

Investigación original

Anticuerpos Anti-C1q como marcadores de compromiso renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Yúrika Paola López^a, Luis Alonso González^b, Mauricio Restrepo^b,
Libia María Rodríguez^a, Alba Luz León^a, David Severiche^a,
Luis F. García^a y Gloria Vásquez^{a,b,*}

^aGrupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Sede de Investigación Universitaria (SIU), Medellín, Colombia

^bGrupo de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de julio de 2013

Aceptado el 13 de enero de 2014

Palabras clave:

Anticuerpos Anti-C1q

Anticuerpos Anti-DNA

Nefritis lúpica

R E S U M E N

El compromiso renal en el lupus eritematoso sistémico (LES) es uno de los mayores determinantes del curso y pronóstico de estos pacientes. Existe evidencia de la asociación de anticuerpos anti-C1q y el desarrollo de nefritis lúpica.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de anticuerpos anti-C1q y su asociación con nefritis lúpica en pacientes colombianos con LES.

Métodos: Estudio de corte transversal en el cual se incluyeron 80 pacientes con diagnóstico de LES según criterios del Colegio Americano de Reumatología. La cuantificación de anticuerpos anti-C1q séricos se realizó por ELISA, se consideraron positivas concentraciones ≥ 15 U/ml.

Resultados: Los pacientes eran predominantemente mujeres (87%) y 43,7% tuvieron proteinuria $>0,5$ g/día, la cual fue más común en pacientes jóvenes y apareció tempranamente en la enfermedad. Cuarenta y cuatro (55%) de los pacientes tenían anticuerpos anti-C1q positivos, en quienes la proteinuria fue más frecuente ($OR=4.3$, IC95% 1.7 – 11, $p=0.003$).

Se encontró correlación inversa débil entre los títulos de anti-C1q, el consumo de C3 ($r=-0.54$, $p<0.001$) y la depuración de creatinina ($r=-0.33$, $p=0.035$); una correlación directa débil, con la proteinuria ($r=0.35$, $p=0.024$) y la actividad de la enfermedad, la cual se determinó con el Índice de Actividad de Enfermedad (SLEDAI) ($r=0.48$, $p<0.0001$).

Conclusiones: Los anticuerpos anti-C1q pueden ser útiles en la evaluación de la nefritis lúpica activa, y podrían ser implementados como un marcador diagnóstico de nefritis lúpica y como un posible marcador de actividad de la enfermedad en pacientes con LES, tal como lo ha sugerido la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR).

© 2012 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: glomavas@gmail.com (G. Vásquez).

Anti-C1q antibodies as markers of renal compromise in patients with systemic lupus erythematosus

S U M M A R Y

Keywords:

Anti-C1q antibodies
Anti-DNA antibodies
Lupus nephritis

Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the major determinants of the course and prognosis of these patients. There is evidence of the association of anti-C1q antibodies and the development of lupus nephritis.

The aim of this study was to determine the prevalence of anti-C1q antibodies and its association with lupus nephritis in Colombian patients with SLE.

Methods: 80 SLE patients as defined by the American College of Rheumatology criteria. Quantification of anti-C1q antibodies in patients' sera was performed by ELISA and concentrations greater than 15U/ml were considered positive.

Results: Patients were predominantly women (87%) and 43.7% of them had proteinuria > 0.5 g / 24 hours which was more common in younger patients and early in the course of the disease. Forty-four (55%) of patients had positive anti-C1q, in whom, proteinuria was more frequent (OR = 4.3 95% CI 1.7 - 11, p = 0.003).

A weak inverse correlation between anti-C1q titers, C3 consumption ($r = -0.54$, $p < 0.001$) and creatinine clearance was found ($r = -0.33$, $p = 0.035$); similarly, we also found a weak direct correlation with proteinuria ($r = 0.35$, $p = 0.024$) and disease activity ascertained with the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) ($r = 0.48$, $p < 0.0001$).

