

# Ekstrahepatiske manifestationer af hepatitis C-virus-infektion

Malene Risum

## STATUSARTIKEL

Lunge- og infektions-  
medicinsk Afdeling S,  
Hillerød Hospital

Hepatitis C-virus (HCV) er et enkeltstretet ribonukleinsyre (RNA)-virus [1], som har seks genotyper [2], hvoraf genotype 1 er den hyppigst forekommende i den vestlige verden [1]. HCV transmitteres blodbårent, og det formodes, at prævalensen af kroniske HCV-inficerede personer i Danmark er på 10.000-15.000, men med langt færre tilfælde anmeldt [3]. HCV giver typisk leverpåvirkning, men hos op til 40-74% af de smittede udvikles der også ekstrahepatiske manifestationer [2, 4], herunder også ikke-organrelaterede symptomer [5]. Mikset kryoglobulinæmi (MC) er associeret med HCV [4] og forårsager systemisk vaskulitis i de små kar, hvilket er årsag til nogle af de ekstrahepatiske manifestationer [5]. MC-symptomerne er milde, og MC giver kun kliniske symptomer i 5-10% af alle HCV-tilfælde [6]. De hyppigste manifestationer med baggrund i et MC-syndrom er palpabel purpura, siccas syndrom, Raynauds fænomen, nyrepåvirkning og neuropati [5, 6]. Ved manifestationer, som ikke er forårsaget af MC, men observeret sammen med HCV, er patogenesen ikke lige så belyst som ved MC, og de rapporterede manifestationer varierer fra velundersøgte plausible sygdomsmanifestationer til enkeltobservationer [5].

## KLINIK OG DIAGNOSTIK

Efter smitte med HCV udvikles der hos de fleste i den akutte fase en asymptomatisk infektion med højt virusniveau og forhøjede alanin-aminotransferase-niveauer [6]. Diagnosen stilles serologisk ved påvisning af antistoffer og bekræftes med polymerasekæde-

reaktion ved påvisning af HCV-RNA. HCV-RNA kan detekteres 1-3 uger efter smitten, mens anti-HCV først kan detekteres ca. seks uger efter ekspositionen [3, 6]. Et positivt HCV-RNA-svar betyder igangværende infektion [6], og et positivt anti-HCV-svar betyder igangværende eller tidligere infektion [3]. HCV clears inden for seks måneder hos 15-40% af de smittede, mens de resterende 60-85% stadig har HCV-RNA efter seks måneder, hvilket anses for at være en kronisk infektion [6]. Det kliniske debut-symptom på en kronisk HCV-infektion kan være ekstrahepatisk [4, 7]. Hos 20% af de kronisk inficerede patienter udvikles der levercirrose, som kan compli- ceres med udvikling af hepatocellulært karcinom [6].

## DE EKSTRAHEPATISKE MANIFESTATIONER

### Kryoglobuliner

Kryoglobuliner er immunglobuliner, som præcipiterer ved en temperatur under 37 °C, og som opløses igen ved genopvarmning [4, 6]. Kryoglobulinæmi inddeles i tre typer (**Tabel 1**), hvor immunglobulin M har reumatoid faktor (RF)-egenskab. Ved MC aflejes kryopræcipitaterne og forårsager systemisk vaskulitis [4, 8]. Paradoksalt korrelerer sværhedsgraden af en HCV-infektion med HCV-viræmigraden og ikke af mængden af serumkryoglobuliner [7]. Kryoglobulinæmi er en af de ekstrahepatiske manifestationer, der er velundersøgt og stærkt associeret med HCV [5]. Prævalensen af kryoglobuliner varierer dog i et bredt spektrum på 2-66%. Den brede variation skyldes formentlig metodologiske aspekter som geografisk variation, selektionskriterier, alder og tilstedeværelse af cirrose [2].

## KLINISK PRÆSENTATION

### AF MIKSET KRYOGLOBULINÆMI

De organer, der oftest er involverede som følge af MC, er hud, nyrer og nervesystem [4].

