos de IgG anti-C1q e o desenvolvimento de glomerulonefrite proliferativa em portadores de LES, sugerindo que a medida seriada desses anticorpos é um valioso instrumento no manuseio desses pacientes.

A biópsia renal é o padrão-ouro para diagnóstico de NL, porém, por causa das suas possíveis complicações, como hema-

túria, hematoma perirrenal e, mais raramente, a necessidade de nefrectomia para controle do sangramento e até óbito por hemorragia fulminante, tal procedimento não pode ser repetido tão frequentemente. Nesse contexto, a monitoração dos anticorpos anti-C1q pode representar um marcador biológico não invasivo de utilidade no acompanhamento de portadores de LES⁽²⁾.

O objetivo deste estudo foi verificar associação entre títulos séricos de anti-C1q em portadores de LES quanto à atividade da doença e quanto às suas manifestações clínicas, com ênfase para manifestações renais.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal no qual foram incluídos todos os pacientes consecutivamente admitidos no ambulatório de reumatologia do Hospital Santo Antônio com recente diagnóstico de LES quanto à presença ou não de autoanticorpos anti-C1q no soro, manifestações clínicas da doença e atividade de doença medida por meio do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) no período de junho a dezembro de 2012.

Os critérios de exclusão foram pacientes menores que 18 anos e aqueles que não concordaram em participar.

As variáveis de interesse foram: idade; gênero; etnia; creatinina sérica; sumário de urina; proteinúria de 24 horas; histórias de convulsões, psicose, síndrome orgânica cerebral, distúrbios visuais, alterações de pares cranianos, cefaleia, acidente vascular encefálico, vasculite, artrite, miosite, *rash* recente, alopecia, úlceras mucosas, pleurite, pericardite e redução de C3/C4; febre – todas averiguadas na admissão ou nos últimos 10 dias; plaquetopenia; leucopenia e escore de SLEDAI.

Títulos de anti-C1q foram dosados por ELISA (*kits* Diagenics, Milton Keynes, UK[™]) com ponto de corte definido pelo fabricante de 20U/l. Os soros dos pacientes foram coletados na admissão ao ambulatório de reumatologia e 30 dias depois nos casos suspeitos de nefrite em atividade. Os exames foram realizados no laboratório do Departamento de Patologia do Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo (SP).

Os critérios clínicos utilizados para caracterizar NL foram (1) presença de anormalidades ao sumário de urina, como proteinúria de 24 horas > 500mg/24 horas, ou (2) cilindrúria (cilindros granulados, hemáticos ou leucocitários) ou (3) aumento da creatinina sérica em relação à creatinina imediatamente anterior >50%.

Para análise de dados, utilizou-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0. Para determinar as características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, utilizou-se estatística descritiva. Para determinar associações entre títulos séricos de anti-C1q e manifestações clínicas de lúpus, aplicou-se o teste de Mann Whitney. O coeficiente de Spearman foi aplicado para verificar correlações entre o escore de SLEDAI e títulos de anti-C1q séricos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Santo Antônio (CAAE: 302937512.0.0000.0047). Os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Informado (TCLE).

RESULTADOS

O grupo de pacientes com LES foi composto por 53 mulheres e 9 homens, com idade mediana de 25 anos, intervalo interquartilico de 7,5 anos, e etnia predominantemente afrodescendente (46; 74,2%). Não apresentaram reação ao anti-C1q 32 (51,6%) pacientes. A mediana do escore de SLEDAI foi de 3, com intervalo interquartilico de 7,5. Os pacientes foram admitidos com mediana de 20mg de prednisona utilizada por dia, com intervalo interquartilico de 22,5; a mediana da dose de cloroquina por dia foi de 250mg, com intervalo interquartilico de 75 (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas basais de portadores de lúpus eritematoso sistêmico (n=62)

Variável	
Idade	25 (7,5)
Gênero feminino	53 (85,5)
Etnia	
Afrodescendente	46 (74,2)
Não-afrodescendente	16 (25,8)
Reagente ao anti-C1q	
Não	32 (51,6)
Sim	30 (48,4)
Escore de SLEDAI	3 (7,5)
Creatinina sérica, mg/dL	0,8 (0,26)
Ureia sérica, mg/dL	21 (12)
AST, U/L	18 (16,35)
ALP, U/L	25 (21,40)
Dose de prednisona/dia (mg)	20 (22,5)
Dose de cloroquina/dia (mg)	250 (75)

*Variáveis contínuas estão expressas em mediana (intervalo interquartilico) e as categóricas em n absoluto (%).