Conclusions: Anti-C1q antibodies might be valuable for the evaluation of active lupus nephritis, and might be valuable for the evaluation of active lupus nephritis, and could be included as a diagnostic marker of lupus nephritis and maybe as a marker for disease activity, as suggested by the European League Against Rheumatism (EULAR).

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

El sistema complemento juega un papel muy importante en la respuesta inmune innata. El C1q es el primer componente involucrado en su activación por la vía clásica y participa en la depuración de los complejos inmunes; así mismo sirve de puente con la inmunidad adaptativa en el mantenimiento de la tolerancia mediante la remoción de los cuerpos apoptóticos¹.

La deficiencia hereditaria de la fracción C1q del complemento se asocia como un factor independiente conocido para el desarrollo del LES (Lupus Eritematoso Sistémico) por lo cual se postula que el C1q juega un papel protector¹. En cambio, una deficiencia parcial adquirida de C1q, debida a la activación del complemento, es común en los pacientes con LES. Por lo que, la deficiencia del C1q no solo está involucrada en su patogénesis, sino que también está implicada en la respuesta autoinmune efectora que caracteriza al LES y en la remoción de cuerpos apoptóticos, conocida fuente de autoantígenos^{1,2}.

En 1984 se publicó el primer reporte de anticuerpos anti-C1q en el suero de pacientes con LES³ y actualmente se ha reportado en el 34 a 47% de los pacientes, comparativamente con 3 a 5% de individuos sanos⁴. Así mismo, se han eluido anticuerpos anti-C1q de la membrana basal glomerular de pacientes con nefritis lúpica proliferativa⁵. Adicionalmente, aunque en menor proporción, se han encontrado anticuerpos anti-C1q en otras manifestaciones del LES como la neumonitis y en el compromiso del sistema nervioso central⁶.

Los anticuerpos anti-C1q se unen a la porción semejante al colágeno de esta fracción del complemento⁵ y son principalmente del tipo IgG₂⁷. Su papel en la patogénesis de la enfermedad no es claro, se ha propuesto que pueden actuar sistémicamente regulando positivamente la activación del complemento por la vía clásica e interfiriendo con la remoción de cuerpos apoptóticos, o localmente potenciando el daño iniciado por el depósito de complejos inmunes^{8,9}. Sin embargo, los anticuerpos anti-C1q *per se* no activan la cascada del complemento¹⁰, pero su unión a C1q previamente fijado a la membrana basal glomerular puede alterar su configuración y de esta manera amplificar la activación del complemento¹¹.

Al ser el LES una enfermedad sistémica con compromiso multiorgánico, no todos los pacientes presentan los mismos síntomas y no todos los órganos se afectan al mismo tiempo, por lo que sería importante encontrar un marcador predictivo de afección específica de órgano, que permita, además, evaluar la respuesta al tratamiento. Es por esto que en el consenso de expertos de la EULAR se ha propuesto la medición de anticuerpos anti-C1q como una medida útil en el seguimiento de los pacientes con LES y, sobre todo, para establecer la presencia del compromiso renal (respaldado por 8 estudios, propuesto como una recomendación categoría 4B)¹². En nuestro medio se carece de información acerca de la utilidad de los niveles de anti-C1q como biomarcador.

Ya que el compromiso renal es uno de los mayores determinantes del curso y pronóstico de la enfermedad, se decidió llevar a cabo el presente estudio cuyo objetivo fue determi-

nar la prevalencia de anticuerpos anti-C1q en pacientes con LES y su asociación con nefritis lúpica, con el fin de resaltar la importancia de evaluar este tipo de anticuerpos y, posiblemente, en un futuro implementar esta prueba dentro del panel de ayudas diagnósticas en el manejo de pacientes con LES.

Materiales y métodos

Población de estudio: Se realiza un estudio de corte transversal en el cual se incluyeron todos los pacientes adultos con diagnóstico de LES atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) entre enero-junio de 2009, seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios de elegibilidad del estudio.

