

# LUPUS NEFRİTİNİN PATOGENEZİNDE YENİ GELİŞMELER

## NEW INSIGHTS IN THE PATHOGENESIS OF LUPUS NEPHRITIS

**Yüksel Karakoç, Ediz Dalkılıç, Mahmut Yavuz\*, Mustafa Güllülü\*,  
Alpaslan Ersoy\*\*, Kamil Dilek\*, Mustafa Yurtkuran\***

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Romatoloji Bilim Dalı, \*Nefroloji-Romatoloji Bilim Dalı, \*\*Nefroloji Bilim Dalı, BURSA

### ÖZET

*Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) toplumda yaygın olarak görülen ve otoimmün hastalıkların hemen bütün özelliklerini üzerinde taşıyan ilginç bir hastalıktır. Son yıllarda SLE patogeneğinde yaşanan önemli gelişmeler SLE tedavisine katkılarının yanı sıra diğer hastalıkların oluş mekanizmaları ve tedavilerine de ışık tutacaktır. Bu derlemede bu gelişmelerden kısaca bahsedilecek ve konu ile ilgili kendi hasta grubumuzun verileri tartışılacaktır.*

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik lupus eritematosus, patogeneze

SLE remisyon ve relapslarla seyreden, nedeni bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Serumda birçok otoantikor pozitifliği ile karakterize olan SLE aynı zamanda otoimmün hastalıkların da prototipi olarak kabul edilir. Hemen hemen tüm organların tutulabilmesine karşın deri, eklem, böbrek, kan elemanları, santral sinir sistemi ve serozalar en çok tutulan doku ve organlardır. SLE'de renal tutulum "Lupus Nefriti" olarak adlandırılmakta ve enfeksiyonlardan sonra en önemli mortalite sebebinin oluşturmaktadır. Lupus nefritinde yapılan çalışmalar SLE patogenezinin anlaşılmasında önemli katkılar sağladığından renal tutulumun SLE'de ayrı bir yeri vardır.

SLE'nin etyopatogeneğinde otoimmünite, genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin ortak rol oynadığına inanılır (1). Çevresel faktörler içinde güneş ışığı ve virüsler ağırlıklı olarak suçlanan ajanlar olmasına rağmen etyopatogenezdaki rolleri bugün için

### SUMMARY

*Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a prevalent disease that shows all the characteristics of an autoimmune pathology. The developments in the pathogenic factors in SLE provide new insights to the treatment of SLE and also provide new informations about many other diseases. In this review in the light of our cases, new developments about SLE and lupus nephritis will be discussed.*

**Key Words:** Systemic lupus erythematosus, pathogenesis

aydınlatılamamıştır. Bizim de SLE' li olgularımızda hepatit C virüsü enfeksiyonunu araştırdığımız çalışmamızda, SLE' li olgularda hepatit C virüsüne karşı antikor pozitiflik oranını toplumdaki pozitiflik oranından farklı saptamadık (2).

Klasik olarak SLE' de her türlü renal lezyonu görmek mümkün olmakla birlikte Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından SLE' de görülen renal lezyonlar altı ana sınıfta toplanmıştır (3). Sınıf IV ya da diffüz proliferatif lupus nefriti en sık raslanan, en ağır klinik, laboratuvar bulguları oluşturan ve prognozu en kötü olan lupus nefritidir. Bizim 50 vakalık biyopsi serimizde de 33 vaka (% 60) ile Tip IV lupus nefriti SLE' de rastladığımız en sık renal lezyon tipini oluşturmaktaydı (**Tablo 1**). SLE' li hastaların renal biyopsilerinde santral özellik mezangiumda (WHO sınıf II) ya da glomerül kapiller yumakta (WHO sınıf III,IV,V) immunfloresan mikroskopide immunglobulin ve kompleman depozitlerinin görülmesidir (3).

