

HUVS – sällsynt men inte ofarlig vaskulit associerad med urtikaria

SVENSK STUDIE VISAR EN ÅRLIG INCIDENS PÅ 0,7 FALL PER MILJON INVÅNARE

Christopher Sjöwall, biträdande professor, överläkare, avdelningen för neuro- och inflammationsvetenskap, institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet
 ● christopher.sjowall@liu.se

Lillemor Skattum, med dr, överläkare, avdelningen för mikrobiologi, immunologi och glykobiologi, institutionen för laboriemedicin, Lunds universitet

Martin Olsson, överläkare: de båda sistnämnda klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Region Skåne, Lund

Anna M Nilsson, doktorand, specialistläkare, avdelningen för neuro- och inflammationsvetenskap, institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet

Aladdin J Mohammad, docent, överläkare, Department of Medicine, University of Cambridge, Storbritannien; de båda sistnämnda reumatologi, institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet; reumatologikliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

Hypokomplementemiskt urtikariellt vaskulitsyndrom (HUVS) beskrevs första gången 1973 [1]. Tillståndet har länge betraktats som en separat immunkomplexmedierad autoimmun sjukdom med oklar etiologi, som utöver hudengagemang har potential att engagera leder, njurar, ögon och buk [2]. Därutöver är lungengagemang med spirometriska fynd som vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) vanligt förekommande och utgör även en ledande orsak till ökad dödlighet [3-6].

Stansbiopsi från urtikariella lesioner i hud, helst med immunfluorescensmikroskopi för att påvisa depositioner av komplement, är grundläggande i utredningen. Förekomsten av autoantikroppar mot komplementprotein C1q (anti-C1q) har föreslagits vara »en regel utan undantag» [7].

Kunskapen om sjukdomens förekomst, kliniska manifestationer, prognos och behandling är ännu ofullständig och försvåras av den ibland ospecifika kliniska bilden som kan imitera andra inflammatoriska sjukdomar. Frånvaron av en unik ICD-kod försvårar epidemiologiska studier av tillståndet. Den hittills största studien är en riksomfattande fransk retrospektiv kohortstudie med 57 fall inklusive kliniska data och laboriefynd samt medicinsk behandling [6].

År 2018 publicerade vi epidemiologiska och kliniska karakteristika kopplade till HUVS från befolkningen i Skåne och Östergötland med en 16-årig rekryteringsperiod och en medianuppföljningstid av 94 månader [8].

Nomenklatur

Vid 2012 års konsensusmöte i Chapel Hill reviderades indelningen av vaskuliter [5]. Enligt Chapel Hill tillhör HUVS gruppen »immunkomplexmedierade småkärlsvaskuliter«, men termen »anti-C1q-vaskulit« adderades för att understryka betydelsen av denna autoantikropp vid tillståndet. HUVS definieras av ≥ 6 månaders urtikaria i kombination med låga komplementnivåer samt biopsiverifierad småkärlsvaskulit, glomerulonefrit, artrit, episklerit/uveit eller KOL [3].

Blodprov och biopsifynd

Typiska laboriefynd vid HUVS är låga nivåer av komplementproteiner (minst en av C1q, C3 och C4) eller reducerad klassisk komplementfunktion. Anti-C1q kan i regel påvisas. Målantigenet för anti-C1q vid HUVS skiljer sig vanligen från de anti-C1q-antikroppar som påvisas hos ca 30 procent av patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) och vars före-

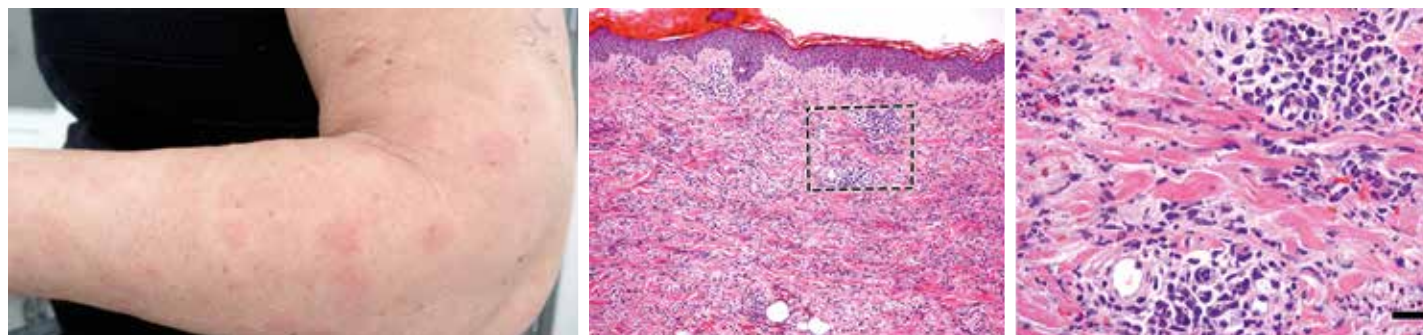
»Därutöver är lungengagemang med spirometriska fynd som vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) vanligt förekommande och utgör även en ledande orsak till ökad dödlighet ...«

