

Título: Asociación del anticuerpo anti-C1q con las manifestaciones clínicas, hematológicas e inmunológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico: Estudio observacional retrospectivo de 135 casos.

Autora: María Emilia Córica

Título: Licenciada en Medicina, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina, año 2005

Año de elaboración: 2011

Directores del trabajo: Dr. Jordi Casademont Pou. Dr. Cesar Díaz López

Tipo de trabajo: Estudio observacional retrospectivo

Departamento/ Centro: Unidad de Reumatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Palabras clave: Lupus, anti-C1q, autoanticuerpos
Paraules Clau: Lupus, anti-C1q, autoanticossos

Resumen: Las concentraciones de anticuerpo anti-C1q están elevadas en los pacientes afectados de LES. Según algunos estudios la presencia de este anticuerpo está asociada a la nefropatía lúpica, sin embargo en otros estudios esta relación no se comprobó. En nuestro trabajo relacionamos la positividad del anticuerpo anti-C1q con las manifestaciones clínicas, hematológicas e inmunológicas de la enfermedad. A diferencia de estudios previos sólo pudimos establecer una relación estadísticamente significativa con la vasculitis ($p < 0.001$), la presencia de anti-DNA_{ds} ($p 0.034$), de anti-Sm ($p 0.045$) y el consumo de C3 ($p 0.006$). Se observó que los pacientes anti-C1q positivos desarrollan la enfermedad a edades más tempranas que los pacientes anti-C1q negativos. ($p < 0.005$).

Resum: Les concentracions d'anticòs anti-C1q estan elevades en els pacients afectats de LES. Segons alguns estudis la presència d'aquest anticòs està associada a la nefropatía lúpica, però en altres estudis aquesta relació no s'ha pogut comprovar. En el nostre treball relacionem la positivitats d'anti-C1q amb les manifestacions clíniques, hematològiques i immunològiques de la malaltia. En contra que estudis previs només hem pogut establir una relació estadísticament significativa amb la vasculitis ($p < 0.001$), l'aparició d'anti-DNA_{ds} ($p 0,034$), d'anti-Sm ($p 0,045$) i el consum de C3 ($p 0,006$). S'ha observat que els pacients anti-C1q positius desenvolupen la malaltia abans que els pacients anti-C1q negatius ($p < 0,005$).

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad sistémica autoinmune. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra componentes del núcleo celular en asociación con múltiples manifestaciones clínicas que afectan a diferentes órganos. Es una enfermedad compleja con una gran variabilidad en cuanto a presentación, curso (que se caracteriza por periodos de remisión y brote) y pronóstico¹.

El LES resulta de un fallo en la regulación de la producción de autoanticuerpos patogénicos, que aparecen años antes de los primeros síntomas y signos de la enfermedad¹. Un concepto que se ha desarrollado en los últimos años es que los anticuerpos están presentes en el suero por lo menos 5 años antes de la aparición de la clínica².

Existen diferentes autoanticuerpos relacionados con el LES. Se los asocia a diversas manifestaciones clínicas y en algunos casos nos pueden dar información sobre la actividad de la enfermedad. La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) es usualmente el primer paso del diagnóstico inmunológico del LES. Es muy sensible pero poco específico ya que se los encuentra en otras enfermedades como esclerodermia, dermatomiositis, artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune, hepatitis autoinmune, infecciones, neoplasias y uso de ciertas drogas¹.

El anticuerpo más estudiado y el que se considera característico del LES es el anticuerpo anti-DNA de doble cadena (anti-DNA_{ds}). En la tabla 1 se esquematiza la relación entre autoanticuerpos y manifestaciones clínicas del LES¹.

Autoanticuerpos	Manifestaciones clínicas
Anti-DNA _{ds}	GMN proliferativa difusa, alteración del sistema nervioso, pulmonares y corazón
Anti-Sm	GMN membranosa. Su presencia es patognomónica de LES
Anti-U1RNP	Raynaud, pulmón y muscular
Anti-Ro Anti-La	Alteraciones cutáneas (fotosensibilidad), síndrome seco, lupus neonatal, bloqueos cardíacos congénitos
Anti-Fosfolípido	Trombosis arterial y venosa, abortos y trombocitopenia

Cuadro 1: Relación entre autoanticuerpos y manifestaciones clínicas del LES. GMN: glomerulonefritis.

Se considera que las células apoptóticas son fuente de autoanticuerpos que pueden iniciar y dirigir la respuesta autoinmune. Hay estudios que apoyan la hipótesis de que se necesita a los componentes de la vía clásica del complemento para que se produzca el aclaramiento fagocítico de las células apoptóticas, proveyendo una explicación posible para la alta frecuencia de LES entre los pacientes con deficiencias genéticas de dichos componentes, en especial el C1q².