**Tablo 1:** Dünya Sağlık Teşkilatına göre (WHO) Lupus Nefritinin sınıflandırılması (3)

Sınıf	Tarih	Görülme Sıklığı	Bizim Olgularımız n
I	Normal glomerül A- Nil B- Işık mikroskobunda normal, fakat immunfloresan veya elektron mikroskobunda depozitler görülebilir.	%1-5	%2 1
II	Safmesangiyal glomerülo nefrit A- Mesangiyal genişleme hafif hipersellülerite B- Orta derecede hipersellülerite	%25	%14 8
III	Fokal segmental glomerülo nefrit (hafif mesangiyal değişiklikler olabilir) A- Aktif nekrotizan B- Aktif ve sklerozan C- Sklerozan	%20	%14 8
IV	Diffüz glomerülo nefrit (Şiddetli mesangiyal, endokapiller, veya mesangiyokapiller proliferasyon yaygın subendotelial depozit) A- Segmental lezyonsuz B- Aktif nekrotizan lezyonlu C- Aktif ve sklerozan lezyonlu D- Sklerozan lezyonlu	%40	%60 33

İmmünolojideki ilerlemeler lupus nefritinin dolayısıyla SLE'nin patogenezinde yeni gelişmelere yol açmıştır. Bunlardan en önemlileri; hastalığın başlamasında ve renal patolojinin oluşmasında sorumlu olabilecek bir faktör olan nükleozomun keşfi, defektif apoptozisin gösterilmesi ve anti-Clq antikorlarının özellikle lupus nefriti patogenezinde oynayabileceği rolün gösterilmesidir.

**Nükleozom** Lupus nefritinde santral bulgu glomerüllerde immunglobulin ve kompleman depozitlerinin görülmesidir. Eskiden SLE'de dolaşımda nativ veya çift sarmallı DNA'ya karşı antikorların (anti-dsDNA) olması, renal bulguların ilk oluşumu veya aktivasyonundan önce anti-dsDNA antikor titrasyonunun artması ve renal lezyonlarda dokuda anti-dsDNA'nın gösterilmesi nedeniyle bu depozitlerin, DNA/anti-DNA immunkomplekslerinin glomerüllerde çökmesi sonucu gelişen sekonder immün cevaba bağlı gerçekleştiği sanılırdı (4,5). Bu yaklaşım 1971 yılında Koffler ve ark.'nın(6) SLE'nin bir immunkompleks hastalığı olduğunu ileri sürmelerine neden olmuş ancak DNA/anti-dsDNA komplekslerinin patogeneзде merkezi rol oynadığına dair güçlü bilimsel veriler elde edilememiştir. Lupuslu hastaların dolaşımında serbest DNA gösterilemediğinden DNA/anti-DNA komplekslerinin varlığı kuşkuludur. Deneysel çalışmalarda da DNA/anti-DNA komplekslerinin intravenöz enjeksiyonundan sonra, bu komplekslerin glomerüle lokalizasyonunun nadiren gerçekleştiği

gözlenmiştir (7,8). Bu gözlemler, lupus nefriti pa jenezinde yeni hipotezlerin ileri sürülmesine neden olmuştur.

Monoklonal anti-DNA antikorlarının geliştirilmesinden sonra antikorların, laminin ve heparan sülfat gibi glomerül bazal membranının (GBM) DNA olmayan antijenleriyle reaksiyona girebildiği saptanmıştır. (9,10). Bu gözlemler, anti-DNA antikorlarının direkt olarak GBM'a bağlanabileceği fikrini doğursa da histon ve DNA komplekslerinden oluşan nükleozom denen yapının esas olarak bu antikorların hücre yüzeylerine, heparan sülfata, laminine, endotelial ve mezangial hücrelere bağlanmasında aracı olarak rol aldığı gösterilmiştir (11-15). Böylece anti-DNA antikorlarının in vivo olarak GBM'a bağlanmasının direkt olmadığı, nükleozom aracılığı ile indirek olarak gerçekleştiği hipotezi doğmuştur (16). Bu hipoteze göre nükleozomun katyonik histon parçası, heparan sülfata ve GBM'ının diğer anyonik determinantlarına bağlanmasından sorumludur. Bu görüş, sıçanlarda nükleozom ile kompleks oluşturan antikorların in vivo renal perfüzyonu yapıldığında GBM'na bağlandığı, buna karşılık nükleozom ile kompleks oluşturmayan antikorların GBM'na bağlanmadığı gösterilerek deneysel olarak da kanıtlanmıştır (17).