komst ofta är associerad med nefrit [9]. Anti-C1q vid SLE detekteras i regel endast med ELISA-teknik och binder inte separerade C1q-proteinkedjor, till skillnad från antikropparna vid HUVS, som förutom att binda den kollagenlika delen av C1q (ELISA) ofta även binder C1q B- och C-proteinkedjor och därigenom går att detektera med Western blot-teknik [10].

Hudbiopsi är väsentlig när HUVS-diagnosen ställs. Från typiska urtikariella utslag ses histopatologiskt vaskulit som engagerar små blodkärl (dvs kapillärer, venoler eller arterioler), ofta med leukocytoklasi (kärnsönderfall) och perivaskulära, neutrofila infiltrat (Figur 1) [2, 11]. Med immunfluorescensmikroskopi ses komplementkomponenter från den klassiska vägen (C1q, C3 och C4) i vävnad som uttryck för klassisk

HUVUDBUDSKAP

- Hypokomplementemiskt urtikariellt vaskulitsyndrom (HUVS) är en sällsynt men potentiellt allvarlig immunkomplexmedierad vaskulit.
- Hudbiopsi, inklusive immunfluorescensmikroskopi, är en central del av utredningen, och förekomst av antikroppar mot komplementprotein C1q (anti-C1q) har hög sensitivitet för HUVS.
- En ny svensk studie visar att den årliga incidensen av HUVS är 0,7 fall per miljon invånare (95 procents konfidensintervall 0,4-1,1). Tillståndet är vanligare bland kvinnor än bland män.
- Allvarligt njurengagemang med glomerulonefrit eller lungengagemang med obstruktiv bild är inte ovanligt och understryker behovet av klinisk vaksamhet för tillståndet, noggrann utredning och vid misstanke kontakt med reumatolog.



Figur 1. Till vänster: Långvarig urtikaria med klåda som kvarstår >24 timmar och inte fullt ut svarar på antihistamin motiverar hudbiopsi. Mitten: Histopatologi i hematoxylin-eosinfärgning visar omfattande purpura (markeringen motsvarar 25 µm). Till höger: Förstoring visar bild förenlig med leukocytoklastisk vaskulit. (Publiceras med tillstånd av Chris Anderson, hudkliniken, och Martin Hallbeck, klinisk patologi, Universitetssjukhuset i Linköping.)

komplementfunktion, vilket ytterligare stärker diagnosen. Histopatologin vid njurengagemang av HUVS går inte att särskilja från den som ses vid proliferativ SLE-nefrit.

Svensk studie av HUVS

Vår svenska studie av HUVS, vars studieprotokoll genomgått erforderlig etikprövning, baseras på data från journaler och laboratorieregister. Samtliga nydiagnostiserade fall av HUVS i Skåne och Östergötland under åren 2000–2015 identifierades via reumatologiklinikerna vid Skånes respektive Linköpings universitetssjukhus [8]. Registret vid Klinisk immunologi och Transfusionsmedicin, Lund, där alla C1q- och anti-C1q-analyser för bägge regionerna utförts sedan 1980-talet utgjorde en kompletterande datakälla.

Ur journaler från alla fall med positivt anti-C1q-test under åren 2000 till 2015 inhämtades uppgift om diagnos och kliniska manifestationer. Fall av klinisk SLE-diagnos uteslöts, och endast fall som uppfyllde samtliga nedanstående kriterier för HUVS inkluderades:

- minst ett positivt anti-C1q-antikroppstest (ELISA)
- patienten var mantalsskriven inom en av regionerna vid tidpunkten för HUVS-diagnos
- HUVS-diagnosen var baserad på Chapel Hill-definitionen och/eller typiska urtikariella hudlesioner kombinerade med låga nivåer av klassiska komplementproteiner i cirkulationen och minst två av följande manifestationer: biopsiverifierad hudvaskulit, artrit, glomerulonefrit, episklerit/uveit eller återkommande buksmärta.