Criterios de inclusión: Mayores de 18 años, con diagnóstico de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1982¹³, quienes consultaron al Servicio de Reumatología del HUSVF o estuvieron hospitalizados dentro de la misma institución y aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión: pacientes con infecciones en el área de punción para la toma de la muestra, infecciones severas, neoplasias asociadas, compromiso renal por patología diferente al LES, alteraciones psicoafectivas que impidieran una adecuada colaboración durante la toma de la muestra y pacientes sometidos a trasplante renal.

Ochenta pacientes cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio, previa firma de un consentimiento informado aprobado por los Comités de Ética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y del HUSVF.

Se consideró compromiso renal la presencia de proteinuria \geq a 500 mg/dl en orina de 24 horas, el deterioro en la función renal explicable por actividad de la enfermedad y medido por la depuración de creatinina, o la evidencia histológica de nefritis lúpica.

Medición de anti-C1q por Ensayo de Inmunoabsorción Ligado a Enzima (ELISA): La concentración de anticuerpos anti-C1q en el suero de los pacientes se determinó mediante una prueba de ELISA comercial (Bühlmann Laboratories Ag, Schönenbuch, Switzerland) según las instrucciones provistas por el fabricante. Las muestras se procesaron por duplicado y las lecturas de absorbancias se realizaron en un lector de ELISA (ELx800NB, BioTek instruments Inc, Winooski, VT) a 450nm. La concentración de anticuerpos presentes en cada muestra se estableció con una curva estándar de diluciones en un rango de 5 a 500U/ml. Las muestras fueron consideradas positivas por encima de 15U/ml, según las instrucciones del fabricante.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y proporciones, y las cuantitativas por medio de la mediana con su respectivo rango intercuartílico dada

la distribución heterogénea de los datos. Para la comparación de las características clínicas entre los pacientes con y sin compromiso renal se utilizaron las pruebas ji-cuadrado ó la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario, para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Se estimaron las razones de disparidad (OR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% para las asociaciones estadísticamente significativas. Se calculó el Coeficiente de Correlación de Spearman para determinar la relación entre los niveles de los anticuerpos anti-C1q y el grado de severidad de la nefritis lúpica. Valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. El análisis estadístico se llevó a cabo en los paquetes GraphPad Prism versión 5.0 (San Diego) y SPSS (Statistical Program for Social Science) versión 15.0 (Chicago).

Resultados

Ochenta pacientes con LES, según los criterios del ACR (American College of Rheumatology)¹³ fueron incluidos. Las características clínicas se muestran en la tabla 1. Más del 80% de los pacientes eran mujeres, un alto porcentaje tenía bajos niveles de C3 (71%). El compromiso renal, determinado por proteinuria en cualquier momento de la enfermedad, se encontró en 45 pacientes (56.3%). Los pacientes con proteinuria eran más jóvenes que aquellos sin ella (fig. 1A). La proteinuria se presentó en forma temprana después del diagnóstico (fig. 1B). Un poco más de la mitad de los participantes tenía anticuerpos anti-C1q positivos (55%) con una mediana de 74 u/ml rango 32-130 u/ml y más del 70% de los pacientes presentó anti-DNA positivo. De los pacientes con compromiso renal 71% y 69% eran positivos para anti-C1q y anti DNA, respectivamente.

Los niveles de anticuerpos anti-C1q fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con compromiso renal activo (mediana 51 u/ml, RIC 11-98 u /ml) comparativamente con los pacientes sin compromiso renal (mediana 5 u /ml RIC 0-19 u/ml) y aunque no fue significativo los niveles fueron bajos en 4/6 pacientes con historia de compromiso renal y no activos actualmente (fig. 2).