### Hud

Huden er involveret i 95% af MC-tilfældene, og manifestationerne varierer i sværhedsgrad fra leukocytoklastisk vaskulitis og petekkier på underekstremiteterne til nekrotiske sår. Biopsi fra de involverede hudområder viser aflejringer af immunkomplekser i de små kar [4, 7].



TABEL 1

Inddeling af kryoglobuliner [5].

Kryoglobulintype	Immunglobuliner	Forekommer ved
I	Monoklonal IgG eller monoklonal IgM	Lymfoproliferative sygdomme
II Mikset	Polyklonal IgG og monoklonal IgM	Hepatitis C
III Mikset	Polyklonal IgG og polyklonal IgM	Hepatitis C

IgG = immunglobulin G; IgM = immunglobulin M.

## Nyrer

Nyrerne er involverede i 35-60% af tilfældene af HCV-associeret MC [4]. Den hyppigste type af glomerulonefritis ved MC-associeret HCV er membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) [7]. Patienter med MPGN har typisk hypertension, proteinuri og mikroskopisk hæmaturi [4, 7, 8]. Nyreinvolvering anses for at være en negativ prognostisk faktor [4-6], og hos ca. 10% af patienterne udvikles der kronisk nyresvigt [7].

## Nervesystem

Neural involvering kan forekomme hos op til 20-35% af patienterne med MC [7, 8] og ses oftest som en symmetrisk perifer polyneuropati [2, 8]. Biopsi viser aksonal beskadigelse med epi- og endoneural vaskulitisinfiltration [4, 5]. Der er kasuistiske beskrivelser af både iskæmiske og hæmorrhagiske cerebrale infarkter ved HCV, som menes at være forårsaget af MC og deraf opstået vaskulitis, da patienterne var unge og ikke havde kendte risikofaktorer for apopleksi. Transvers myelopati er også beskrevet, men uden relation til cryoglobulinæmi, og kognitive dysfunktioner er også belyst uden nogen endelig konklusion [2].

## HÆMATOLOGISKE MANIFESTATIONER

### Non-Hodgkin-lymfom

Hos 8-10% med MC-type II udvikles der lymfom efter at, de har været HCV-positive gennem længere tid [5, 6]. Patienter med HCV-associeret MC er i et italiensk retrospektivt studie [9] rapporteret at have en 35 gange højere risiko for at få non-Hodgkin-lymfom (NHL) end den generelle befolkning. Patogenesen tilskrives en immunologisk mekanisme, hvor virus binder sig med sit kappeprotein E2 til B-cellsens CD81 og aktiverer B-celle-proliferation [7, 10], som kan medføre lymfomagenese og malign transformation [5]. Der foreligger dog både data for og imod en sammenhæng, og man har i studier påvist forskellige prævalenser af HCV, der er afhængig af geografi [5]. Det, der taler for en kasual sammenhæng, er, at der er observeret regression af HCV-associeret NHL efter antiviral terapi [4, 5, 8].

## DERMATOLOGISKE MANIFESTATIONER

### Porphyria cutanea tarda

Porphyria cutanea tarda (PCT) skyldes en nedsat aktivitet af uroporfyrin og endocarboxylase i leveren, hvilket medfører en ophobning af uroporfyrin i leveren og udskillelse i urinen [4]. Klinisk viser den sig ved vulnerabel hud med bullae på især håndryggene efter solesposition [3, 4]. Prævalensen af HCV er i sydeuropæiske studier [5] blevet rapporteret at være 40-50% hos patienter med PCT, mens den i et fransk og et amerikansk kohortestudie er blevet rapporteret



Vaskulitis på underekstremiteten.

at være under 1% [8]. Mekanismen bag HCV og PCT er ukendt [4, 5], men associationen har vist sig at være højest blandt patienter med cirrose [10].

### Lichen planus

Lichen planus (LP) viser sig som et papuløst eksantem hvor som helst på huden og i mundhulen [4]. Patogenesen menes at være et T-celle-respons rettet mod antigener af HCV og basalmembranen i huden [3, 11]. HCV-prævalensen er ca. 27% hos patienter med oral LP [4].