A febre foi a manifestação clínica observada com maior frequência, estando presente em 40 pacientes (64,5%), seguida pelo eritema cutâneo recente, presente em 28 pacientes (45,2%). A alopecia pôde ser observada em 23 pacientes portadores de LES (37,1%). A artrite em mais de duas articulações, assim como as úlceras mucosas, foram encontradas em 17 pacientes (27,4%). A NL pôde ser observada em 15 pacientes (24,2%). A pleurite foi observada em 12 pacientes (19,4%) e psicose em apenas 2 (3,2%) (Tabela 2).

Tabela 2. Frequências das diversas manifestações clínicas e laboratoriais dos portadores de lúpus erimatoso sistêmico (n=62)

Variável*	Frequência n (%)
Febre	40 (64,5)
Rash cutâneo recente	28 (45,2)
Alopecia	23 (37,1)
Artrite em mais de duas articulações	17 (27,4)
Úlceras mucosas	17 (27,4)
Nefrite	15 (24,2)
Pleurite	12 (19,4)
Psicose	2 (3,2)

No grupo portador de NL (n=15), o resultado do anti-C1q sérico foi positivo em 13 (86,67%) pacientes. Quando analisado o resultado do anti-C1q no grupo sem nefrite (n=47), apenas 12 (25,53%) pacientes apresentaram reação positiva. teste do Qui-quadrado ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3. Prevalência de Anti-C1q de acordo com presença ou não de nefrite (n=62)

Resultado de anti-C1q sérico	Nefrite	
	Com n (%)	Sem n (%)
Positivo (≥ 20 U/l)	13	12
Negativo (< 20 U/l)	2	35

As titulações de anti-C1q foram comparadas segundo as diversas manifestações clínicas pelo teste de Mann-Whitney e apresentadas em figuras do tipo box plots: 12 (19,4%) pacientes apresentaram pleurite *versus* 50 (80,6%); teste de Mann Whitney, $p = 0,002$ (Figura 1). Quinze (24,2%) pacientes apresentaram NL *versus* 47 (75,8%); teste de Mann Whitney, $p = 0,000$ (Figura 2). Quarenta (64,5%) pacientes apresentaram febre *versus* 22 (35,5%); teste de Mann Whitney, $p = 0,003$ (Figura 3).