Åren 2000–2015 identifierades 16 patienter med HUVS, varav 14 kvinnor (88 procent). Kliniska uppgifter insamlade från diagnosdag fram till den 31 december 2015 (eller död) sammanfattas i Tabell 1. Medianålder för diagnos var 51 år (kvartilavstånd [IQR] 40,7–56,7). Mediantid för uppföljning var 94 månader (IQR 46,5–136,2) och medianålder vid sista uppföljningen (n = 14) var 58 år (IQR 45,0–65,7). Mediantid av diagnosfördröjning, definierat som tid från första symptom relaterat till HUVS fram till diagnos, var 12 månader (IQR 5,0–19,7).

Diagnosen baserades på biopsi (hud eller njure) i majoriteten av fallen (81 procent), och 15 av 16 (94 procent) hade reducerade nivåer av klassiska kom-

TABELL 1. Uppgifter om bakgrund, klinik och laboratoriefynd hos de 16 patienterna med hypokomplementemisk urtikariellt vaskulitsyndrom (HUVS) i Skåne och Östergötland 2000–2015. (IQR = kvartilavstånd; ENA = antikroppar mot extraherbara nukleära antigen.)

Variabel	Data med spridning
● Kvinnor, n (procent)	14 (88)
● Ålder vid diagnos, år, median (IQR)	51 (40,7–56,7)
● Ålder vid sista uppföljning, år, median (IQR)	58 (47,0–67,2)
● Uppföljningstid, månader, median (IQR)	94 (46,5–136,2)
● Diagnosfördröjning ¹ , månader, median (IQR)	12 (5,0–19,7)
Laboratoriefynd vid diagnos, median (IQR)	
● Hemoglobin, g/l	124,5 (116,5–131,5)
● Leukocyter, partikelkoncentration	7,2 (5,7–11,5)
● Trombocyter, partikelkoncentration	311 (250–451)
● Sänkingsreaktion, mm/h	18,5 (8,5–30,2)
● C-reaktivt protein, mg/l	14 (10–29)
● P-kreatinin, µmol/l	79,5 (57,5–85,0)
● estimerad GFR, ml/min/1,73 m ²	75,5 (65,2–108,2)
Kriterier vid diagnos, n (procent)	
● Låga komplementfaktorer via klassisk väg ²	15 (94)
● Artrit	14 (88)
● Biopsiverifierad glomerulonefrit	3 (19)
● Episklerit/sklerit	3 (19)
● Återkommande buksmärta	2 (13)
● Histopatologi till grund för diagnos	13 (81)
Serologiska fynd vid diagnos, n (procent)	
● Anti-C1q-antikroppar	16 (100)
● Låg C1q-nivå	15 (94)
● Antinukleära antikroppar (ANA)	7 (44)
● ENA-positiv ³	5 (31)
● Anti-dsDNA-antikroppar	0 (0)
● Anti-kardiolipinantikroppar	2 (13)

¹ Definierat som tid från första HUVS-relaterat symptom fram till diagnos.

² Hos 1 fall kontrollerades aldrig komplementfaktorer i blod, men tydliga immundepositioner i vävnad förelåg som uttryck för komplementkonsumtion.

³ Isolerade anti-Ro/SSA-antikroppar i 3 fall; anti-Ro/SSA-antikroppar kombinerade med anti-La/SSB-antikroppar i 2 fall.

plementproteiner i serum eller plasma. Alla patienter testades positivt för anti-C1q med ELISA minst en gång under studietiden, medan Western blot utfördes hos 15 av 16, och bekräftades positivt hos 9 av dem (60 procent).

Kliniska manifestationer. Vid tidpunkten för diagnos var de vanligaste kliniska manifestationerna urtikaria (100 procent) följt av artrit (88 procent), biopsiverifierad glomerulonefrit, episklerit/uveit och dyspné (19 procent vardera) samt återkommande buksmärtor (13 procent). Den ackumulerade frekvensen av organengagemang under uppföljning var följande: urtikaria (100 procent), artrit (88 procent) och lungengagemang (63 procent). Den vanligaste inledande medicinska behandlingen var kortison (88 procent) följt av hydroxiklorokin (56 procent), mykofenolsyra (31 procent) och azatioprin (19 procent). Mediandos prednisolon vid diagnos var 30 mg/dygn (IQR 15-40).

Under uppföljningen diagnostiserades 8 av 16 patienter (50 procent) med KOL (enligt GOLD-kriterierna), varav 6 även med lungemfysem (38 procent). KOL-frekvensen är i linje med vad som tidigare rapporterats [4]. Av de patienter som erhöll KOL-diagnos var 5 rökare vid tidpunkten för HUUVS-diagnosen, 2 var före detta rökare och 1 patient hade aldrig rökt.