Sonraki çalışmalar nükleozomun yalnızca glomerülo nefritte gözlenen doku lezyonlarından sorumlu olmadığını, aynı zamanda SLE' deki otoimmün

cevabın tetiklenmesinde de önemli rolü olabileceğini göstermiştir. SLE' ye bağlı otoimmün cevabın oluşmasında otoantijenlerin ve T hücrelerinin rolü olduğunu destekleyen güçlü veriler vardır (18). Ancak T hücre reseptörü tek başına oligonükleotidleri veya çıplak DNA' yi tanıyamadığından DNA'nın otoimmün cevabı nasıl başlattığını anlamak güçtür. T hücre reseptörü ancak antijen-sunan hücrelerin MHC sınıf II molekül çukurunda işlenmiş olan peptidlerini tanıyabilir. Gerçekten çeşitli çalışmalarda çıplak DNA'nın zayıf immünojenik karakterde olduğu gösterilmiştir. Bu alanda elde edilen en büyük gelişme, dsDNA' ya olan toleransın, DNA'nın histon gibi DNA-bağlayan proteinlerin immünizasyonu ile kınlanabileceğininin gösterilmesi ile elde edilmiştir, bu nedenle de histonlarla birliktelik, anti-dsDNA antikolarının oluşmasında kritik öneme sahiptir.

Bell ve ark'ın (19) nükleozomun poliklonal B-hücre aktivatörü gibi fonksiyon görebileceğini göstermesi ve SLE'li olgularda sadece nükleozoma spesifik antikoların lupuslu hastalarda % 80'e varan yüksek oranlarda bildirilmesi, nükleozomların SLE' deki otoimmün cevabı uyaran başlıca otoantijenler olarak ön planda yer almasına neden olmuştur(20,21).

Nükleozomlar otoantijen olabilme rollerinin yanı sıra glomerülonefritlerde doku lezyonlarının oluşmasında da katkıda bulunurlar. Dolaşımda veya lokal olarak antinükleer antikoların nükleozomlara bağlanması glomerüllerde olası bir inflamatuvar tehdit oluşturabilir. Berden ve ark. (13) Anti-DNA antikolarının glomerul geçirgenliğinden sorumlu önemli bir bazal membran bileşeni olan heparan sülfatla çapraz reaksiyonunu araştırırken, bu antikoların heparan sülfata bağlanmasının direkt olmadığını, nükleozom aracılığı ile olduğunu keşfetmişlerdir. Heparan sülfata antikor bağlanması ya da nötralizasyonu masif proteini oluşturabilmektedir. Ayrıca GBM'dan heparan sülfatın uzaklaştırıldığı in vivo sıçan renal perfüzyon çalışmalarında, nükleozom kompleksli otoantikoların GBM'a bağlanmasının büyük ölçüde azaldığı ancak tamamen engellenmediği de saptanmıştır (17). Son çalışmalarda nükleozom kompleksli otoantikoların, heparan sülfattan başka bir diğer bazal membran bileşeni olan Tip IV kollojene de bağlanabildikleri gösterilmiştir (22). Sonuç olarak hem farelerdeki hem de insanlardaki lupus nefriti ile nükleozom kompleks otoantikolar arasındaki güçlü bağlantının gösterilmesi nükleozomun antinükleer antikoları GBM' na yönelterek, lupus nefritinin gelişmesine çok önemli katkıda bulunduğuna işaret etmektedir.