Se correlacionaron los niveles de anticuerpos anti-C1q con algunas variables clínicas marcadoras de daño renal, encontrándose una correlación positiva débil con los niveles de proteinuria ($r=0.35$, $p<0.024$) con 9/36 pacientes negativos para anti-C1q y proteinurias mayores a 500 mg/dl y 6/44 pacientes positivos para anti-C1q con proteinurias menores a 500 mg/dl

Tabla 1 – Características clínicas de los pacientes

Características	n (%) n =80
Sexo femenino	70 (87.5)
Anti-DNA positivo n=54	41 (75.9)
Niveles de C3 (<90 mg/dl) n=56	40 (71.4)
Compromiso renal	45 (56.3)
Compromiso renal activo	35 (43.7)
SLEDAI mediana y rango intercuartil (RIC)	7 (2-12)

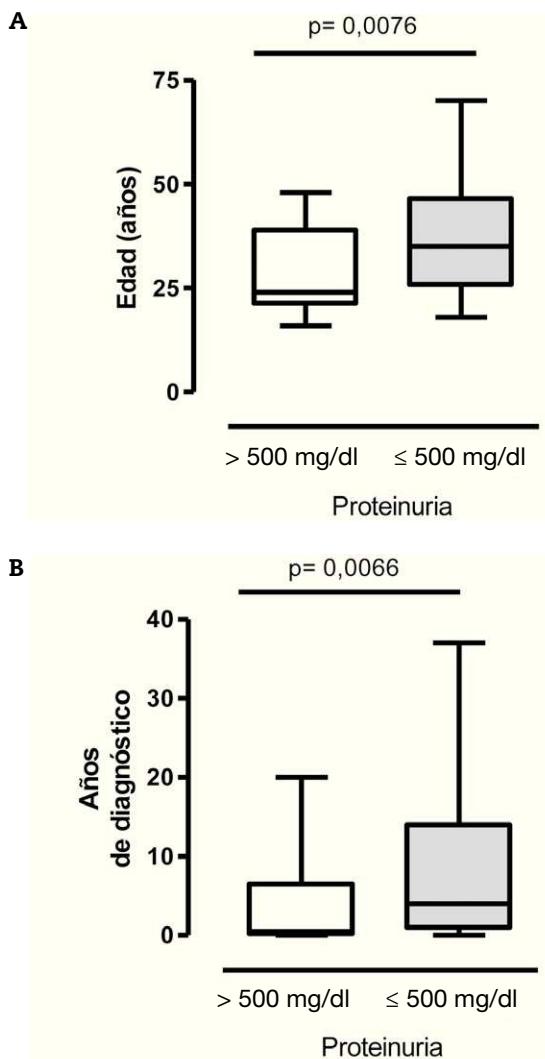


Figura 1 – Los pacientes jóvenes tienen mayor tendencia a presentar compromiso renal (A). Los pacientes con lupus desarrollan compromiso renal temprano en el curso de la enfermedad (B).

(fig. 3A). Por su parte, se encontró correlación negativa aunque débil con la depuración de creatinina ($r=-0.33$, $p<0.03$) (fig. 3B) y los niveles de C3 ($r=-0.54$, $p<0.001$) (fig. 3C).

Con respecto a la relación de anti-C1q y el tipo histológico, se tuvo acceso a 20 biopsias renales, de estas 14 pacientes presentaron niveles mayores a 15U/ml de anti-C1q, la mayoría de los pacientes eran tipo IV (clasificación WHO) (9/20). Según el tipo histológico la positividad se distribuyó así: tipo II 1/1 fue positivo, de la tipo III 5/6, de la IV 6/9, en la V solo se presentó un paciente y fue negativo, en la tipo VI hubo 1/1 y en la combinada IV+V, uno de dos pacientes fue positivo para anti-C1q.

La presencia de anti-C1q se asoció a índices mayores de actividad de la enfermedad medida por SLEDAI mediana de 9 vs. 3.5 (fig. 3D).

