

# *Anticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil*

Adriana Almeida de Jesus<sup>1</sup>, Lucia Maria Arruda Campos<sup>1</sup>, Bernadete Lourdes Liphau<sup>2</sup>, Magda Carneiro-Sampaio<sup>3</sup>, Cristóvão Luis Pitanguera Manguera<sup>4</sup>, Eliane Aparecida Rosseto<sup>5</sup>, Clovis Artur Almeida da Silva<sup>6</sup>, Morton Scheinberg<sup>7</sup>

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a presença de anticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-DNA de duplo filamento (dsDNA) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e controles. **Métodos:** Foram analisados 67 pacientes com LESJ e 34 controles saudáveis para presença de anticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA pelo método ELISA. Os níveis de C1q foram avaliados por imunodifusão radial. **Resultados:** Na época, a média de idade era similar entre os pacientes com LESJ e os controles ( $14,6 \pm 3,86$  vs.  $13,6 \pm 2,93$  anos;  $P = 0,14$ ). Foram observadas frequências mais altas de anticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA em pacientes com LESJ em relação aos controles (20% vs. 0%;  $P = 0,0037$ ; 48% vs. 0%;  $P < 0,0001$  e 69% vs. 3%;  $P < 0,0001$ , respectivamente). A mediana dos anticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA também foi significativamente mais alta em pacientes com LESJ em relação aos controles [9,6 (5,5–127) vs. 7,5 (5–20) unidades,  $P = 0,0006$ ; 18 (1,9–212) vs. 3,2 (1,7–17) unidades,  $P < 0,0001$ ; e 111 UI/mL (6–741) vs. 14 (6–33) UI/mL,  $P < 0,0001$ , respectivamente]. A sensibilidade para os anticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA foi: 21% (IC: 11–33), 49% (IC: 36–62) e 70% (IC: 57–81). A especificidade foi de 100% (IC: 88–100), 100% (88–100) e 97% (IC: 83–99), respectivamente. Foi observada uma correlação positiva entre os níveis de anti-dsDNA e tanto anticorpos anti-C1q ( $r = 0,51$ ; IC: 0,29–0,68;  $P < 0,0001$ ) como anticromatina/nucleossomo ( $r = 0,87$ ; IC: 0,79–0,92;  $P < 0,0001$ ). Foi observada uma correlação negativa entre os níveis de anti-C1q e C1q ( $r = -0,33$ ; IC:  $-0,56$ – $0,05$ ;  $P = 0,018$ ). A frequência de anti-dsDNA foi mais alta em pacientes com SLEDAI-2K  $\geq 1$  ( $P = 0,0047$ ), e não foram observadas diferenças nas frequências desses três autoanticorpos e nefrite ( $P > 0,05$ ). **Conclusão:** Nosso estudo demonstrou elevada especificidade para diagnóstico de lúpus envolvendo os três autoanticorpos, especialmente anti-C1q e anticromatina/nucleossomo.

**Palavras-chave:** lúpus eritematoso sistêmico juvenil, complemento C1q, nucleossomos, autoanticorpos, DNA.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de vários

autoanticorpos. Autoanticorpos específicos e patogênicos foram previamente estudados em pacientes com LES juvenil (LESJ), particularmente os anticorpos anti-C1q,<sup>1-4</sup> anti-DNA de duplo filamento (anti-dsDNA)<sup>3-5</sup> e anticromatina/

Recebido em 02/12/2011. Aprovado, após revisão, em 05/09/2012. Suporte Financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (bolsa 2008/58238-4), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (bolsas 303165/2008-1 para MCS e 302724/2011-7 para CAS) e Bolsa da Federico Foundation para CAS. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – ICr-HC-FMUSP.

