

# Type 1-diabetes mellitus-udvikling under kombinationsbehandling af kronisk hepatitis C med interferon- $\alpha$ og ribavirin

1. reservelæge Ulla Bjerre Christensen & forskningschef Kim Krosgaard

H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Forskningsenhed, Infektionsmedicinsk Afdeling

Kronisk hepatitis C behandles med en kombination af interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) og ribavirin i 6-12 måneder. Cytokinet IFN- $\alpha$  har ved systemisk brug flere bivirkninger bl.a. granulocytopeni, trombocytopeni og påvirkning af thyroideafunktionen.

Ved udviklingen af type 1-diabetes mellitus (T1DM) er cytokiner og T-lymfocytter væsentlige effektormekanismer ved destruktions af  $\beta$ -cellerne i Langerhans' øer [1].

## Sygehistorie

En 52-årig mand, der var disponeret for T1DM, blev i august 2000 henvist til Hvidovre Hospital pga. kronisk hepatitis C. Paraklinisk fandt man transaminaseforhøjelse 212 U/l (reference: <50 U/l), marginalt forhøjet amylase 375 U/l (ref: 70-300 U/l); positiv antistof mod hepatitis C virus (anti-HCV), og aktiv hepatitis C-virusreplikation med HCV-RNA på 4,1 mio. kopier/ml. Patienten var HbsAg-negativ. En leverbiopsi viste primær makronodulær cirrose med moderat aktivitet. De øvrige blodprøver, inklusive en undersøgelse for thyroideastimulerende hormon (TSH), thyroxin og trijodtyronin, viste normale forhold. Blodglukose og HbA1c blev ikke målt.

Patienten blev tilbudt behandling med IFN- $\alpha$  tre megaunits  $\times$  3 ugentlig og ribavirin 1.000 mg daglig. Seks måneder efter fik han T1DM med vægttab, hyperglykæmi (BS 30 mmol/l), ketonuri og C-peptid 223 pmol/l (reference: 200-700 pmol/l). Patienten blev sat i insulinbehandling. Serumprøver, der blev taget umiddelbart før starten på IFN- $\alpha$ -behandlingen, viste, at patienten var positiv 190,6 U/l (reference >9,5 U/l) for den T1DM-associerede markør GAD-65, men negativ for insulinautoantistof (IAA) og  $\delta$ -celle-antistof (ICA).

Efter 11,5 måneders behandling blev der konstateret hyperthyrose med TSH <0,03 mIU/l (0,40-4,0), frit T4 20,5 pmol/l (9,1-23,8) og frit T3 6,1 pmol/l (2,2-5,4). En thyroideascintigrafi viste homogen aktivitetsoptagelse i begge lapper i en ikkeforstørret kirtel. Thyroideaperoxidaseantistof var på 156 kIU/l (0-35) og TSH-receptor-antistof på 8,0 U/l (0,0-1,0 U/l). I maj 2002 var TSH fortsat supprimeret (<0,03), men med normale perifere hormoner.

I november 2001 var patienten fortsat positiv for GAD-65, svagt positiv for ICA og negativ for IAA. Der blev foretaget human leukocytantigen (HLA)-typning, som viste homozygoti for DR3, en velkendt diabetesassocieret vævstype. Screening for pernicios anæmi og Addisons sygdom med hhv. parietalcelleantistoffer og binyrebarkantistoffer var negativ.

## Diskussion

3-14% af de patienter, der er i behandling med IFN- $\alpha$ , får autoimmun tyroidit, hypertyrose og/eller hypothyrose. En del remitterer spontant efter ophør af behandling med IFN- $\alpha$ . IFN- $\alpha$ 's påvirkning af thyroidea er ikke kendt, en mulig mekanisme er via det perifere immunsystem og en IFN- $\alpha$ -induceret aktivering af lymfocytter, øget sekretion af IFN- $\gamma$ , TNF og andre cytokiner og accentueret af en igangværende autoimmunproces [2]. Udviklingen af T1DM er stærkt sammenfaldende med en række HLA-klasse II-alleler (DQA1, DQB1 og DRB1). Risikoen for at få T1DM er 8% ved kendt T1DM-disposition. T1DM-udvikling under IFN- $\alpha$ -behandling er ved kendt HLA-type kun beskrevet i relation til diabetesassocierede vævstyper.

Antistoffer mod GAD anses for at være en tidlig markør for T1DM. På diagnostidspunktet er mellem 75% og 90% af voksne diabetikere positive for GAD-antistoffer i serum [3]. Frekvensen af GAD i serum fra førstegradslægtninge er 6-8%. Ikke alle GAD-positive individer får T1DM, men tilstedeværelsen af flere autoantistoffer øger risikoen for at få T1DM.

IFN- $\alpha$  er påvist i flere tilfælde under udvikling af T1DM. Øget ekspresion af IFN- $\alpha$  er fundet i et autopsistudie af pancreata fra 37 patienter, der døde inden for seks måneder efter diabetesdebut. I tre pancreata fandtes residual- $\beta$ -celler med øget ekspresion af IFN- $\alpha$ . I frysesnit fra tre nydiagnosticerede og en tidligere diagnosticeret diabetiker fandt man ligeledes øget IFN- $\alpha$ -mRNA-ekspresion som det eneste af ni testede cytokiner [4]. Øget ekspresion af IFN- $\alpha$  er påvist i frysesnit fra pancreata fra nydiagnosticerede type 1-diabetikere [5].