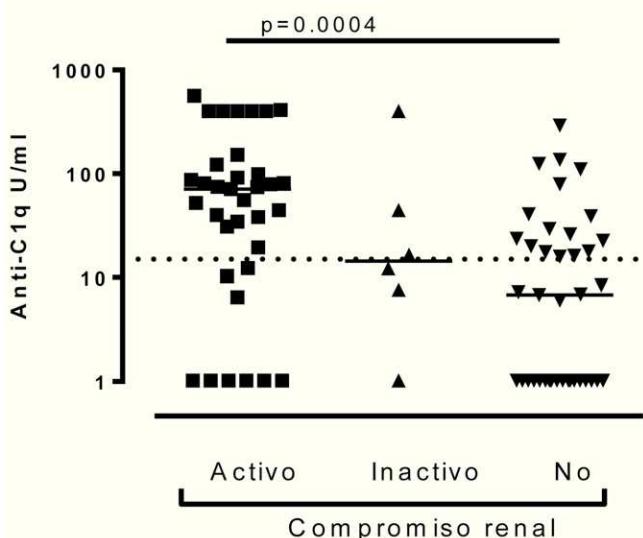


Figura 2 – El compromiso renal activo (proteinuria) es más frecuente en los pacientes con Anti-C1q positivo. Se consideraron activos los pacientes con proteinuria > 500 mg/dl en muestra de orina de 24 horas al momento de la toma de la muestra de la evaluación del anti-C1q. Inactivos paciente con historia de proteinuria previa o biopsia renal que demuestra nefritis lúpica en algún momento de su enfermedad. Las concentraciones de anti-C1q se presentan en forma logarítmica.

Discusión

En la patogénesis de LES están involucrados diversos anticuerpos, dirigidos contra un gran número de autoantígenos intracelulares y de superficie. Algunos de los anticuerpos comúnmente encontrados son anti-DNAds, anti-ssDNA, anti-C1q, anti-Ro y anti-Sm, y la presencia de uno o varios de ellos se ha asociado a diferentes manifestaciones clínicas¹⁴. Por ejemplo, la presencia de anti-DNAds y anti-C1q se ha asociado a daño renal y vasculitis urticariaforme hipocomplementémica, en cambio la presencia de anti-Ro y anti-La se ha asociado al Síndrome de Sjögren y al desarrollo de lupus neonatal¹⁴.

La glomerulonefritis es el mayor determinante del curso y pronóstico del LES y es clínicamente evidente en un alto porcentaje de los pacientes, principalmente en los primeros 5 años de la enfermedad¹⁵. El diagnóstico de nefritis lúpica se hace según Wallace–Dubois, cuyos criterios mayores incluyen las características histopatológicas¹⁴, aunque no existe una correlación exacta entre la clasificación histológica y la clínica de los pacientes¹⁶, por lo cual los hallazgos en el estudio patológico no tienen una buena capacidad para predecir la magnitud del daño renal¹⁷. En los últimos años se han buscado otros métodos diferentes a la biopsia renal, no invasivos, sensibles y específicos, que permitan evaluar la actividad renal del LES y orientar el tratamiento. En este sentido otros autores han propuesto que el daño y su severidad son dependientes del tipo de autoanticuerpos, entre ellos anti-DNAds y