1. Doutora em Reumatologia Pediátrica; Médica-Assistente da Unidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – ICr-HC-FMUSP

2. Doutora em Reumatologia Pediátrica; Médica-Assistente do Laboratório de Investigação Médica (LIM) 36, HC-FMUSP

3. Professora Titular do Departamento de Pediatria, HC-FMUSP

4. Doutor em Patologia, HC-FMUSP; Chefe do Departamento de Patologia, Hospital Israelita Albert Einstein, e da Seção de Autoanticorpos, Laboratório Central, HC-FMUSP

5. Médica Residente em Patologia Clínica, HC-FMUSP; Médica do Departamento de Patologia, Hospital Israelita Albert Einstein; Médica da Seção de Autoanticorpos, Laboratório Central, HC-FMUSP

6. Professor Livre-Docente, Departamento de Pediatria, HC-FMUSP; Chefe da Unidade de Reumatologia Pediátrica, HC-FMUSP

7. Professor Livre-Docente em Imunologia, HC-FMUSP; Diretor Científico, Hospital Abreu Sodré – AACD; Médico, Hospital Israelita Albert Einstein

Correspondência para: Adriana Almeida de Jesus. Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 647 – Pinheiros. CEP: 05403-000. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: adriana.jesus@icr.usp.br

nucleossomo.<sup>4,5</sup> Já tivemos a oportunidade de demonstrar que, em pacientes com LESJ, a presença desses autoanticorpos foi associada à atividade de lúpus,<sup>5</sup> podendo ser um instrumento importante para monitoração do curso da doença.<sup>3</sup> Mas até onde vai nosso conhecimento, a avaliação simultânea desses três anticorpos com a avaliação da sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos para o diagnóstico de LESJ não foi levada a efeito em uma população de lúpus pediátrico.

Portanto, avaliamos a prevalência dos anticorpos anti-C1q, anti-dsDNA e anticromatina/nucleossomo em pacientes com LESJ e em controles e a possível associação desses anticorpos com nefrite lúpica e atividade da doença. Além disso, avaliamos sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos dos três autoanticorpos para o diagnóstico de LESJ.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados 67 pacientes consecutivos com LESJ acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica. Todos os pacientes atendiam aos critérios de classificação de LES do *American College of Rheumatology* (ACR).<sup>6</sup> O grupo-controle consistiu de 34 indivíduos saudáveis acompanhados na Unidade de Adolescentes no mesmo Hospital Universitário. A Comissão de Ética local aprovou o estudo, tendo sido obtido consentimento informado de todos os participantes.

### Avaliações dos autoanticorpos e C1q

Anticorpos anti-C1q foram detectados por ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) (Inova Diagnostics – QUANTA Lite™ Anti-C1q, San Diego, Califórnia, EUA). O ponto de corte para um resultado de teste positivo foi 20 unidades, conforme determinação do fabricante. Os anticorpos anticromatina/nucleossomo foram determinados por ELISA (Inova Diagnostics – QUANTA Lite™ Anti-nucleosome, San Diego, CA, EUA). O ponto de corte para um resultado de teste positivo foi 20 unidades, também conforme determinação do fabricante. Os anticorpos anti-dsDNA foram detectados pela análise de Farrzyme (The Binding Site, Birmingham, Reino Unido), com ponto de corte de 30 unidades, conforme determinação do fabricante. Todos os anticorpos foram avaliados com amostras em duplicata nos pacientes com LESJ e nos controles. Os níveis de C1q foram avaliados por imunodifusão radial (The Binding Site, Birmingham, Reino Unido) nos pacientes com LESJ, e os valores normais foram 33–209 mg/L.

### Avaliação dos dados demográficos, de nefrite e da atividade da doença

Os dados demográficos foram idade por ocasião do estudo, idade no início do LESJ e gênero. O envolvimento renal foi definido de acordo com proteinúria<sup>3</sup> (0,5 g/24 h), presença de cilindros celulares ou hematúria persistente<sup>3</sup> (10 eritrócitos por campo de grande ampliação). A atividade da doença por ocasião do estudo foi medida em todos os pacientes, utilizando o *SLE Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K).<sup>7</sup> A atividade da doença foi definida como SLEDAI-2K  $\geq$  1, tendo sido consideradas as seguintes categorias de atividade, de acordo com o escore SLEDAI-2K: ausência de atividade (SLEDAI-2K = 0), atividade leve (SLEDAI-2K = 1–5), atividade moderada (SLEDAI-2K = 6–10), atividade alta (SLEDAI-2K = 11–19) e atividade muito alta (SLEDAI-2K = 20).<sup>8</sup>

### Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou mediana para variáveis contínuas, e número (%) para variáveis categóricas. Os dados foram comparados pelo teste *t* nas variáveis contínuas, com o objetivo de avaliar diferenças entre LESJ e controles, e nos subgrupos de LESJ. As diferenças das variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste exato de Fisher. Utilizou-se o coeficiente de Spearman para avaliar as correlações entre autoanticorpos séricos e entre anticorpos anti-C1q e níveis de C1q. Também foram avaliados sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos desses anticorpos para o diagnóstico de LESJ. Para todas as análises estatísticas estabeleceu-se nível de significância em 5% ( $P < 0,05$ ).