## ENDOKRINOLOGISKE MANIFESTATIONER

Der er rapporteret om højere forekomst af thyroidea sygdomme, heriblandt også papillifer thyroideacancer og type 2-diabetes (DM2), hos HCV-patienter end i baggrundsbefolkningen [4].

### Thyroidea sygdomme

Prævalensen af thyroideaantistoffer hos HCV-patienter er på 3-36%, men hos raske kvinder over 60 år er prævalensen også høj, nemlig 15-24%. Derfor er det ikke sikkert, at der ved korrektion for køn og alder findes en egentlig forskel i alle aldersgrupper [10]. Der er rapporteret om udvikling af thyroidea sygdomme under interferon (IFN)- $\alpha$ -terapi, hvorfor det formodes, at den antivirale terapi inducerer eller demaskerer en thyroidea sygdom [4, 5, 11].

### Diabetes

DM2-prævalensen er ved HCV-relateret cirrose med nedsat insulinfølsomhed rapporteret at være 25%, hvilket er højere end ved cirrose af anden årsag [4, 10, 11]. I tilknytning til det har man i studier med sammenlignelige grupper fundet, at HCV-cirrose-patienter havde en højere forekomst af DM2 end hepatitis B-cirrose-patienter [10].

## REUMATOLOGISKE MANIFESTATIONER

### Arthritis

Artralgi er rapporteret hos 19% af patienterne med



## FAKTABOKS

Hepatitis C er et enkeltstrengt ribonukleinsyre (RNA)-virus, der tilhører familien *Flaviviridae*.

Prævalensen af hepatitis C-virus (HCV) på verdensplan skønnes at være på ca. 170 millioner.

Smitte med virus sker via blod, hvorfor i.v.-misbrugere er i risiko.

Vertikal og seksuel smitte er sjælden.

Godt 65% får kronisk hepatitis, hvor HCV-RNA persisterer i mere end seks måneder.

Hepatitis C kan give hepatiske og ekstrahepatiske manifestationer, hvoraf mange ekstrahepatiske manifestationer afspejler systemisk vaskulitis forårsaget af mikset kryoglobulinæmi.

Velkendte ekstrahepatiske manifestationer af hepatitis C er purpura, membranproliferativ glomerulonefritis, neuropati og porphyria cutanea tarda.

Behandlingen af kronisk hepatitis C med pegyleret alfainterferon og ribavirin medfører *sustained* virologisk respons hos godt halvdelen af patienterne og bør foregå under hensyntagen til de ekstrahepatiske manifestationer.

kronisk HCV, mens en manifest arthritis forekommer med en prævalens på under 5% [12]. HCV-relateret polyarthritis kan være svær at skelne fra reumatoid arthritis, da RF er positiv i 50-80% af tilfældene [4]. Antistoffer mod cyklisk citrullinerede peptider (anti-CCP) kan bruges til at differentiere mellem de to, da anti-CCP oftere vil være negativ ved HCV-associeret polyarthritis end ved reumatoid arthritis [4, 5].

### Sjögrens syndrom

Ca. 10% af patienterne har symptomatisk xerophthalmus eller xerostomi som ved Sjögrens syndrom [8, 10]. Det karakteristiske ved Sjögrens syndrom med samtidig forekomst af HCV er, at der er ingen eller lavere titre af Sjögrens syndrom antistof A eller Sjögrens syndrom antistof B, hvorfor den benævnes pseudo-Sjögrens syndrom [4, 8].

### BEHANDLING

Den gængse behandling af en kronisk HCV-infektion er at give ribavirin (RBV) kombineret med pegyleret alfainterferon (PEG-IFN- $\alpha$ ) [2, 6]. Denne behandling fører til *sustained virological response* (SVR) hos 47-54% af patienterne, men kun hos 40% af dem med genotype 1 [1]. SVR defineres som HCV-RNA-negativitet seks måneder efter ophør med behandling [3, 6]. Virologisk respons efter fire uger og genotype prædikterer sandsynlighed for SVR; heraf er genotype 1 den sværeste at behandle [1, 6].