En væsentlig begrænsning af holdepunkterne for IFN- $\alpha$  som udløsende årsag til T1DM er dog, at på diagnostidspunktet er insulitisprocessen stort set løbet til ende med ca. 10% resterende  $\beta$ -celler i pancreas, så cytokinprofilen på dette tidspunkt afspejler ikke nødvendigvis den initiale proces. Det er muligt, at behandlingen med IFN- $\alpha$  har haft en præcipiterende virkning på udviklingen af T1DM. Men den genetiske disposition, den aktuelle genotypning og den

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

høje GAD-antistoftiter før initieringen af IFN- $\alpha$ -behandlingen tyder på, at patienten under alle omstændigheder ville have fået T1DM.

Korrespondance: Ulla Bjerre Christensen, Endokrinologisk Afdeling 541, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: ulbj@dadinet.dk

Antaget: 23. oktober 2003  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996;39:1005-29.
2. Preziati D, La Rosa L, Covini G. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alfa-2a. *Eur J Endocrinol* 1995;132:587-93.
3. Maclaren N, Lan M, Coutant R et al. Only multiple autoantibodies to islet cell (ICA), insulin, GAD65, IA-2 and IA-2 $\beta$  predict immune-mediated (type 1) diabetes in relatives. *J Autoimmun* 1999;12:279-87.
4. Huang X, Yuang I, Goddard A et al. Interferon expression in the pancreases of patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 1995;44:658-64.
5. Somoza N, Vargas F, Roura-Mir C et al. Pancreas in recent onset insulin-dependent diabetes mellitus. *J Immunology* 1994;153:1360-77.

## Wilson's sygdom hos en 15-årig diagnosticeret i forbindelse med en febril episode

Læge Birgitte Vind, overlæge Marianne Kirsten Orholm & overlæge Peter Ott

Helsingør Sygehus, Medicinsk Afdeling, og H:S Rigshospitalet, Hepatologisk Afdeling A

Wilson's sygdom (hepatolentikulær degeneration) er en autosomal recessiv sygdom, hvor nedsat ekskretion af kobber til galden medfører skade på leveren, centralnervesystemet og evt. andre organer. Prævalensen skønnes at være ca. 1/30.000 og frekvensen af heterozygote 1/90 [1]. Sygdommen debuterer hyppigst i teenageårene eller tidligt i voksenalderen, men på grund af det varierede symptombillede stilles diagnosen ofte med betydelig forsinkelse eller overses. Prognosen er alvorlig, hvis sygdommen ikke behandles.

### Sygehistorie

En 15-årig tidligere rask dreng af dansk oprindelse blev indlagt på mistanke om viral meningitis. Han havde haft 4-5 dages feber på mellem 38,7 og 40,5°C, hovedpine, tiltagende sløvhed og ublodig diaré gennem to dage.

Han var initialt sløj med en temperatur på 38,5°C, dehydreret, havde et blodtryk på 100/80 mmHg og en puls på 104. Der var let leukocytose på 10,3 mia./l, C-reaktivt protein på 640 nmol/l, og påvirkede levertal: bilirubin 33  $\mu$ mol/l, aspartataminotransferase (ASAT) 84 U/l, laktatdehydrogenase (LDH) 1.057 U/l, koagulationsfaktor II, VII, X 0,1 og albumin 399  $\mu$ mol/l. Basisk fosfatase, kreatinin, trombocytter, monospot og spinalvæske var normale. Efter et døgn blev han overflyttet til en intensivafdeling pga. blodtryksfald til 70/50 mmHg. På mistanke om sepsis med dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) (antitrombin III (ATIII) var 0,31) blev

der behandlet med kolloider og saltvand, antibiotika, samt ATIII og frisk frosset plasma. Man havde mistanke om fødevarerforgiftning, men undersøgelse af måltidsrester hos Levnedsmiddelstyrelsen gav negativt resultat. En ultralydundersøgelse af abdomen viste splenomegali, ellers var der normale forhold. Polymerasekædereaktion (PCR) for *Mycoplasma*, *Chlamydia* og *Legionella* gav negativt resultat, og ligeså gentagne dyrkninger fra blod, urin og fæces.

Patienten blev udskrevet i velbefindende på niendedagen. Ved en ambulant kontrol ti dage senere var der fortsat påvirkede levertal (**Figur 1**). Serologiske test for hepatitis A, B, C, Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus og leptospirose var negative, ligeledes antineutrofilocyt cytoplasmatiske antistoffer (ANCA), glat muskulatur-antistoffer, anti-DNA og lever/nyremikrosomantistof. Da levertallene fortsat var påvirkede efter fem måneder (**Figur 1**), blev patienten henvist til hepatologisk landsdelsafdeling. Her viste leverbiopsien moderat til svær fibrose og cirrose samt øget kobberindhold ved farvning derfor; P-coeruloplasmin var nedsat (0,4  $\mu$ mol/l (1,1-2,9), dU-kobber forhøjet (5,5  $\mu$ mol (0,1-1,3). Påvisning af Kayser-Fleischer-ring styrkede mistanken om mb. Wilson. Der blev iværksat behandling med zinksulfat, og i løbet af 1½ år normaliseredes levertallene (**Figur 1**). Der var ingen lignende tilfælde i familien.

### Diskussion

Wilson's sygdom skyldes en mutation af det gen, der koder for proteinet ATP-7B [2]. Over 200 forskellige mutationer er beskrevet i The Wilson Disease Mutation Database [3]. Proteinets medvirker ved indbygning af kobber i coeruloplasmin og ved ekskretion af kobber til galden. Resultatet bliver nedsat produktion af coeruloplasmin og ophobning af kobber [2]. Kobberophobningen kan give symptomer fra mange forskellige organer. I leveren udvikles oftest kronisk hepatitis med let for-