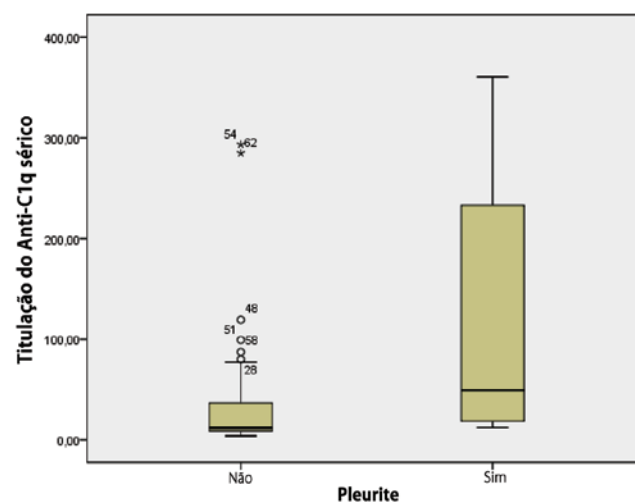


Figura 1. Titulação de anticorpo anti-C1q, segundo a presença ou não de pleurite

Vinte e oito (45,2%) pacientes apresentaram eritema cutâneo recente *versus* 24 (54,8%); teste de Mann Whitney, $p = 0,516$ (Figura 4). Vinte e três (37,1%) pacientes apresentaram alopecia *versus* 39 (62,9%); teste de Mann Whitney, $p = 0,716$. Dezesete (27,4%) pacientes apresentaram artrite em mais de duas articulações *versus* 45 (72,6%); teste de Mann Whitney, $p = 0,444$. Dezesete (27,4%) pacientes apresentaram úlceras mucosas *versus* 45 (72,6%); teste de Mann Whitney, $p = 0,160$. Dois (3,2%) pacientes apresentaram psicose *versus* 60 (96,8%); teste de Mann Whitney, $p = 0,889$.

Correlação positiva moderada entre o escore de SLEDAI e a titulação do anti-C1q sérico foi encontrada por meio da correlação de Spearman entre as duas variáveis, com rho de +0,4 ($p = 0,001$).

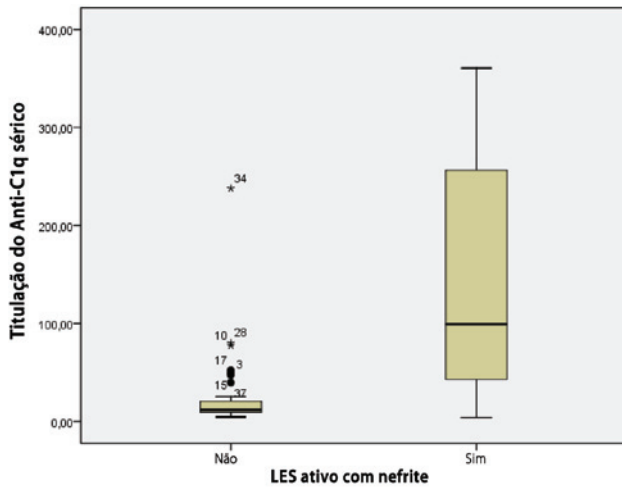


Figura 2. Titulação de anticorpo anti-C1q, segundo presença ou não de nefrite lúpica. LES: lúpus erimatoso sistêmico

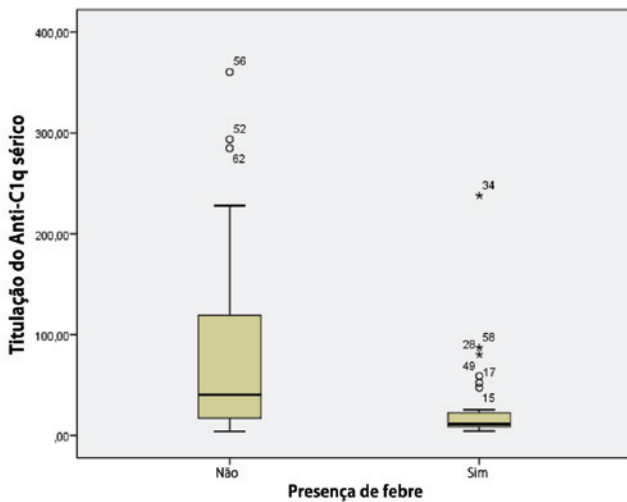


Figura 3. Titulação de anticorpo anti-C1q, segundo presença ou não de febre

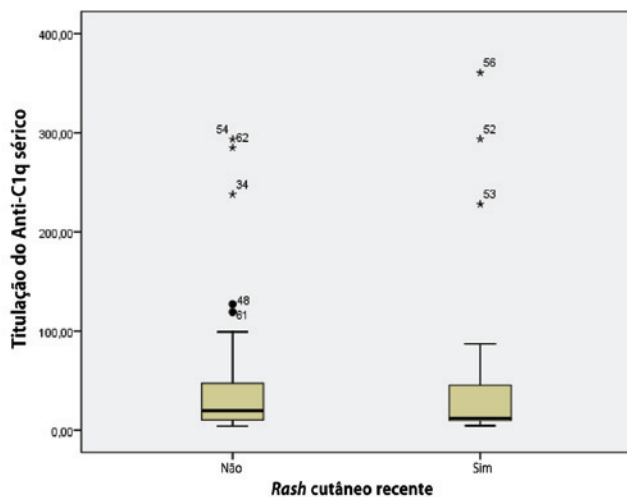


Figura 4. Titulação de anticorpo anti-C1q, segundo presença ou não de rash cutâneo recente