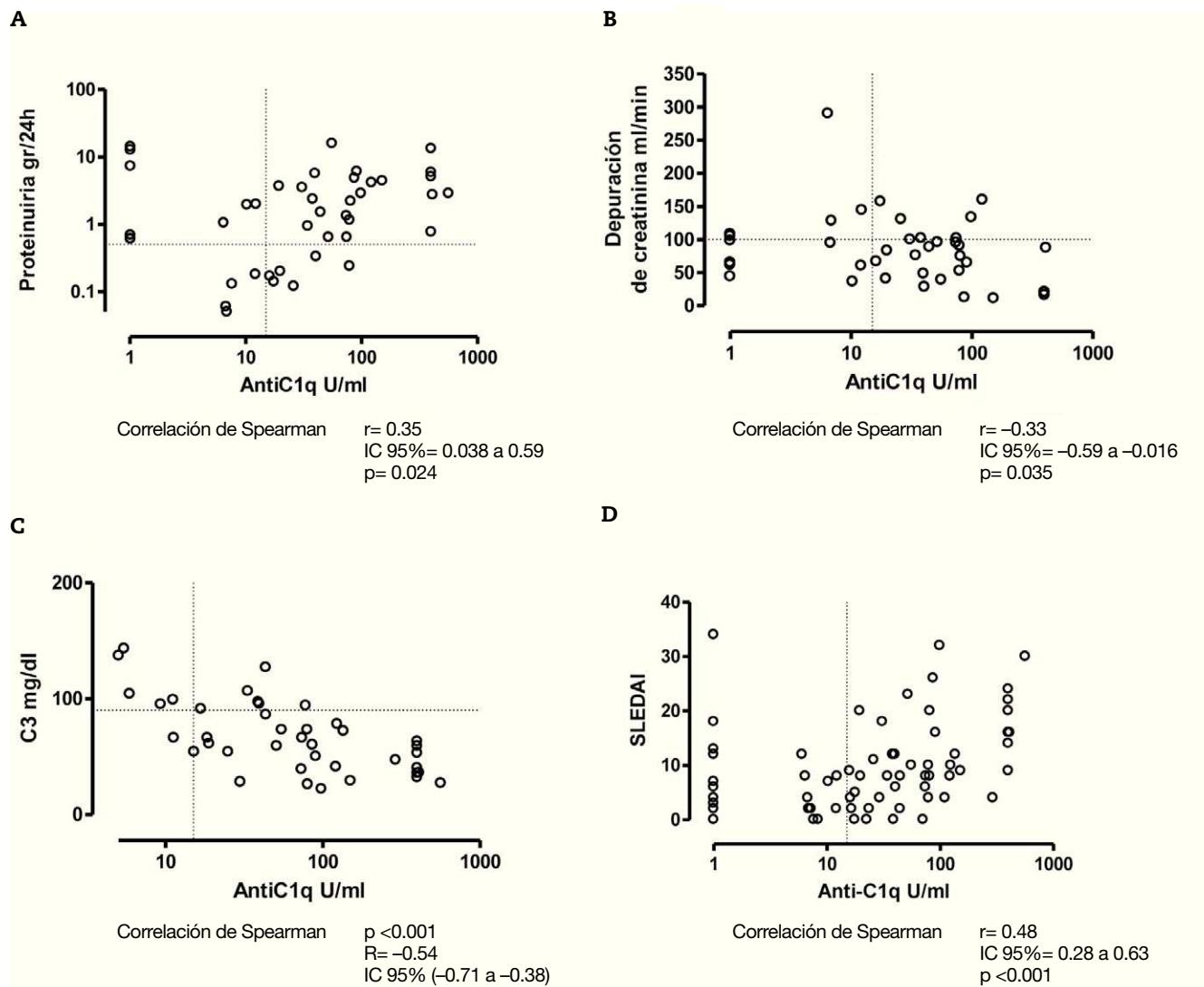


Figura 3 – (A) Correlación débilmente positiva de las concentraciones de Anti-C1q, presentadas en forma logarítmica, con el nivel de proteinuria. (B) Correlación negativa débil de las concentraciones de Anti-C1q con la depuración de creatinina. (C) Correlación negativa de los niveles de C3 con las concentraciones de Anti-C1q. (D) Correlación del índice de actividad (SLEDAI) con anti-C1q.

anti-C1q o de marcadores inflamatorios como los niveles de quemoquinas urinarios¹⁸.

Mientras los anti-DNAds siguen siendo considerados como el principal marcador inmunológico para el seguimiento de los pacientes con nefritis lúpica, el valor de los anticuerpos anti-C1q sigue siendo controversial¹⁹. Recientemente se ha propuesto que la presencia de anticuerpos anti-C1q es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de nefritis lúpica. Un estudio realizado con 99 muestras de suero de 40 pacientes con nefritis lúpica, demostrada por biopsia, y 35 muestras de suero de 21 pacientes con LES sin compromiso renal, encontró que la sensibilidad de los anticuerpos anti-C1q para detectar enfermedad renal activa fue del 86% y la especificidad del 95%, mientras que la medición de anticuerpos anti-DNAads fue 79 y 84% respectivamente²⁰. También se ha reportado que la