## RESULTADOS

A média de idade por ocasião do estudo era comparável em pacientes com LESJ e controles (14,6  $\pm$  3,86 vs. 13,6  $\pm$  2,93 anos;  $P = 0,14$ ), e o percentual de participantes mulheres foi similar nos dois grupos (83% vs. 79%;  $P = 0,58$ ) (Tabela 1). A idade no início do LESJ e a duração da doença foram 8,9  $\pm$  3,20 e 6,4  $\pm$  3,52 anos, respectivamente.

Foram observadas frequências mais altas de anticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA elevados em pacientes com LESJ em relação aos controles (20% vs. 0%,  $P = 0,0037$ ; 48% vs. 0%,  $P < 0,0001$ ; e 69% vs. 3%,  $P < 0,0001$ , respectivamente). As medianas dos anticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA também foram significativamente mais altas em pacientes com LESJ em comparação com as dos controles [9,6 (5,5–127) vs. 7,5 (5–20)

**Tabela 1**

Dados demográficos e autoanticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil e em controles

Variáveis	LESJ (n = 67)	Controles (n = 34)	P
<b>Dados demográficos</b>			
Idade no início da doença, anos	8,9 ± 3,20	—	—
Duração da doença, anos	6,4 ± 3,52	—	—
Idade atual, anos	14,6 ± 3,86	13,6 ± 2,93	0,14
Gênero feminino	52 (83)	27 (79)	0,58
<b>Autoanticorpos</b>			
Anti-C1q, unidades	9,6 (5,5–127)	7,5 (5–20)	0,0006
Níveis elevados (> 20 U)	13 (20%)	0 (0%)	0,0037
Anticromatina/nucleossomo, unidades	18 (1,9–212)	3,2 (1,7–17)	< 0,0001
Níveis elevados (> 20 U)	30 (48%)	0 (0%)	< 0,0001
Anti-dsDNA, UI/mL	111 (6–741)	14 (6–33)	< 0,0001
Níveis elevados (> 30 UI)	43 (69%)	1 (3%)	< 0,0001

unidades,  $P = 0,0006$ ; 18 (1,9–212) vs. 3,2 (1,7–17) unidades,  $P < 0,0001$ ; e 111 (6–741) vs. 14 (6–33) UI/mL,  $P < 0,0001$ , respectivamente] (Tabela 1).

A sensibilidade para anticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA foi 21% (intervalo de confiança (IC): 11%–33%,  $P = 0,0037$ ), 49% (IC: 36%–62%;  $P < 0,0001$ ) e 70% (IC: 57%–81%;  $P < 0,0001$ ); e a especificidade foi 100% (IC: 88–100%;  $P = 0,0037$ ), 100% (88–100%;  $P < 0,0001$ ) e 97% (IC: 83%–99%;  $P < 0,0001$ ), respectivamente. O valor preditivo positivo foi 100% (IC: 75%–100%;  $P = 0,0037$ ), 100% (IC: 88%–100%;  $P < 0,0001$ ) e 97% (IC: 87%–99%;  $P < 0,0001$ ) e o valor preditivo negativo foi 39% (IC: 28%–50%;  $P = 0,0037$ ), 50% (IC: 37%–62%;  $P < 0,0001$ ) e 62% (IC: 47%–76%;  $P < 0,0001$ ) para anticorpos anti-C1q, anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA, respectivamente.