Apoptozis SLE' li hastaların dolaşımında çıplak DNA'nın bulunmadığı bilinmektedir, ancak 1990 yılında Rumore ve Steinmann (23) DNA'nın (oligo-) nükleozomlar olarak dolaşımda bulunduğunu göstermişlerdir. DNA'nın bu özel formda dolaşımda bulunması programlanmış hücre ölümü yani apoptozisin bu nükleozomların oluşmasında kaynak olabileceği fikrini doğurmuştur. Apoptoziste normal ömrünü tamamlayan ya da defektli olarak yapılan vücut hücreleri herhangi bir inflamatuvar yanıt gelişmeden ortadan kaldırılmaktadır. Apoptozis, kromatinin nükleozomlar arası kırılması ile başladığından nekrozda gözlenen hücre ölümünün aksine nükleozomların oluşmasına neden olur. Bu nükleozomal materyal ile birlikte spliceosomlar (snRNP/Sm) "apoptotik cisimcikler" olarak hücre yüzeyinde görülürler. Normal şartlar altında bu apoptotik hücreler ya makrofajlar ile ya da komşu parankimal hücreler tarafından hızla fagosite edilirler. Fagositoz işlemi, hücrelerin içindeki inflamatuvar maddelerin mikro-çevreye dağılımını efektif bir şekilde önler, ancak apoptozis veya fagositoz işlemi bozulur ya da apoptozis dolaşımda gerçekleşirse, nükleozom dolaşıma geçebilir. Efektif fagositozun olmadığı in vitro koşullarda dolaşıma geçen nükleozom miktarı ile apoptozis derecesi arasında güçlü bir bağlantı bulunmuştur (24). T-hücre reseptörü/CD3 aktivasyonu veya Fas reseptörünün ligandına bağlanması gibi çeşitli mekanizmalarla lenfositlerin apoptozisi başlatılabilir. MRL/lpr farelerinde oluşturulan spontan lupus modellerinde bu Fas reseptörünün eksprese edilmediği gözlenmiştir (25). Bu gözlem, ilk kez, SLE' de apoptozisin defektif olabileceğine dikkat çekmiş, daha sonraki çalışmalarda da gld farelerinde Fas ligandının defektif ekspresyonunun sistemik otoimmüniteye ve lenfoproliferasiyona neden olduğu gösterilmiştir (26,27). Her iki modelde de apoptozisteki defektin transgenik teknikle düzeltilmesi, otoimmünitenin gelişimini önlemiştir. Apoptozisin fizyolojik bir inhibitörü olan Bcl-2 aşırı ekspresyonunun da otoimmüniteye neden olduğu bilinmektedir. Bcl-2' nin aşırı ekspresyonu, otoreaktif B hücrelerinin eliminasyonunu azaltmakta, anti-nükleozom antikoların oluşumunu tetiklemekte ve immünkompleks glomerülonefrit gelişimine neden olmaktadır (28). İnsanda SLE'de Fas sisteminin ekspresyonu normal bulunmuştur. Bununla birlikte apoptozisi inhibe eden soluble Fas konsantrasyonunda artış olması, T hücrelerinde bcl-2 ekspresyonunda artış ve in vitro apoptozis hızında gözlenen artışlar, apoptozisteki bozukluklara dikkat çekmiştir.

Apoptozisin bozuk olması otoreaktif T hücrelerinin persistansına ve nükleozomun dolaşıma salınmasında kalitatif ve kantitatif değişikliklere neden olabilir. Dolaşıma geçen nükleozomda yapısal

değişikliklerin etkisiyle nükleozom içinde yeni epitoplara yaratabilir ve bu da non-toleran T-helper hücre aktivasyonunu başlatabilir. Apoptozis ve otoantikor oluşumu arasında bulunan nedensel bir bağlantı deneysel çalışmalarda da gösterilmiştir. Özet olarak genetik yapısı duyarlı kişilerde apoptozisde oluşabilecek bozukluklar SLE gelişimine katkıda bulunabilir.