La vía clásica del complemento se inicia mediante la unión de la proteína del complemento C1 al dominio CH2 o al CH3 de las moléculas de IgM que se han unido a

un antígeno. De los anticuerpos IgG, IgG3 e IgG1 son los activadores más eficientes del complemento³.

C1 es un complejo proteínico multimérico grande que está compuesto de las subunidades C1q, C1r y C1s; C1q se une a los anticuerpos y las otras dos subunidades son proteasas³.

La subunidad C1q está constituida por una disposición radial en forma de “ramillete de tulipanes” de seis cadenas, cada una de las cuales consta de una cabeza globular conectada, por un brazo similar al colágeno, a un tallo central. Este heptámero realiza la función de reconocimiento de la molécula y se une específicamente a las regiones Fc de las cadenas pesadas mu y a algunas gamma. Cada región Fc de una inmunoglobulina tiene un único sitio de unión a C1q y cada molécula C1q debe unirse a dos cadenas pesadas de Ig para activarse. Este requisito explica por qué pueden iniciar la vía clásica de la activación los anticuerpos unidos a los antígenos y no los que circulan libres³.

Dado que cada molécula de IgG sólo tiene una región Fc, deben acercarse múltiples moléculas de IgG para que se puedan unir a C1q, y múltiples anticuerpos IgG quedan agrupados únicamente cuando se unen a un antígeno multivalente³.

Aunque la IgM libre (circulante) es pentamérica, no se une a C1q, aparentemente porque las regiones Fc de la IgM libre son inaccesibles para el C1q. La unión de la IgM a un antígeno induce un cambio de conformación que expone los sitios de unión a C1q de las regiones Fc y permite a C1q unirse a la IgM. Por su estructura pentamérica, una sola molécula de IgM puede unirse a dos C1q y esta es una de las razones por las que la IgM es un anticuerpo de unión al complemento más eficiente que la IgG³.

En estudios genéticos de pacientes con deficiencias de complemento se ha visto que los pacientes con deficiencia de C1q homocigota presentan en un 93% LES, severo en la mayoría de los casos. Otras alteraciones en los componentes de la vía clásica que desarrollan LES son la deficiencia de C1r y C1s (frecuentemente combinada) en un 57% y la deficiencia de C4 en un 75%. Aunque la deficiencia de C2 es la deficiencia hereditaria más frecuente, sólo desarrollan LES el 10% de los casos. Estas observaciones sugieren fuertemente que la activación de la vía clásica del complemento tiene una función fisiológica en la protección contra el desarrollo del LES⁴.

Existen muchos autoanticuerpos contra proteínas del complemento que interfieren con la regulación fisiológica de la activación del complemento y cada uno de estos ha sido asociado con el desarrollo de LES. Estos autoanticuerpos son el Factor Nefrítico C3, el anticuerpo anti C1q, y el anticuerpo anti inhibidor del C1q. En cada uno de estos casos existe la disputa del “huevo o la gallina”, ya que se puede argumentar que el desarrollo de los anticuerpos anti-complemento es por sí mismo parte del proceso del LES. Se observan títulos altos de anti-C1q en dos condiciones relacionadas íntimamente: la primera es el síndrome de vasculitis urticariforme hipocomplementémica (VUH). Los pacientes con esta enfermedad presentan vasculitis

y urticaria cutáneas crónicas, y tienen títulos muy bajos de C1q, C4 y C2. Otras características clínicas incluyen la glomerulonefritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e inflamación ocular. La segunda enfermedad es el LES. Existe una superposición significativa entre las características clínicas de la VUH y el LES⁴.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con LES tienen niveles elevados de anticuerpos anti-C1q en suero. Estos anticuerpos tienden a permanecer positivos en el LES por periodos prolongados y se los asocia a la hipocomplementemia. Muchos estudios han sugerido que los anticuerpos anti-C1q se relacionan con la presencia de glomerulonefritis lúpica⁴. Existen múltiples trabajos que apoyan esta afirmación como el de Sinico et al⁵, Trendelemburg et al⁶ y Marto et al⁷. Sin embargo recientemente se han realizado estudios que a pesar de encontrar títulos elevados de anti-C1q en el LES no observan una clara asociación entre glomerulonefritis lúpica y anticuerpos anti-C1q⁸.

También se han encontrado anticuerpos anti-C1q en otras enfermedades como: síndrome de Felty, vasculitis reumatoide, síndrome de Sjögren, nefropatía por IgA, poliangeitis microscópica, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, enfermedades infecciosas (virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis C) y en un 5% de las personas sanas^{9; 10}.