Nefrite lúpica ficou evidenciada em 50 (81%) dos pacientes com LESJ. Não foram observadas diferenças em pacientes com LESJ com e sem nefrite nas frequências de anticorpos anti-C1q (26% vs. 8%;  $P = 0,26$ ), anticromatina/nucleossomo (48% vs. 50%;  $P = 1,00$ ) e anti-dsDNA (72% vs. 58%;  $P = 0,30$ ).

Atividade da doença foi observada em 48 (77%) dos pacientes com LESJ. Não foram observadas diferenças em pacientes com LESJ com SLEDAI  $\geq 1$  vs. SLEDAI  $< 1$  (SLEDAI = 0) nas frequências de anti-C1q (20% vs. 21%;  $P = 1,00$ ) e anticromatina/nucleossomo (45% vs. 21%;  $P = 0,13$ ). Por outro lado, a frequência dos anticorpos anti-dsDNA foi significativamente mais alta em pacientes com SLEDAI  $\geq 1$  vs. SLEDAI = 0 (51% vs. 7%;  $P = 0,0047$ ).

Além disso, a mediana de SLEDAI-2K foi significativamente mais alta em pacientes positivos para anti-dsDNA versus pacientes negativos para anti-dsDNA [8 (0–18 UI/mL)

vs. 4 (0–16 UI/mL);  $P = 0,004$ ]. Contudo, as medianas de SLEDAI-2K foram similares em pacientes com anticorpos anticromatina/nucleossomo positivos e negativos [6 (0–16) vs. 4 (0–18);  $P = 0,11$ ] e em pacientes com anticorpos anti-C1q positivos e negativos [5 (0–18) vs. 4 (0–16);  $P = 0,86$ ].

De acordo com a atividade da doença, os pacientes foram classificados em cinco grupos: sem atividade (SLEDAI-2K = 0) (n = 14; 21%); atividade leve (SLEDAI-2K = 1–5) (n = 21; 31%); atividade moderada (SLEDAI-2K = 6–10) (n = 18; 27%); atividade alta (SLEDAI-2K = 11–19) (n = 14; 21%) e atividade muito alta (SLEDAI-2K  $\geq 20$ ) (n = 0; 0%).

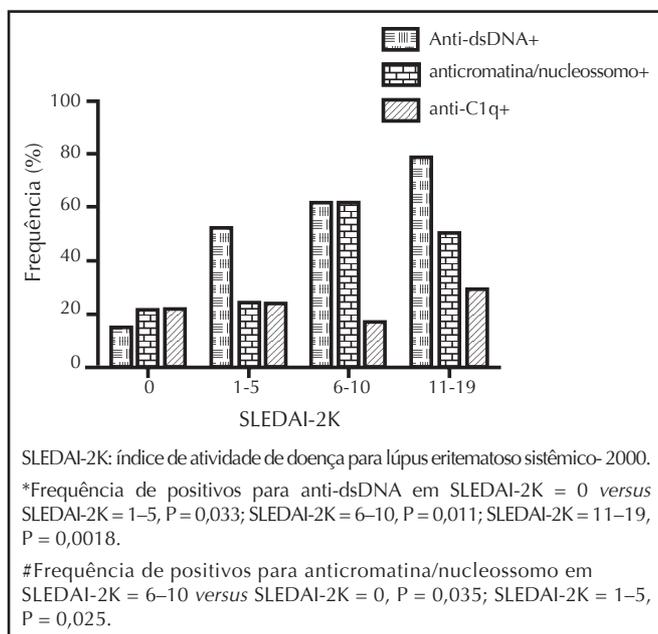
A frequência de anticorpos anti-dsDNA foi significativamente mais baixa em pacientes sem atividade, em comparação com pacientes com atividade de doença leve (14% vs. 52%;  $P = 0,033$ ), moderada (14% vs. 61%;  $P = 0,011$ ) e alta (14% vs. 79%;  $P = 0,0018$ ). Não foi observada diferença entre a frequência do anticorpo anti-dsDNA em pacientes com atividade leve e moderada (52% vs. 61%;  $P = 0,74$ ), entre atividade leve e alta (52% vs. 79%;  $P = 0,16$ ) e entre atividade moderada e alta (61% vs. 79%;  $P = 0,16$ ).