En exrökande man, diagnostiserad med KOL och lungemfysem, genomgick lungtransplantation 22 månader efter HUUVS-diagnosen. 2 patienter med njurengagemang utvecklade terminal njursvikt 36 respektive 49 månader efter att de erhållit HUUVS-diagnos. Ingen av de 16 patienterna utvecklade SLE baserat på klassifikationskriterier under uppföljningstiden [12].

2 patienter avled under uppföljningsperioden: en 57-årig kvinna dog till följd av respiratorisk insufficiens, sepsis och njursvikt 52 månader efter sin HUUVS-diagnos, och en 72-årig kvinna avled till följd av njursvikt efter 65 månader.

Förekomst. Den genomsnittliga årliga incidensen per miljon invånare uppskattades till 0,7 (95 procent konfidensintervall [95KI] 0,4-1,1) och var signifikant högre bland kvinnor än män (1,3 [95KI 0,6-1,9] mot 0,2 [95KI 0-0,4]; $P = 0,003$). Incidensen var något högre i Östergötland än i Skåne: 1,3 per miljon invånare (95KI 0,5-2,2) mot 0,5 (95KI 0,1-0,8); $P = 0,03$. Incidensen per år var stabil under hela studietiden. Vid slutuppföljning var 14/16 patienter fortfarande vid liv, vilket resulterade i en punktprevalens per miljon invånare på 9,5 (95KI 4,5-14,5) för alla patienter: 16,2 (95KI 7-25,4) för kvinnor och 2,7 (95KI 0-6,5) för män; $P = 0,007$. Prevalensen skiljde sig inte signifikant åt mellan Skåne och Östergötland. Den 1-, 5- och 10-åriga överlevnaden estimerades till 100 procent, 92 procent respektive 83 procent.

Sammanfattning

Våra resultat, baserade på 16 års data av anti-C1q-positiva fall från två svenska regioner med ett totalt upptagningsområde på ca 1,5 miljoner, indikerar att HUUVS är ett sällsynt men ibland allvarligt tillstånd [8]. Svårt lung- och njurengagemang med organsvikt observerades i vissa fall.

Hos individer med oförklarad förhöjd inflammationsparametrar kombinerat med långvarig urtikaria bör HUUVS uteslutas, gärna i samråd med reumatolog. Särskild uppmärksamhet förtjänar patienter med nytillkommen dyspné och proteinuri. Hudbiopsi, helst med immunfluorescensmikroskopi, utgör en viktig del av utredningen. Sänkt klassisk komplementfunktion, alternativt låga nivåer av komplementproteiner (C1q, C3 eller C4), stärker misstanken om HUUVS, och anti-C1q-antikroppar kan i regel påvisas. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FR49

REFERENSER

- McDuffie FC, Sams WM Jr, Maldonado JE, et al. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1973;48(5):340-8.
- Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2):183-213, vi.
- Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*. 1982;57(4):231-8.
- Wisniewski JJ, Baer AN, Christensen J, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74(1):24-41.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
- Jachier M, Flageul B, Deroux A, et al; French Vasculitis Study Group. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):527-34.
- Kallenberg CG. Anti-C1q autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):612-5.
- Sjöwall C, Mandl T, Skattum L, et al. Epidemiology of hypocomplementemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis). *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1400-7.
- Stojan G, Petri M. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(8):873-7.
- Mårtensson U, Sjöholm AG, Sturfelt G, et al. Western blot analysis of human IgG reactive with the collagenous portion of C1q: evidence of distinct binding specificities. *Scand J Immunol*. 1992;35(6):735-44.
- Sjöwall C, Hallbeck M, Sandström P. Clinically suspected recurrence of gastric carcinoid proved to be hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome with pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(4):337-9.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.

SUMMARY

Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: a rare but not always benign condition

Although more than 45 years have passed since hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUUVS) was first described by McDuffie and colleagues at the Mayo clinic, data on epidemiology, disease outcomes, prognosis and clinical features are scarce. Recently, we published the first epidemiological study of HUUVS including data on incidence, prevalence,

disease outcomes, prognosis and clinical features using data from two separate Swedish regions during a period of 16 years. The estimation of incidence and prevalence rates indicates that HUUVS is rare but not always benign. Renal and lung manifestations were severe in some cases, highlighting the need for careful screening and monitoring of this

potentially serious condition. It is reasonable to suspect HUUVS in patients with unexplained systemic inflammation combined with >6 months of urticaria. Special attention should be paid to patients with recent-onset dyspnea and proteinuria.