**Anti-Clq otoantikorları** 1970 yılından bugüne çeşitli hastalıklarda immunkompleks ölçümleri yapılmaktadır ancak bu ölçümlerin otoimmün hastalıkların tanı ve tedavisinde çok yararlı klinik veri sağlamadığı da belirtilmektedir. Son yıllarda kompleman komponentlerinden olan Clq otoantikorları ile lupus nefriti arasında birliktelik dikkat çekmiştir. Dolaşımda immunkomplekslerin ölçüm yöntemlerinden biri de Clq ile etkileşimlerin belirlenmesine dayanır, bu antikorlar SLE'nin yanısıra miks konnektif doku hastalığı, ankilozan spondilit ve poliarteritis nodoza gibi diğer kollajen doku hastalıklarında da bulunmaktadır. Sieger ve ark. (29) anti-Clq antikor titresi ile hipokomplementemi, anti-dsDNA titresi ve lupus nefriti arasında bir ilişki saptamışlar aynı grup bir diğer çalışmalarında serum anti-Clq antikorlarındaki titrasyon artışını takiben proliferatif glomerülonefrit geliştiğini göstermişlerdir (30). İlginç bir başka çalışmada da SLE'ye bağlı alevlenmelerin önceden belirlenmesinde anti-dsDNA antikorları ve anti-Clq antikorlarının duyarlılıkları araştırılmış ve sonuçta anti-dsDNA antikorların lupusa bağlı hem renal hem de non-renal aktivasyonlardan önce arttığı ve anti-Clq antikorların renal aktivasyonu önceden belirlediği saptanmıştır. Bu gözlemler, anti-Clq antikorların seri şekilde ölçümünün proliferatif lupus nefriti alevlenmesinin önceden belirlenmesinde faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu antikorların proliferatif lezyonların oluşumunda herhangi bir rolünün olup olmadığı bilinmemektedir. SLE'ye bağlı proliferatif glomerülonefritlerde Clq'nun hasarlı glomerüllerde çöktüğü bilinmektedir. Bizim 56 vakalık lupus nefriti serimizde hemen hemen bütün glomerülonefrit tiplerinde immunfloresan

mikroskopunda yaygın Clq depoziti gözlenmiştir. Dolaşımda bulunan Clq hasarlı glomerüllere çökerek antijen gibi rol üstlenebilmekte daha sonra da Clq'ya karşı gelişen anti-Clq otoantikorları ile reaksiyona girerek glomerüler inflamasyonun süreklilik kazanmasına neden olabilmektedir.

## SONUÇ

Nükleozom, SLE'de hem otoimmün cevabın başlamasında tetiği çeken mekanizma olabilir hem de

dolaşımda bulunan antinükleer antikorların glomerüllere çökmesinde esas sorumlu ya da bağlayıcı faktör olabilir. Apoptozisde oluşabilecek bir bozukluk nükleozom oluşumunu kolaylaştırabilir. Anti-Clq antikorlarının serum düzeyleri takip edilerek lupus nefritli hastaların renal ekzesarbyasyonları önceden belirlenip immünsüpressif tedavide doz ayarlamasına gidilerek bu ekzesarbyasyonlar önlenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Boumpas DT, Austin III HA, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 940-950
2. Karakoç Y, Dilek K, Güllülü M, Yavuz M, Ersoy A, Akalin H, Yurtkuran M. Prevalence of hepatitis C virus antibody in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 570-571
3. Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. Lupus nephritis, in *Renal Disease, Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, edited by Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ, New York, Igaku-Shoin, 1995, p 151
4. Ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CGM. Predictive values of rises in anti-double-stranded DNA anti-body levels for disease exacerbations in systemic lupus erythematosus: a long term prospective study. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 634-643
5. Kalunian KC, Panosian-Shakian N, Ebling FM, et al. Idiopathic characteristics of immunoglobulins associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32:513-522
6. Koffler D, Agnello V, Thoburn R, Kunkel HG. SLE, prototype of immune complex nephritis in man. *J Exp Med* 1971; 134: 169-179
7. Eilat D. Crossreactions of anti-DNA antibodies and the central dogma of lupus nephritis. *Immunol Today* 1988; 6: 123-127
8. Dziarski R. Autoimmunity: Polyclonal activation or antigen induction. *Immunol Today* 1988; 9: 340-342
9. Lafer EM, Rauch J, Andrzejewski C Jr, et al. Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with polynucleotides and phospholipids. *J Exp Med* 1981; 153:897-909
10. Faaber P, Rijke GPM, Van De Putte LBA, et al. Crossreactivity of human and murine anti-DNA antibodies with heparan sulphate: the major glycosaminoglycan in glomerular basement membrane. *J Clin Invest* 1986; 77: 1824-1830
11. Foster MH, Cizman B, Madaio MP. Biology of disease. Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties, mechanism of immune deposition, and genetic origin. *Lab Invest* 1993; 69: 494-507