En varios estudios *in vitro* se extrajeron anticuerpos de los riñones de autopsias de pacientes con nefritis lúpica, encontrándose una concentración superior de anti-C1q en los glomérulos que en el suero. Se han hecho estudios *in vivo* inyectando anticuerpos monoclonales anti-C1q en ratones, lo que llevaba a la depleción del C1q de la circulación y la deposición de C1q y de antiC1q a lo largo de la membrana celular glomerular¹¹.

Pero el anti-C1q podría ser patogénico de otra manera, el C1q es una molécula importante en el aclaramiento de las células apoptóticas. Al disminuir la cantidad de C1q las células apoptóticas persisten en el cuerpo. Estas células apoptóticas expresan autoantígenos en su superficie y podrían inducir autoinmunidad incluyendo el LES^{12; 13} y en condiciones autoinmunes establecidas podrían contribuir al clearance inflamatorio de las células apoptóticas agravando la inflamación autoinmune¹¹.

En resumen, los anticuerpos anti-C1q son muy sensibles para la VUH. Son poco sensibles y específicos para el LES, pero parecen tener mayor prevalencia en la nefropatía lúpica. En muchos casos, sus niveles aumentan antes de los brotes de nefritis lúpica¹¹.

Nuestro estudio tiene por objetivo establecer una relación entre el anticuerpo anti-C1q y las manifestaciones clínicas, hematológicas e inmunológicas en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

Materiales y Métodos:

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 135 pacientes con LES en seguimiento por la Unidad de Reumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau a los que se les determinó el anticuerpo anti-C1q entre enero de 2009 y abril de 2011.

Se estudiaron las siguientes variables:

-Factores demográficos:

- Edad de inicio de la enfermedad
- Sexo
- Años de evolución de la enfermedad

-Características clínicas:

- Úlceras orales: Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico¹⁷.
- Fotosensibilidad: Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico¹⁷.
- Rash malar: Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales¹⁷.
- Rash discoide: Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas¹⁷.
- Fenómeno de Raynaud: cambio de color de los dedos de las manos o de los pies al contacto con el frío.
- Artritis: No erosiva en 2 ó más articulaciones periféricas. Caracterizada por: hipersensibilidad al tacto dolor a la presión, hinchazón, derrame articular¹⁷.
- Artralgias: dolor articular sin signos de flogosis¹⁷.
- Serositis: Pleuritis (Historia de dolor pleurítico, roce pleural o derrame pleural). Pericarditis (Documentada por EKG, roce pericárdico, o derrame pericárdico¹⁷).
- Vasculitis: Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis¹⁸.
- Afectación renal: definida como proteinuria mayor a 0.5 g/l o confirmación por biopsia¹⁸.

- Afectación neurológica: Convulsiones o psicosis (en ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas)¹⁷. Síndrome orgánico cerebral (función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos). Alteraciones pares craneales (de reciente comienzo, motor sensitivo). Cefalea lúpica (grave, persistente; no responde a analgésicos narcóticos). Accidente vascular cerebral (de reciente comienzo, excluir arteriosclerosis)¹⁸.
- Alteraciones pulmonares: pneumonitis, enfermedad intersticial pulmonar, hipertensión pulmonar o hemorragia alveolar secundaria a LES¹.

-Parámetros inmunológicos:

- Anti-C1q (positividad y título).
- ANA (positividad y patrón).
- Anti-DNA (positividad y título).
- Positividad de los anticuerpos anti-SM, anti-Ro, anti-La, anti-Histona y antifosfolípidos.
- Consumo de complemento C3 y C4.

-Parámetros hematológicos:

- Anemia: hemoglobina menor de 12 mg/dl en 2 o más ocasiones¹⁸.
- Leucopenia menor de 4000 en 2 o más ocasiones¹⁸.
- Linfopenia menor de 1500 en 2 o más ocasiones¹⁸.
- Trombocitopenia menor de 100.000 en ausencia de toxicidad medicamentosa¹⁸.
- Anemia hemolítica: con reticulocitosis¹⁸.

Técnica inmunológica:

La detección del anticuerpo anti-C1q se realizó en el laboratorio de Inmunología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, mediante técnica de ELISA (Enzyme-Linked

ImmunoSorbent Assay) con el kit comercial de Euroimmun Medizinesche labordiagnostika.

Método estadístico:

Para analizar los datos se utilizó el programa SPSS 19.0. Se realizó análisis demográfico con tablas de frecuencia. Se comparó las medias de las diferentes variables paramétricas mediante T de student. Se realizó tablas de contingencia con las variables no paramétricas para comparar frecuencias.

Resultados:

Características demográficas

De los 135 pacientes estudiados, hay 89.6% (n=121) mujeres y 10,4% (n=14) hombres. Se encontró anticuerpos anti-C1q positivos en 26.7% (n=36), siendo 73.3% (n=99) negativos.