Com relação aos anticorpos anticromatina/nucleossomo, pacientes com atividade moderada apresentaram frequência mais alta desse anticorpo em comparação com pacientes com atividade leve (61% vs. 24%;  $P = 0,025$ ) e sem atividade (61% vs. 21%;  $P = 0,035$ ). A frequência do anticorpo anticromatina/nucleossomo foi similar entre pacientes sem atividade versus pacientes com atividade leve (21% vs. 24%;  $P = 1,00$ ) e alta (21% vs. 50%;  $P = 0,23$ ) e entre pacientes com atividade leve e alta (24% vs. 50%;  $P = 0,15$ ).

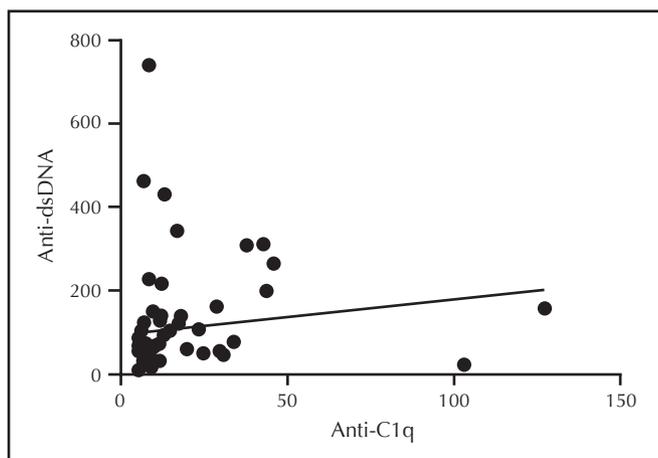
Com relação ao anticorpo anti-C1q, pacientes sem atividade da doença apresentaram a mesma frequência de anticorpos anti-C1q que pacientes com atividades leve (21% vs. 24%;  $P = 1,00$ ), moderada (21% vs. 17%;  $P = 1,00$ ) e alta (21% vs. 29%;  $P = 1,00$ ). Além disso, não foi observada diferença entre a frequência de anticorpos anti-C1q em pacientes com atividade leve versus moderada (24% vs. 17%;  $P = 0,70$ ) e alta (24% vs. 29%;  $P = 1,00$ ) e em pacientes com atividade moderada versus atividade alta (17% vs. 29%;  $P = 0,66$ ).

A Figura 1 ilustra a frequência de anticorpos anti-dsDNA, anticromatina/nucleossomo e anti-C1q de acordo com diferentes graus de atividade da doença.

Em relação à discordância entre os três autoanticorpos, é interessante notar que um paciente foi positivo apenas para anticorpo anti-C1q (negativo para anticorpos anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA), e outro paciente foi positivo apenas para anticorpo anticromatina/nucleossomo (negativo para autoanticorpos anti-C1q e anti-dsDNA).



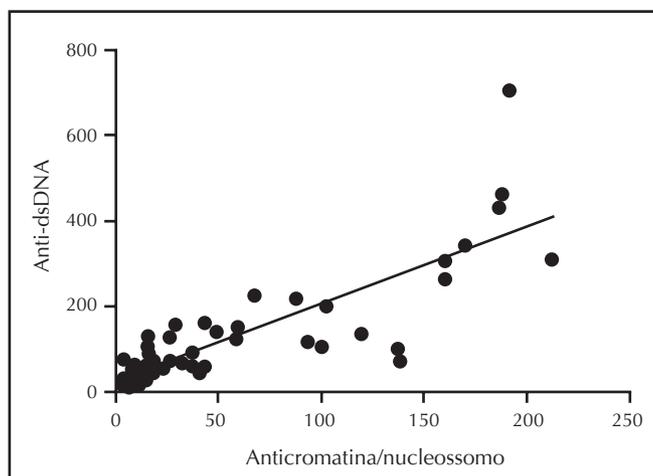
**Figura 1**  
 Frequência de anticorpos anti-dsDNA, anticromatina/nucleossomo e anti-C1q de acordo com o índice de atividade da doença para lúpus eritematoso sistêmico (SLEDAI-2K).



**Figura 2**  
 Correlação positiva entre anticorpos anti-C1q e anti-dsDNA em 62 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil ( $r = 0,51$ ; IC: 0,29-0,68;  $P = 0,0001$ ).