12. Jacob L, Viard JD, Allenet N, et al. A monoclonal anti-double-stranded DNA autoantibody binds to a 94-kDa cell-surface protein on various cell types via nucleosomes or a DNA-histone complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 4669-4673
13. Termaat RM, Brinkman K, Van Gompel F, et al. Cross-reactivity of monoclonal anti-DNA antibodies with heparan sulphate is mediated via bound DNA/histone complex. *J Autoimmun* 1990; 3: 531-545
14. Termaat RM, Assmann KJM, Van Son JPHF, et al. Antigen-specificity of antibodies bound to glomeruli of mice with systemic lupus erythematosus-like syndromes. *Lab Invest* 1993; 68: 164-173
15. Chan TM, Frampton G, Staines NA, et al. Different mechanism by which anti-DNA Moabs bind to human endothelial cells and glomerular mesangial cells. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 68-74
16. Brinkman K, Termaat RM, Berden JHM, Smeenk RJT. Anti-DNA antibodies and lupus nephritis: the complexity of crossreactivity. *Immunol today* 1990; 11: 232-234
17. Kramers C, Hylkema NM, Van Bruggen MCI, et al. Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosomal antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. *J Clin Invest* 1994;94:568-577
18. Diamond B, Katz JB, Paul E, et al. The role of somatic mutation in the pathogenic anti-DNA response. *Ann. Rev Immunol* 1992; 10: 731-757
19. Bell DA, Morrison B, Vandenbygartt P. Immunogenic DNA-related factors. Nucleosomes spontaneously released from normal murine lymphoid cells stimulate proliferation and immunoglobulin synthesis of normal mouse lymphocytes. *J Clin Invest* 1990; 85: 1487-1496
20. Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL. The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1994; 94: 184-192
21. Chabre H, Amoura Z, Piette JC, et al. Presence of nucleosome-restricted antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1485-1491
22. Bernstein KA, Di Valerio R, Lefkowitz JB. Glomerular binding activity in MRL Ipr serum consist of antibodies that bind to a DNA/histone/type IV collagen complex. *J Immunol* 1995; 154: 2424-2433
23. Rumore PM, Steinmann CR. Endogenous circulating DNA in systemic lupus erythematosus. Occurrence as multimeric complexes bound to histone. *J Clin Invest* 1990; 86: 69-74
24. Emlen W, Niebur J, Kadera R. Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1994; 152: 3685-3692
25. Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, et al. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 1992;356:314-317
26. Singer GG, Carrera AC, Marshak-Rothstein A, et al. Apoptosis, Fas and systemic autoimmunity: the MRL/lpr model. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 913-920
27. Nagata S, Suda T. Fas and Fas ligand: Ipr and gld mutations. *Immunol Today* 1995; 16: 39-43
28. Strasser A, Whittingham S, Vaux DL, et al. Enforced bcl-2 expression in B-lymphoid cells prolongs antibody responses and exhibits autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 8661-8665
29. Siegert CEH, Daha MR, Westedt ML, Van Der Voort EAM, Breedveld FC. IgG autoantibodies against Clq are correlated with nephritis, hypocomplementaemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18: 230-234
30. Siegert CEH, Daha MR, Tseng C, et al. Predictive value of IgG autoantibodies against Clq for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993;52:851-856