La edad media de la población fue de 41.69 (± 15.6 ds, entre 15 y 82) años, la media de evolución o seguimiento fue de 12.28 (9.02 ds, entre 1 y 41) años.

El 83.3% (n= 30) de los pacientes anti-C1q positivos eran mujeres mientras que el 16.7% (n=6) eran hombres ($p=0.131$).

Los enfermos con un anti-C1q positivo (32.9 años) fueron más jóvenes que los anti-C1q negativos (44.8 años) ($p=0.003$).

Los pacientes anti-C1q negativos presentaron más años de evolución (13,8 años) que los anti-C1q positivos (10,1 años) ($p=0.053$).

Manifestaciones clínicas:

Del total de pacientes: 24.4% (n=33) presentaron úlceras orales, 42.2% (n=57) fotosensibilidad, 30.6% (n=41) rash malar, 17.8% (n=24) rash discoide, 25.9% (n=35) fenómeno de Raynaud. Presentaron manifestaciones neurológicas un 13.3% (n=18), 57.8% (n=78) artritis y 67.4% (n=91) artralgias. Las serositis secundarias a LES estuvieron presentes en el 19.3% (n=26) de los cuales presentaron carditis un 8.9% (n=12), 4.5% (n=6) pleuritis, y 6% (n=8) pleuropericarditis. En un 6.7% (n=9) se observó vasculitis, 4.4% (n=6) neumopatía y 30.4% (n=41) nefropatía (Tabla 2).

Manifestaciones clínicas	% (n)
Úlceras orales	24.4 (33)
Fotosensibilidad	42.2 (57)
Rash malar	30.6 (41)
Rash discoide	24 (17.8)
Fenómeno de Raynaud	25.9 (35)
Alteración neurológica	13.3 (18)
Artritis	57.8 (78)
Artralgias	67.4 (91)
Serositis	19.3 (26)
Vasculitis	6.7 (9)
Neumopatía	4.4 (6)
Nefropatía	30.4 (41)

Tabla 2: Frecuencia de manifestaciones clínicas en el total de la muestra

Alteraciones hematológicas: 44.4% (n=60) presentaron anemia, 27.4% (n=37) plaquetopenia, 40% (n=54) leucopenia y 40.7 (n=55) linfopenia. En un 10.4% (n=14) de los pacientes se observó anemia hemolítica (Tabla 3).

Alteraciones hematológicas	% (n)
Anemia	44.4 (60)
Plaquetopenia	27.4 (37)
Leucopenia	40 (54)
Linfopenia	40.7 (55)
Anemia hemolítica	10.4 (14)

Tabla 3: Frecuencia de alteraciones hematológicas en el total de la muestra

Determinaciones serológicas

El 5.2% (n=5) del total de los pacientes presentaron serología positiva para virus de la hepatitis C (VHC) y 4.1% (n=4) eran positivos para virus de la hepatitis B (VHB).

Inmunología

Presentaban anticuerpos antinucleares (ANA) el 92% (n=124) de los pacientes; 90.3% (n=121) tenían ANA moteado positivo, 49.3% (n=66) ANA homogéneo positivo, 9.7% (n=13) ANA nucleolar positivo. 55.2% (n=74) de los pacientes eran positivos para anti-DNA_{ds}, 12.6% (n=17) para anti-Sm, 21.2% (n=28) positivos para anti-U1RNP, 38.5% (n=52) para anti-Ro, 14.1% (n=19) para anti-La, 47.5% (n=47) paciente presentaban anti-Histona positivos, 48.5% (n=63) eran positivos para antifosfolípidos.

En cuanto a consumo de complemento C3 se observó en el 53% (n=71) de los pacientes y consumo de C4 en el 41.8% (n=56) (Tabla 4).

Alteraciones inmunológicas	% (n)
Anti-Fosfolípido	48.5% (n=63)
Anti-Histona	47.5% (n=47)
Anti-La	14.1% (n=19)
Anti-Ro	38.5% (n=52)
Anti-C1q	26.7% (n=36),
ANA	92% (n=124)
Anti-DNA	55.2% (n=74)
Anti-Sm	12.6% (n=17)
Anti-U1RNP	21.2% (n=28)
Disminución de C3	53% (n=71)
Disminución de C4	41.8% (n=56)

Tabla 4: Frecuencia de alteraciones inmunológicas en el total de la muestra

Diferencias entre pacientes anti-C1q positivos y negativos

En el gráfico 1 mostramos las frecuencias observadas de las distintas manifestaciones clínicas estudiadas en pacientes anti-C1q positivos y negativos. Al comparar las diferentes manifestaciones clínicas de los pacientes anti-C1q positivos con los negativos observamos que presentaron úlceras orales un 25% (n=9) de los positivos vs un 24,2% (n=24) de los negativos ($p= 0.547$), el 38.9%(n=14) presentaron fotosensibilidad en comparación del 43,4% (n=43) de los negativos ($p= 0.393$), el 38,9%