monitorización de estos anticuerpos puede usarse para predecir un futuro daño renal en los siguientes 2-6 meses de su aparición. Marto et al.²¹, incluyeron 151 pacientes con LES, de los cuales 68 tenían nefritis lúpica y 83 pacientes sin historia de compromiso renal al momento de la toma de muestra; de estos 83 pacientes, 33 (49%) eran anti-C1q positivos y 9 de ellos desarrollaron nefritis lúpica, en cambio ninguno de los pacientes anti-C1q negativos desarrolló nefritis lúpica, en un periodo de observación de 6 meses, lo que le dio a esta prueba un valor predictivo negativo del 100% en este estudio. En nuestro estudio, 69% de los pacientes con compromiso renal por LES era anti DNAads, 71% fue positivo para anti C1q y 53% fue positivo para ambos, lo cual concuerda con otros estudios^{20,22,23}. Niveles más altos de estos anticuerpos se observaron en pacientes con nefritis activa y se encontró

una correlación positiva, aunque débil, entre los niveles de proteinuria y los de anti C1q. Adicionalmente, los anticuerpos anti-C1q se presentaron en ausencia de compromiso renal en 12 pacientes (15%), sin embargo, cuatro de estos tenían SLEDAI ≥ 8 con compromisos muy graves como vasculitis abdominal.

Los anticuerpos anti-C1q se encontraron, además, en enfermedad renal no activa; sin embargo, en estos casos los niveles de los anticuerpos fueron bajos 61 u/ml (34-319) vs. 79 u/ml (43-373) en los pacientes con enfermedad renal activa.

En cuanto al tratamiento se ha reportado que la eliminación de los anticuerpos mediante plasmáferesis seriada o inmunoabsorción de C1q mejora los síntomas de los pacientes, y cuando hay una buena respuesta de la enfermedad al tratamiento inmunosupresor los títulos de anti-C1q disminuyen significativamente²³. Hallazgos que refuerzan la participación de los anti-C1q en la patogénesis de la nefritis lúpica.

En la actualidad, todos los esfuerzos están dirigidos al desarrollo de biomarcadores que permitan cuantificar el daño de órgano y la respuesta o no a las terapias instauradas sin el riesgo de métodos invasivos como la biopsia renal. En el presente estudio podemos concluir que al igual que los anti-DNAs, los anti C1q se detectan en pacientes con compromiso renal y pudieran ser considerados como una herramienta no invasiva dentro del panel de ayudas diagnósticas existentes para pacientes con LES, tal como lo ha sugerido EULAR¹⁴.

Agradecimientos

Al Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia por su apoyo económico para la realización del estudio.

Al programa de Sostenibilidad Universidad de Antioquia.

Al Hospital Universitario San Vicente Fundación.

A los pacientes.