A Figura 2 ilustra uma correlação positiva entre anticorpos anti-C1q e anti-dsDNA em pacientes com LESJ ( $r = 0,51$ ; IC: 0,29-0,68;  $P < 0,0001$ ). A Figura 3 demonstra uma correlação positiva entre anticorpos anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA em pacientes com LESJ ( $r = 0,87$ ; IC: 0,79-0,92;  $P < 0,0001$ ).

Além disso, foi observada correlação negativa entre os níveis séricos de anti-C1q e C1q ( $r = -0,33$ ; IC: -0,56-0,05;



**Figura 3**  
 Correlação positiva entre anticorpos anticromatina/nucleossomo e anti-dsDNA em 62 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil ( $r = 0,87$ ; IC: 0,79-0,92;  $P = 0,0001$ ).

$P = 0,018$ ). Nenhum deles teve níveis não detectados de C1q compatíveis com imunodeficiência primária de C1q.

## DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou especificidade elevada e valor preditivo positivo para o diagnóstico de lúpus desses três autoanticorpos, especialmente os anticorpos anticromatina/nucleossomo e anti-C1q. Além disso, o anticorpo anti-dsDNA foi considerado um marcador confiável de atividade da doença em nossos pacientes, e o anticorpo anticromatina/nucleossomo demonstrou correlação positiva bastante forte com anti-dsDNA e frequência mais alta em pacientes com atividade moderada, em comparação com pacientes sem atividade e com atividade leve.

Os anticorpos anti-C1q foram associados à nefrite lúpica e à atividade da doença em adultos<sup>9-12</sup> e em pacientes com lúpus juvenil.<sup>4</sup> No entanto, recentemente demonstramos que, em nossa coorte, esse anticorpo não estava associado a nefrite em 67 pacientes com LESJ,<sup>3</sup> conforme pudemos observar neste estudo. Do mesmo modo, Ravelli *et al.*<sup>1</sup> não observaram qualquer associação entre níveis de anti-C1q e envolvimento renal. Apesar disso, o presente estudo demonstrou correlação positiva entre anticorpos anti-C1q e anti-dsDNA. Este último é um bem-conhecido biomarcador de atividade de doença para LES, conforme ficou evidenciado neste estudo. Outra consideração importante é que ainda não foi estabelecido um conjunto padronizado de reagentes para a determinação de anticorpos anti-C1q, e isso pode explicar em parte algumas discrepâncias dos estudos precedentes.

Além disso, em nossos pacientes com lúpus foi observada correlação negativa entre os níveis séricos de anti-C1q e C1q, o que também ficou evidenciado em um estudo chinês envolvendo pacientes pediátricos de lúpus.<sup>4</sup> Portanto, a presença desses anticorpos poderia levar a um decréscimo secundário nos níveis de C1q e ao comprometimento na eliminação de autoantígenos, contribuindo para a patogênese do lúpus.<sup>13,14</sup>

Anticorpos anticromatina/nucleossomo também foram descritos como marcadores de atividade da doença e de nefrite lúpica em pacientes adultos.<sup>15-18</sup> Foi demonstrada *in vitro* uma ligação direta de C1q e também de nucleossomos às células endoteliais glomerulares, e que os anticorpos antinucleossomo e anti-C1q têm efeito aditivo na patogênese da nefrite lúpica em adultos.<sup>19</sup> Em relação ao lúpus pediátrico, nosso grupo já havia demonstrado anteriormente que a presença desse anticorpo estava associada com atividade de lúpus, mas não com manifestações renais,<sup>2</sup> o que também foi observado no presente estudo, no qual demonstramos que esse anticorpo poderia ser um marcador útil de doença moderadamente ativa.