(n=14) de los positivos vs el 27,6% (n=27) presentaron rash malar ($p= 0.147$), se observó rash discoide en 22.2% de los pacientes positivos (n=8) y en el 16.2% (n=16) de los negativos ($p= 0.282$). Los pacientes anti-C1q positivos presentaron en un 27.8% (n=10) fenómeno de Raynaud mientras que los negativos en un 25.3% (n=25) ($p=0.464$). Se observaron manifestaciones neurológicas en 11.1% (n=4) de los positivos y 14.1% (n=14) de los negativos ($p= 0.445$), artritis en 50% (n=18) de los positivos y 60.6% (n=60) de los negativos ($p= 0.182$), artralgiás en el 63.9% (n=23) de los positivos y 68.7% (n=68) de los negativos ($p= 0.371$), vasculitis en 22.3% (n=8) de los positivos y 1% (n=1) de los negativos ($p<0.001$), nefropatía en el 38.9% (n=14) de los positivos y 27.3% (n=27) de los negativos ($p= 0.139$). No se observó neumopatía en los pacientes anti-C1q positivos mientras que en los negativos fue del 6.1% (n=6) ($p= 0.149$).

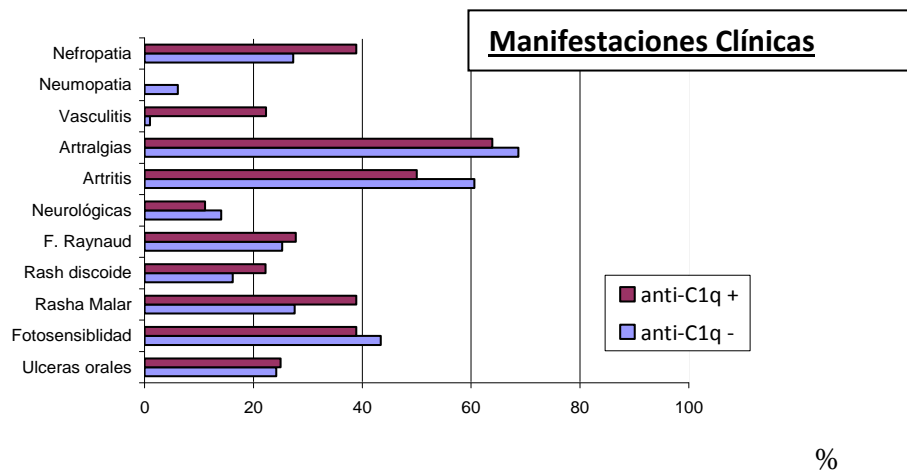


Gráfico 1: Diferencia entre las manifestaciones clínicas de los pacientes positivos y negativos para anti-C1q

En resumen: se observó una relación estadísticamente significativa entre el anticuerpo anti-C1q y las vasculitis. En el caso de la nefropatía lúpica no se encontró una relación significativa.

En cuanto a los parámetros hematológicos, como muestra el Gráfico 2, se observó anemia en el 52.8% (n=19) de los pacientes positivos para anti-C1q y en 41.4% (n= 4) de los negativos ($p= 0.164$), plaquetopenia en el 27.8% (n=10) de los positivos y en el 27.3% (n=27) de los negativos ($p= 0.557$), leucopenia en el 47.2% (n=17) de los positivos y en el 37.4% (n=37) de los negativos ($p= 0.202$), linfopenia en el 44.4% (n=16) de los positivos y en el 39.8% (n=39) de los negativos ($p= 0.369$), anemia hemolítica en el 13.9% (n=5) y en el 9.1% (n=9) de los negativos ($p= 0.302$).

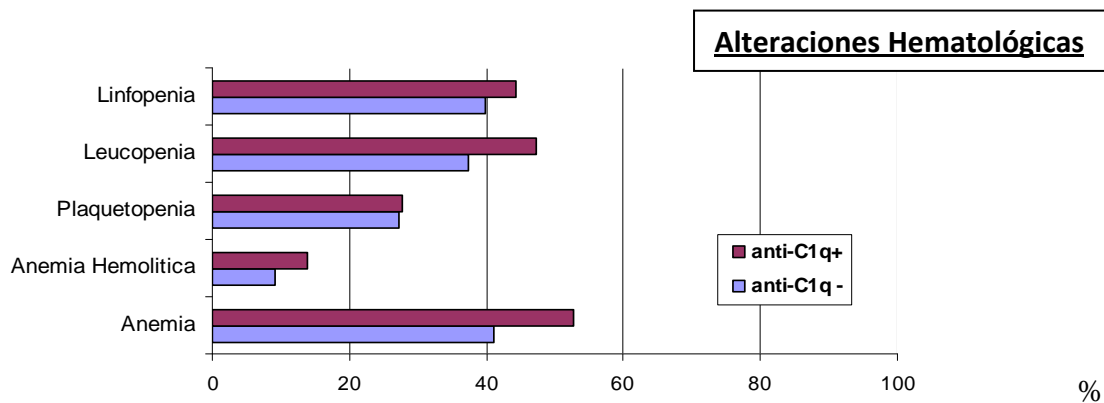


Gráfico 2: Diferencia entre las alteraciones hematológicas de los pacientes positivos y negativos para anti-C1q