DISCUSSÃO

Esta foi uma amostra de portadores de LES de etnia predominantemente afrodescendente. A Região Nordeste do Brasil (particularmente o Estado da Bahia) se caracteriza por forte miscigenação racial⁽⁹⁾. Houve predomínio do gênero feminino, de maneira semelhante ao encontrado em outros trabalhos (93,4 a 98,7% do sexo feminino, *versus* 1,3 a 6,6% do sexo masculino)⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Na presente amostra, 40% dos pacientes apresentaram febre; 45,2% apresentaram eritema cutâneo recente, 27,4% apresentaram artrite em mais de duas articulações e 27,4% apresentaram úlceras mucosas. Em outro estudo, realizado em ambulatório de reumatologia, foi encontrada uma frequência de febre em 29,6% dos pacientes, rash cutâneo em 56,8%, artrite em 54,3%, e úlceras mucosas em 39,2%. Uma hipótese para explicar a menor ocorrência de artrite no atual estudo é o fato de ter sido utilizado o critério de acometimento de duas ou mais articulações, contra o envolvimento de apenas uma articulação, no outro estudo. Além disso, o primeiro estudo envolveu a amostra coletada em hospital de clínica geral, o outro estudo foi realizado em ambulatório de especialidade⁽¹³⁾.

Diversos estudos demonstram a relação entre NL e presença de anti-C1q, em uma frequência que variou de 59 a 97,4%⁽¹⁰⁻¹³⁾. Em nossa amostra, a prevalência de anti-C1q positivo entre os que tiveram nefrite foi de 86,67%.

Títulos de anti-C1q foram mais altos em pacientes portadores de NL quando comparado àqueles sem nefrite (Figura 3), o que sugere associação deste autoanticorpo com a patogênese da NL, justificando a ideia de acompanhamento de indivíduos com títulos crescentes de anti-C1q para a detecção precoce de desenvolvimento de NL, o que tem sido mostrado em estudos prospectivos^(10,11).

Esse marcador pode estar associado também a outras manifestações clínicas frequentes, como a febre, ou menos frequentes, como a pleurite. Em outro estudo, os autores encontraram apenas associação com proteinúria, não havendo associação dos títulos de anti-C1q com outras manifestações clínicas⁽¹³⁾. Tais diferenças podem decorrer das diferentes características clínicas e demográficas entre as duas amostras. De fato, os anticorpos anti-C1q correlacionam-se a atividade de lúpus de uma maneira geral, uma vez que vários estudos demonstram associação entre títulos de anti-C1q e o escore de SLEDAI^(13,14). No presente estudo houve correlação moderada e positiva entre estes últimos: correlação de Spearman: rho=+0,4; p=0,001.

Entretanto, os anticorpos anti-C1q podem estar elevados sem que haja nefrite ou mesmo atividade lúpica (teste falso-positivo). Estudos conduzidos por Marto et al.⁽¹⁰⁾, Trendenlburg et al.⁽¹¹⁾, Moura et al.⁽¹³⁾, e Frémeaux-Bacchi et al.⁽¹⁵⁾ sugerem que, na verdade, a ausência de títulos elevados de anti-C1q é que parece descartar a presença de NL.

Como demonstrado por Trendenlburg et al.⁽¹¹⁾ e Moura et al.⁽¹³⁾, o valor preditivo negativo desse teste é notoriamente elevado (97,8%⁽¹¹⁾ e 94,59%⁽¹³⁾), mas não a especificidade (70,3%⁽¹¹⁾ e 74,47%⁽¹³⁾) e nem mesmo a sensibilidade (97,25%⁽¹¹⁾ e 86,66%⁽¹³⁾). Tais estudos compararam os títulos de anti-C1q com presença de nefrite comprovada por biópsia e, portanto, caracterizam-se como estudos de diagnóstico.