R E F E R E N C I A S

- Tsirogianni, A., E. Pipi, and K. Soufleros. 2009. Relevance of Anti-C1q Autoantibodies to Lupus Nephritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1173:243-251.
- Botto, M., and M. J. Walport. 2002. C1q, autoimmunity and apoptosis. *Immunobiology* 205:395-406.
- Uwatoko, S., S. Aotsuka, M. Okawa, Y. Egusa, R. Yokohari, C. Aizawa, and K. Suzuki. 1984. Characterization of C1q-binding IgG complexes in systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 30:104-116.
- Fremeaux-Bacchi, V., L. H. Noel, and J. A. Schifferli. 2002. No lupus nephritis in the absence of antiC1q autoantibodies? *Nephrol. Dial. Transplant.* 17:2041-2043.
- Mannik, M., and M. H. Wener. 1997. Deposition of antibodies to the collagen-like region of C1q in renal glomeruli of patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 40:1504-1511.
- Monova, D., S. Monov, K. Rosenova, and T. Argirova. 2002. Autoantibodies against C1q: view on association between systemic lupus erythematosus disease manifestation and C1q autoantibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 61:563-564.
- Norsworthy, P., E. Theodoridis, M. Botto, P. Athanassiou, H. Beynon, C. Gordon, D. Isenberg, M. J. Walport, and K. A. Davies. 1999. Overrepresentation of the Fcgamma receptor type IIA R131/R131 genotype in caucasoid systemic lupus erythematosus patients with autoantibodies to C1q and glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 42:1828-1832.
- Kallenberg, C. G. 2008. Anti-C1q autoantibodies. *Autoimmun. Rev.* 2008;7:612-5.
- Seelen, M. A., L. A. Trouw, and M. R. Daha. 2003. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 12:619-624.
- Flierman, R., and M. R. Daha. 2007. Pathogenic role of anti-C1q autoantibodies in the development of lupus nephritis-a hypothesis. *Mol. Immunol.* 44:133-138.
- Potlukova, E., and P. Kralikova. 2008. Complement component c1q and anti-c1q antibodies in theory and in clinical practice. *Scand. J. Immunol.* 67:423-430.
- Bertsias, G., J. P. Ioannidis, J. Boletis, S. Bombardieri, R. Cervera, C. Dostal, J. Font, I. M. Gilboe, F. Houssiau, T. Huizinga, D. Isenberg, C. G. Kallenberg, M. Khamashta, J. C. Piette, M. Schneider, J. Smolen, G. Sturfelt, A. Tincani, V. R. van, C. Gordon, and D. T. Boumpas. 2008. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann. Rheum. Dis.* 67:195-205.
- Tan, E. M., A. S. Cohen, J. F. Fries, A. T. Masi, D. J. McShane, N. F. Rothfield, J. G. Schaller, N. Talal, and R. J. Winchester. 1982. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 25:1271-1277.
- Mok, C. C., and C. S. Lau. 2003. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Pathol.* 56:481-490.
- Tang, S., S. L. Lui, and K. N. Lai. 2005. Pathogenesis of lupus nephritis: an update. *Nephrology. (Carlton.)* 10:174-179.
- Weening, J. J., V. D'Agati, M. M. Schwartz, S. V. Seshan, C. E. Alpers, G. B. Appel, J. E. Balow, J. A. Bruijn, T. Cook, F. Ferrario, A. B. Fogo, E. M. Ginzler, L. Hebert, G. Hill, P. Hill, J. C. Jennette, N. C. Kong, P. Lesavre, M. Lockshin, L. M. Looi, H. Makino, L. A. Moura, and M. Nagata. 2004. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 65:521-530.
- Boumpas, D. T., and J. E. Balow. 1998. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus* 7:622-629.
- Avihingsanon, Y., P. Phumesin, T. Benjachat, S. Akkasilpa, V. Kittikowit, K. Praditpornsilpa, J. Wongpiyabavorn, S. Eiam-Ong, T. Hemachudha, K. Tungsanga, and N. Hirankarn. 2006. Measurement of urinary chemokine and growth factor messenger RNAs: a noninvasive monitoring in lupus nephritis. *Kidney Int.* 69:747-753.
- Yin, Y., X. Wu, G. Shan, and X. Zhang. 2012. Diagnostic value of serum anti-C1q antibodies in patients with lupus nephritis: a meta-analysis. *Lupus* 21:1088-1097.
- Sinico, R. A., A. Radice, M. Ikehata, G. Giammarresi, C. Corace, G. Arrigo, B. Bollini, and V. M. Li. 2005. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis: prevalence and clinical significance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1050:193-200.
- Marto, N., M. L. Bertolaccini, E. Calabuig, G. R. Hughes, and M. A. Khamashta. 2005. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease

- activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 64:444-448.
22. Matrat A., C. Veysseire-Balter, P. Trolliet, E. Villar, F. Dijoud, J. Bienvenu, and N. Fabien. 2011. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: predictive value for renal flares. *Lupus* 20:28-34.
23. Trendelenburg, M., M. López-Trascasa, E. Potlukova, S. Moll, S. Regenass, V. Fremeaux-Bacchi, J. Martínez-Ara, E. Jancova, M. L. Picazo, E. Honsova, V. Tesar, S. Sadallah, and J. Schifferli. 2006. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21:3115-3121.