No se pudo establecer relaciones estadísticamente significativas entre los parámetros hematológicos y el anti-C1q.

Serología: Se observó un 6.3% (n=2) de VHC en los pacientes anti-C1q positivos y en el 4.6% (n=3) de los negativos ($p= 0.536$), no se observó ningún caso de VHB en los pacientes positivos y solo en un 6.1% de los negativos ($p= 0.300$)

Inmunología: Como se muestra en la Gráfico 3, el 63.9% (n=23) de los pacientes positivos presentaron ANA homogéneo y el 43.9% (n=43) de los negativos ($p= 0.031$). Se observó ANA moteado en el 97.2% (n=35) de los positivos y en el 87.8% (n=86) de los negativos ($p= 0.088$), nucleolar en el 13.9% (n=5) de los positivos y en el 8.2% (n=8) de los negativos ($p= 0.247$). El Anti-DNA_{ds} se vio en el 69.4% (n=25) de los pacientes anti-C1q positivos y en el 50% (n=49) de los negativos ($p= 0.034$), anti-Sm en el 22.2% (n=8) de los positivos y en el 9.1 (n=9) de los negativos ($p= 0.045$), anti-U1RNP en el 30.3% (n=10) y 18.2% (n=18) respectivamente ($p= 0.111$), anti-Ro en el 50% (18) de los positivos y en el 34.3% (n=34) de los negativos ($p= 0.074$), anti-La 13.9% (n=9) y 14.1 (n=14) respectivamente ($p= 0.607$), anti-Histona 55.6% (n=15) de los positivos y en el 44.4% (n= 32) de los negativos ($p= 0.224$), antifosfolipidos 43.8% (n=14) de los positivos y en el 50% (n=49) de los negativos ($p= 0.341$). En cuanto a consumo de complemento C3 fue de 72.2% (n=26) en los positivos y en el 45.9% (n=45) de los negativos ($p= 0.006$) y el consumo de complemento C4 fue de 52.8% (n=19) y de 37.8% (n=37) respectivamente ($p= 0.087$).

Alteraciones Inmunológicas

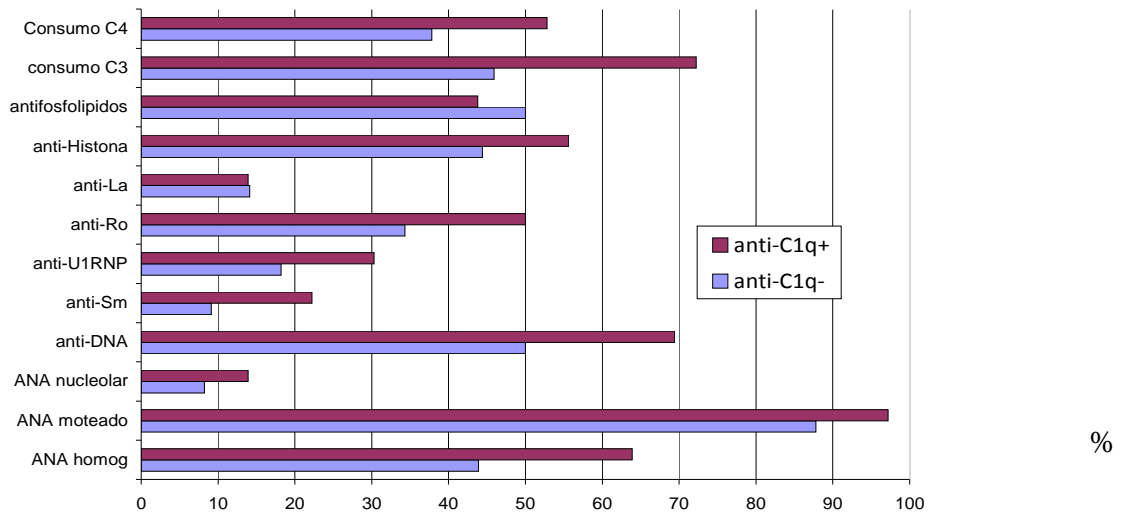


Grafico 3: Diferencia entre las alteraciones inmunológicas de los pacientes positivos y negativos para anti-C1q

En síntesis, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de anti-C1q y la positividad para ANA homogéneo ($p= 0.031$), anti-DNA_{ds} ($p= 0.034$), anti-Sm ($p= 0.045$) y el consumo de complemento C3 ($p= 0.006$)

Discusión:

Está todavía en discusión el valor patogénico y pronóstico que podría tener el anticuerpo anti-C1q en los enfermos afectados de LES. Estudios iniciales demuestran una clara asociación con la nefropatía lúpica, aunque estudios posteriores refieren que el anticuerpo anti-C1q se asocia a un empeoramiento global de LES más que a una manifestación local específica.