A importância clínica desses últimos estudos é a de que dificilmente haverá nefrite em caso de anti-C1q negativo. Esse fato pode evitar rebiópsias renais não necessárias, fortalecendo a necessidade de monitorização dos títulos desse anticorpo. Entendendo a NL como uma das mais graves manifestações de atividade lúpica, um teste de alto valor preditivo negativo é muito bem-vindo^(10,11).

Uma limitação deste estudo foi o fato de ter um desenho do tipo corte transversal, podendo estabelecer associações, mas não relação de causa e efeito. Ele serve, porém, de base para estudos de coorte futuros sobre o tema. Um ponto forte do estudo, entretanto, está no fato de ter sido encontrada associação de anti-C1q e nefrite em indivíduos de etnia predominantemente afrodescendente, enquanto que a maior parte dos estudos relacionados ao tema envolveram amostras de etnia caucasiana (estudos europeus e norte-americanos).

CONCLUSÃO

Títulos elevados de anti-C1q se associaram à atividade de lúpus erimatoso sistêmico de maneira geral. As seguintes manifestações clínicas se associaram aos altos títulos de anti-C1q: pleurite, febre e nefrite. A prevalência de anti-C1q positivo no grupo com nefrite foi significativamente maior quando comparada à do grupo sem nefrite. Novos estudos de coorte, envolvendo um maior n amostral, devem ser realizados para esclarecer se existe relação de causa e efeito entre os anticorpos anti-C1q e a ocorrência de nefrite lúpica.

REFERÊNCIAS

1. Carneiro-Sampaio M, Liphaut BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus pathophysiology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2008;28 Suppl 1:S34-41.
2. Ward MM. Changes in the incidence of end stage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996-2004. *J Rheumatol*. 2009;36(1):63-7.
3. Agnello V, Koffler D, Eisenberg JW, Winchester RJ, Kundel HG. C1g precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types. *J Exp Med*. 1971;134(3):228-41.
4. Trendelenburg M, Courvoisier S, Spath PJ, Moll S, Mihatsch M, Itin P, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis or systemic lupus erythematosus? *Am J Kidney Dis*. 1999;34(4):745-51.
5. Pickering MC, Botto M. Are anti-C1q antibodies different from other SLE autoantibodies? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(8):490-3.
6. Mannik M, Wener MH. Antibodies to the collagen-like region of C1q are deposited in renal glomeruli of patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(8):1504-11.
7. Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, Duijs JM, Bajema IM, Prins FA, et al. AntiC1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest*. 2004;114(5):679-88. Comment in: *J Clin Invest*. 2004;114(5):616-9.
8. Siegert CE, Daha MR, Tseng CM, Coremans IE, van Es LA, Breedveld FC. Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(12):851-6.
9. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais. Uma análise das condições de vida da população brasileira [internet]. Brasília: IBGE; 2010. [citado 2012 Nov 1]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/indicadoresminimos/sinteseindicadores2010/SIS_2010.pdf
10. Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, Hughes GR, Khamashta MA. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):444-8. Comment in: *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):1108.
11. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Podukova E, Moll S, Regenass S, Frémeaux-Bacchi V, et al. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3115-21.
12. Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, Bianchi L, Gallelli B, Moroni G. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:47-51.
13. Moura CG, Lima I, Barbosa L, Athanazio D, Reis E, Reis M, et al. Anti-C1q Antibodies: Association with nephritis and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Anal*. 2009;23(1):19-23.
14. Horvath L, Czirjak L, Fekete B, Jakab L, Pozsonyi T, Kalabay L, et al. High level of antibodies against C1q are associated with disease activity and nephritis but not with other organs manifestations in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(6):667-72.
15. Frémeaux-Bacchi V, Noel LH, Schifferli JA. No lupus nephritis in the absence of antiC1q autoantibodies? *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(12):2041-3.