Ved MC bedres symptomerne hos 50-70% i takt med, at HCV-RNA reduceres [4]. PEG-IFN- $\alpha$  og riba-

virin har en god effekt på hudvaskulitis [7], mens IFN- $\alpha$  kan forværre en bestående MC-relateret polyneuropati [4]. RBV-clearance sker via nyrene [13], hvorfor RBV bør undgås ved en kreatinin-clearance på under 50% [4]. I et studie med 72 MC-patienter opnåede 62,5% SVR, og 67,5% opnåede klinisk bedring med PEG-IFN- $\alpha$  og RBV. Klinisk og virologisk respons var positivt korrelerede. Man fandt også, at det var mindre sandsynligt, at der skete en klinisk bedring ved en glomerulær filtrationsrate på  $\leq 70$  ml/min, end ved en mindre filtrationsrate [13]. Den antivirale behandling skal derfor iværksættes med omtanke. Som en behandlingsmulighed for dem, som ikke responderer på IFN- $\alpha$  og for dem med nyrepåvirkning, er rituximab en mulighed, da det er rapporteret at have en effekt på de kliniske manifestationer af MC [4, 6, 13].

Behandling af de øvrige ekstrahepatiske manifestationer afhænger af sværhedsgrad og af, hvilket speciale manifestationen tilhører. I litteraturen er der indtil videre meldt om bedring af PCT og et variabelt respons ved LP under antiviral behandling [4]. Ved NHL kan der være en gevinst at hente med antiviral behandling [5, 6, 10].

### KONKLUSION

Prævalensen af ekstrahepatiske manifestationer på 40-74% skal vurderes kritisk, da nogle af manifestationerne som DM2, apopleksi og arthritis ikke nødvendigvis kan tilskrives HCV alene. Det høje tal skyldes også, at man inkluderer psykopatologiske lidelser som træthed og nedsat humør, hvor den biologiske mekanisme er svær at forklare [5]. Nogle af de ekstrahepatiske manifestationer er dog stadig forholdsvis sjældne hos den generelle befolkning, og derfor bør opmærksomheden på en sådan ekstrahepatisk manifestation lede mistanken hen på en underliggende grundsygdom. Dette bidrager til muligheden for tidligt og mere effektivt at behandle ætiologisk med PEG-IFN- $\alpha$  og RBV, frem for blot at behandle den enkelte ekstrahepatiske manifestation midlertidigt. I behandlingen bør man dog stadig tage højde for de ekstrahepatiske manifestationer og individualisere efter, hvordan patienten responderer på den antivirale behandling [5].

**KORRESPONDANCE:** Malene Risum, Nørre Farimagsgade 53, st. th., 1364 København K. E-mail: malene.risum@gmail.com

**ANTAGET:** 2. november 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 14. februar 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

**TAKSIGELSER:** Patricia Danielsen, Dermatologisk-venerologisk Afdeling D, Bispebjerg Hospital, takkes for lån af billede, og Nis Kentorp takkes for fotografering af vaskulitisbilledet.

### LITTERATUR

1. Birendinc A, Younossi ZM. Emerging therapies for hepatitis C virus. Expert Opin Emerg Drugs 15. juli 2010 (e-pub ahead of print).

- Acharya JN, Pacheco VH. Neurologic complications of hepatitis C. *The Neurologist* 2008;14:151-6.
- Lindhardt BØ. Kronisk hepatitis C virus-infektion. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2005;83:447-54.
- Galossi A, Guarisco R, Bellis L et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16:65-73.
- Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008;12:611-36.
- Craxi A, Laffi G, Zignego AL. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease. *Mol Aspects Med* 2008;29:85-95.
- Blackard JT, Kemmer N, Sherman KE. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. *Hepatology* 2006;44:15-22.
- Vassilopoulos D, Calabrese LH. Extrahepatic immunological complications of hepatitis C virus infection. *AIDS* 2005;19(suppl 3):S123-7.
- Monti G, Pioltelli P, Saccardo F et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005;165:101-5.
- Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2003;325:135-48.
- Hadziyannis SJ. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1997;4:9-28.
- Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M et al. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology* 2003;42:818-28.
- Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3696-706.