Los pacientes de nuestra serie presentan características demográficas similares a estudios previos. La edad media de nuestra población fue de 41 años (37 años en el estudio de Sinico et al⁵, 39 años en el de Marto et al⁷) con distribución similar del sexo. Pero a diferencia de estos estudios, la prevalencia de anti-C1q de nuestro trabajo (26.7%) fue menor (60% en el estudio de Sinico et al y 49% en el de Marto). Esto podría ser debido a que en nuestra serie la presencia de enfermos con nefropatía es más baja.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad temprana de inicio de la enfermedad y la presencia de anticuerpos anti-C1q ($p < 0.005$). Observamos que los pacientes anti-C1q positivos presentaban una edad media de 32.9 años mientras que los pacientes que no presentaron estos anticuerpos en plasma eran mayores (edad media 44.8 años). Este dato podría ir a favor de un peor pronóstico de la enfermedad.

No se pudo establecer una relación estadísticamente significativa en cuanto a los años de evolución de la enfermedad, sin embargo observamos que los pacientes que presentaban los anticuerpos anti-C1q presentaron una evolución más corta que los pacientes anti-C1q negativos.

Nuestro estudio ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos anti-C1q en suero y algunos de los marcadores reconocidos del LES: anti-DNA_{ds}, anti-Sm, ANA homogéneo y consumo de complemento C3. Los brotes de lupus parecen ser bastante improbables en presencia de valores normales de C3, C4 y anti-DNA_{ds}²⁰. Nuestros resultados muestran que los pacientes anti-C1q positivos presentan con mayor frecuencia anticuerpos anti-DNA_{ds} ($p 0.034$), anti-Sm ($p 0.045$), ANA homogéneo ($p 0.031$), y consumo de complemento C3 ($p 0.006$). Resultados similares han sido obtenidos en estudios previos^{8; 16}. Este dato, indicaría que la presencia de anti-C1q es un factor de mal pronóstico, tanto renal como global.

Dentro de las manifestaciones clínicas del LES, la afectación renal es una causa significativa de morbilidad y mortalidad. Se observa en el 25-50% de todos los pacientes con LES. Muchos estudios han explorado el uso de los anticuerpos anti-C1q para la monitorización de la enfermedad renal¹⁵, encontrando una alta prevalencia de anticuerpos anti-C1q en pacientes con afectación renal en comparación con los pacientes que no la presentaban.^{6; 7} A diferencia de estudios previos como el de Trendelenburg et al⁶, en nuestro trabajo no se observó una asociación estadísticamente significativa entre el anticuerpo anti-C1q y la afectación renal del LES.

De los pacientes anti-C1q positivos, el 38% tenían nefropatía (p 0.139). Esta diferencia en los resultados podría deberse, en parte, a que muchos de los estudios que sugieren dicha asociación fueron realizados en servicios de Nefrología mientras que nuestra población es la de una unidad de Reumatología. Ya que otras enfermedades con anti-C1q no desarrollan nefritis, sería posible afirmar que el anticuerpo anti-C1q no es por sí mismo suficiente para desencadenar los brotes renales del LES⁸.

El estudio de Marto et al no encontró un aumento de la frecuencia del anticuerpo anti-C1q en pacientes con nefropatía lúpica, sin embargo observaron que 9 de los 33 pacientes positivos para anti-C1q que inicialmente no presentaban enfermedad renal, desarrollaron nefropatía en un intervalo medio de 10 meses⁷. Debido a esta observación no podemos descartar la posibilidad de que con el tiempo nuestros pacientes con anticuerpos anti-C1q positivos desarrollen esta alteración.

Los anticuerpos anti-C1q han sido descritos en varias enfermedades mencionadas anteriormente en la introducción, debido a esto podemos decir que su especificidad para una enfermedad es baja. Sin embargo, la sensibilidad en el caso de la vasculitis urticariforme hipocomplementémica es alta ya que se encuentra invariablemente en el 100% de los pacientes con esta patología¹¹. Los trabajos que se han publicado sobre las subclases y epitopes del anti-C1q en VUH y el LES sugieren que el anti-C1q es casi idéntico en ambas enfermedades¹⁷. Esto ha llevado a algunos autores a considerar que la VUH es parte del espectro del LES¹¹. Aunque durante la recogida de datos no se especificó el tipo de vasculitis, en nuestro estudio se observó que 8 de los 9 pacientes con vasculitis presentaban anticuerpo anti-C1q estableciéndose una relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

No se observó una relación estadísticamente significativa con las otras manifestaciones clínicas del lupus, ni tampoco con ninguna de las manifestaciones hematológicas. En estudios en los que también se han comparado dichas alteraciones sólo se ha podido establecer una relación estadísticamente significativa con la leucopenia⁸.

En cuanto a la Hepatitis C y su relación con el anti-C1q, se ha demostrado un aumento en la prevalencia de anti-C1 en los pacientes infectados¹⁴. En nuestro estudio no se confirmó esta observación, probablemente debido a la pequeña muestra de pacientes VHC positivos.

Conclusión:

Los anticuerpos anti-C1q han sido asociados con diferentes manifestaciones clínicas, hematológicas e inmunológicas en enfermos afectos de LES, particularmente la nefropatía lúpica, la hipocomplementemia y la leucopenia. Nuestros resultados reflejan parcialmente lo previamente publicado ya que encontramos una relación estadísticamente significativa con la presentación de niveles bajos de complemento C3. Además pudimos observar que los pacientes anti-C1q positivos presentan de forma estadísticamente significativa mayor positividad para anticuepos anti-DNAs, anti-Sm y ANA homogéneo. No observamos asociación entre el anticuerpo anti-C1q y la enfermedad renal. Nuestros resultados confirman la ya conocida relación entre las vasculitis y el anti-C1q y establecimos una relación estadísticamente significativa con la edad temprana de inicio del LES.

Como se afirma en el reciente estudio de Katsumata et al, el valor del anti-C1q como marcador de nefropatía lúpica debe tomarse con cautela. Pero su presencia en conjunto con otros marcadores de LES pueden ayudarnos al diagnóstico.

Bibliografía:

1. Firestein GS, Budd RC, Harris Jr. ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS. Kelly's Textbook of Rheumatology; 2009, 8ª edición, Editorial Saunders Elsevier.
2. Crow MK. Developments in the clinical understanding of lupus. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):245-56.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular.* 2008. 6ª Edición. Saunders Elsevier.
4. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol.* 2000;76:227-324.
5. Sinico RA, Radice A, Ikehata M, Giammarresi G, Corace C, Arrigo G, Bollini B, Li Vecchi M. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis: prevalence and clinical significance. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1050:193-200.
6. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, Moll S, Regenass S, Frémeaux-Bacchi V, Martinez-Ara J, Jancova E, Picazo ML, Honsova E, Tesar V, Sadallah S, Schifferli J. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Nov;21(11):3115-21.
7. 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 Mar;64(3):444-8.
8. Katsumata Y, Miyake K, Kawaguchi Y, Okamoto Y, Kawamoto M, Gono T, Baba S, Hara M, Yamanaka H. Anti-C1q antibodies are Associated with Systemic Lupus Erythematosus Global Activity, but not Specifically with Nephritis: A Controlled Study of 126 Consecutive Patients. *Arthritis & Rheumatism* 2011 Apr 19.
9. Seelen MA, Trouw LA, Daha MR. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003 Nov;12(6):619-24.
10. Tsirogianni A, Pipi E, Soufleros K. Relevance of anti-C1q autoantibodies to lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1173:243-51.
11. Kallenberg CG. Anti-C1q autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2008 Sep;7(8):612-5.
12. Bijl M, Limburg PC, Kallenberg CGM. New insights into the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: the role of apoptosis. *Neth J Med* 2001;59:66–75.

13. Reefman E, Limburg PC, Kallenberg CGM, Bijl M. Fcγ receptors in the initiation and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:52–63
14. Saadoun D, Sadallah S, Trendelenburg M, Limal N, Sene D, Piette JC, Schifferli JA, Cacoub P. Anti-C1q antibodies in hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol.* 2006 Aug;145(2):308-12.
15. Liu CC, Ahearn JM. The search for lupus biomarkers. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Aug;23(4):507-23.
16. Mosca M, Chimenti D, Pratesi F, Baldini C, Anzilotti C, Bombardieri S, Migliorini P. Prevalence and clinico-serological correlations of anti-alpha-enolase, anti-C1q, and anti-dsDNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006 Apr;33(4):695-7.
17. Wisnieski JJ, Jones SM. Comparison of autoantibodies to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1992 Mar 1;148(5):1396-403.
18. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 Nov;25(11):1271-7.
19. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE.. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):630-40
20. Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A, Li Vecchi M, Messa P, Sinico RA. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):234-7.