Ainda mais importante, esses autoanticorpos tiveram especificidade significativamente elevada e grande valor preditivo positivo, superior a 97%, para diagnóstico de lúpus, podendo ser considerados como instrumentos confiáveis na prática clínica, especialmente os anticorpos anticromatina/nucleossomo e anti-C1q. Com efeito, nos estudos precedentes foi informado que a especificidade e o valor preditivo positivo para anticorpos anticromatina/nucleossomo com relação ao diagnóstico de LESJ foram de 96%–98%<sup>4,5</sup> e 97%,<sup>5</sup> respectivamente. Em relação aos anticorpos anti-C1q, a especificidade para o diagnóstico de LESJ foi de 92%–100%.<sup>3,4</sup>

As determinações dos anticorpos anticromatina/nucleossomo e anti-C1q devem ser efetuadas para avaliação do diagnóstico de lúpus, especialmente em pacientes com LESJ negativos para autoanticorpos anti-dsDNA. Esses exames podem ser considerados como biomarcadores para o lúpus, sobretudo em pacientes com lúpus incompleto (até três critérios de classificação da ACR para lúpus); há necessidade de estudos prospectivos.

Em conclusão, embora os autoanticorpos anti-C1q e antinucleossomo tivessem apresentado menor sensibilidade em relação ao anti-dsDNA, a excepcionalmente elevada especificidade e o grande valor preditivo positivo dos dois anticorpos podem ajudar no diagnóstico de LESJ, especialmente em pacientes negativos para anti-dsDNA.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (bolsa 2008/58238-4), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ (bolsas 303165/2008-1 para MCS e 302724/2011-7 para CAS) e pela Federico Foundation (bolsa para CAS). Agradecemos a Mariana Acenjo pela análise de C1q e a Rufus Burlingame, da INOVA, pelo fornecimento do kit anti-C1q.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Ravelli A, Wisniewski JJ, Ramenghi B, Ballardini G, Zonta L, Martini A. IgG autoantibodies to complement C1q in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15(2):215–19.
2. Kozyro I, Perahud I, Sadallah S, Sukalo A, Titov L, Schifferli J et al. Clinical value of autoantibodies against C1q in children with glomerulonephritis. *Pediatrics* 2006; 117(5):1663–8.
3. Jesus AA, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, Sheinberg M, Manguiera CL, Marie SK et al. Anti-C1q antibodies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173:235–8.
4. Wu FQ, Zhao Q, Cui XD, Zhang W. C1q and anti-C1q antibody levels are correlated with disease severity in Chinese pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2011; 31(4):501–5.
5. Campos LM, Kiss MH, Scheinberg MA, Manguiera CL, Silva CA. Antinucleossomo antibodies in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15(8):496–500.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1725.
7. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29(2):288–91.
8. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19(5):685–708.
9. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova 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.
10. Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, Bianchi L, Gallelli B, Moroni G. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis: prevalence and clinical significance. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050:193–200.
11. Katsumata Y, Miyake K, Kawaguchi Y, Okamoto Y, Kawamoto M, Gono T et al. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63(8):2436–44.
12. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, Magder L, Petri M. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus* 2011; 20(12):1267–74.

13. Carneiro-Sampaio M, Liphaus BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2008; 28(Suppl 1):S34–41.
14. Flierman R, Daha MR. Pathogenic role of anti-C1q autoantibodies in the development of lupus nephritis – a hypothesis. *Mol Immunol* 2007; 44(1-3):133–8.
15. Kiss E, Lakos G, Szegedi G, Poor G, Szodoray P. Anti-nucleossomo antibody, a reliable indicator for lupus nephritis. *Autoimmunity* 2009; 42(5):393–8.
16. Muller S, Dieker J, Tincani A, Meroni PL. Pathogenic anti-nucleossomo antibodies. *Lupus* 2008; 17(5):431–6.
17. Gómez-Puerta JA, Burlingame RW, Cervera R. Anticromatina (anti-nucleossomo) antibodies: diagnostic and clinical value. *Autoimmun Rev* 2008; 7(8):606–11.
18. Souza A, da Silva LM, Oliveira FR, Roselino AM, Louzada-Junior P. Anti-nucleossomo and anticromatina antibodies are present in active systemic lupus erythematosus but not in the cutaneous form of the disease. *Lupus* 2009; 18(3):223–9.
19. O'Flynn J, Flierman R, van der Pol P, Rops A, Satchell SC, Mathieson PW *et al.* Nucleossomos and C1q bound to glomerular endothelial cells serve as targets for autoantibodies and determine complement activation. *Mol Immunol* 2011; 49(1-2):75–83.