## Nyt onlineværktøj til bedømmelse af risiko for osteoporotisk fraktur

Bo Abrahamsen<sup>1,2</sup>, Katrine Hass Rubin<sup>1,3</sup> & Kim Brixen<sup>1,3</sup>

Risikoen for osteoporotiske knoglebrud afhænger ikke alene af knoglemineraltæthed (*bone mineral density* (BMD)), men i høj grad også af alder, køn og risikofaktorer. Det er hverken sundhedsøkonomisk fornuftigt, effektmæssigt veldokumenteret eller hensigtsmæssigt ud fra et patientsikkerhedsperspektiv at anvende antiosteoporotisk medicin til behandling af patienter, som har en lav risiko for osteoporotiske knoglebrud. Beslutningen om at iværksætte antiosteoporotisk behandling hviler på tilstedeværelsen af risikofaktorer kombineret med enten lav BMD eller med en tidligere lavenergifraktur.

Med WHO-arbejdsdefinitionen blev osteoporose i 1994 [1] defineret ved en reduktion i BMD på mere end 2,5 standardafvigelse (SD) under værdien hos raske unge voksne (T-score, kønsspecifik).

Den frakturrisiko, som en given reduktion i BMD medfører, er dog afhængig af alderen. En kvinde på 85 år med en T-score på -2,4 har således samme absolute risiko som en 60-årig kvinde med en svært nedsat T-score på -3,5. Patienter med høj alder, positiv familieanamnese, tobaksrygning med videre vil altså have en noget større frakturrisiko end, hvad BMD-T-scoren i sig selv kunne give indtryk af. Faldtendens eller forhold som hofteakselængde påvirker direkte frakturrisikoen og medieres ikke gennem BMD. Glukokortikoidbehandling medfører ganske vist en reduktion i BMD, men samtidig en ændret frakturterskel, så knoglebrud optræder ved højere BMD end vanligt. Et andet eksempel er effekten af tidligere knoglebrud på risikoen for hoftebrud. Her aftager effekten med stigende alder [2]. Endelig er beslutningen om at iværksætte behandling hos pa-

tienter i meget høj alder vanskelig: Nok er frakturrisikoen meget høj, men den forventede restlevetid kan være forkortet i en grad, så behandling ikke nødvendigvis er i patientens interesse.

Der er således et behov i den daglige klinik for metoder til mere præcist at anslå patienters risiko for osteoporotiske frakturer på baggrund af få, simple oplysninger.

### UDVIKLING AF FRAX

FRAX-værktøjet til risikostimering er udviklet af World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases ud fra en metaanalyse af data fra ni kohortestudier, der omfattede 46.340 personer (heraf 14.828 mænd) og 250.000 personår [3, 4]. De afledte risikogradier blev evalueret i 11 andre større kohortestudier. Modellen baserer sig på en tidshorizont for fraktur på ti år med justering for restlevetid. Der opereres i FRAX med to frakturestimer, nemlig risiko for hoftebrud og risiko for de vigtigste osteoporotiske brud (vertebral fraktur, humerusfraktur, underarmsfraktur og hoftefraktur). Der anvendes en fælles basismodel. Modellen er skaleret til de alders- og kønsspecifikke frakturnrater og mortalitetsrater, som gælder i de enkelte lande, idet alder, køn og BMD ikke relaterer sig til den samme frakturrisiko på tværs af geografi. Frakturrisikoen estimeres med udgangspunkt i følgende risikofaktorer: alder, køn, *body mass index*, tidligere brud, hoftebrud hos forældre, rygning, glukokortikoidbehandling, reumatoid arthritis, »sekundær osteoporose« (eller rettere: sygdomme, som øger risikoen for osteoporose) og alkoholindtagelse. Beregningen kan foretages med eller uden BMD.

### STATUSARTIKEL

1) Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 2) Medicinsk Afdeling F, Gentofte Hospital, og 3) Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital