

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V01210002

Hepatitis E kan forårsage neurologisk sygdom

Thomas Møhl¹ & Christian Peter Midtgaard Stenør^{1, 2}

1) Neurologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V01210002

HOVEDBUDSKABER

- Hepatitis E-virus (HEV) findes endemisk i Danmark, og neurologisk sygdom er den hyppigste ekstrahepatiske manifestation.
- HEV er en relevant differentialdiagnose i neurologien, særligt ved skulderneuritis og Guillain-Barré-syndrom.
- Ved mistanke om HEV-udløst neurologisk sygdom måles både anti-HEV-immunglobulin M og HEV-RNA.

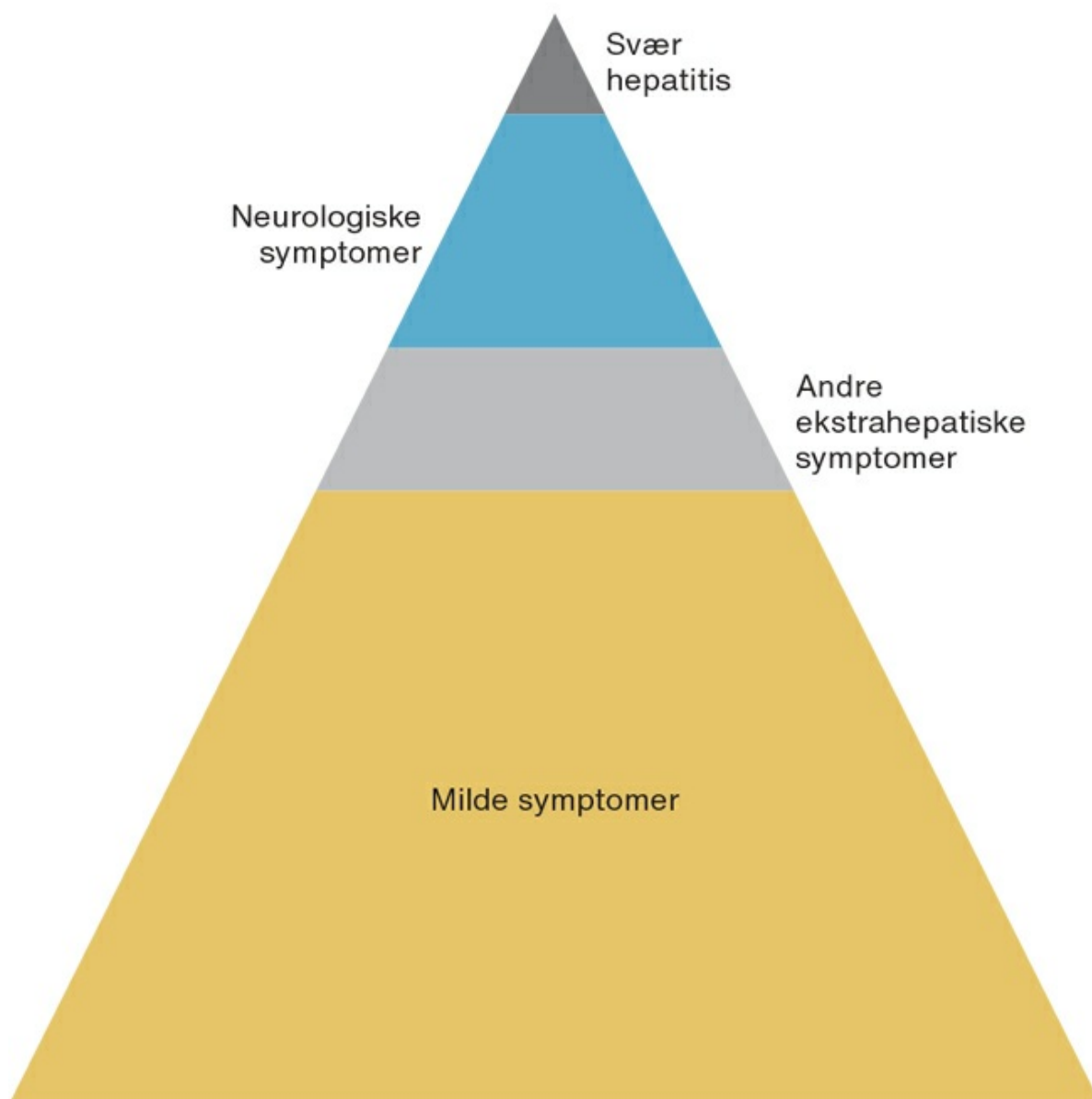
Hepatitis E-virus (HEV) er på verdensplan en hyppig årsag til akut hepatitis [1]. Den har oprindeligt været opfattet som en sygdom, der forekom under epidemier i udviklingslande, men den findes også endemisk i vestlige lande, heriblandt Danmark [2, 3].

Infektion med HEV er i de fleste tilfælde asymptomatisk, og kun hos meget få udvikles der akut leversvigt [1]. Blandt symptomatiske patienter med erkendt HEV-infektion er der beskrevet neurologiske manifestationer hos 8-30% [4-6] (**Figur 1**). Selvom smitte med HEV har været mere hyppig tidligere, er det først i de senere år, at man er blevet opmærksom på associationen med neurologisk sygdom. Formålet med denne artikel er at gennemgå de neurologiske manifestationer, der kan forekomme ved HEV-infektion.

HEPATITIS E-VIRUS

HEV er et ikkekappebærende, enkeltstrenget RNA-virus af familien *Hepeviridae*. HEV kan opdeles i otte genotyper, hvoraf primært fire genotyper (HEV1-4) har vist sig at være patogene for mennesker. Betydningen af de resterende fire er stadig under afklaring [1].

FIGUR 1 Skematisk præsentation af symptomatisk infektion med hepatitis E-virus-genotype 3 i udviklingslande. Størstedelen af de inficerede har milde symptomer. Kun få udvikler svær hepatitis, mens neurologiske symptomer ses noget hyppigere. »Andre ekstrahepatitiske symptomer« omfatter bl.a. glomerulonefritis, trombocytopeni og lymfocytose. Udarbejdet efter [1, 4-6].

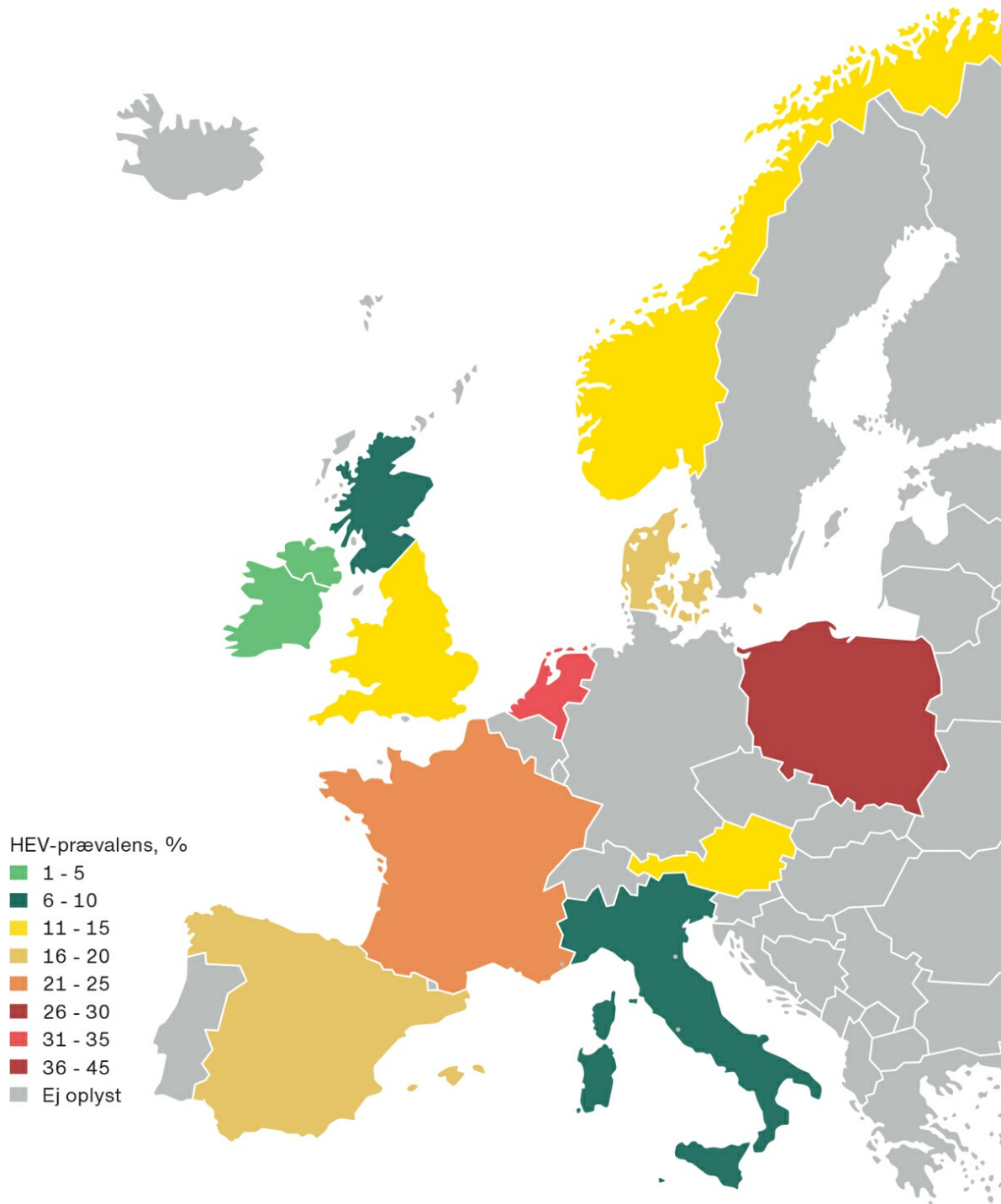


HEV1 og HEV2 er humane virus, som er endemisk dominant i udviklingslande i Asien, Afrika og Sydamerika, hvor der er dårlige sanitetsforhold. Smitten sker fæko-oralt, ofte i forbindelse med kontamineret drikkevand.

HEV3 og HEV4 er zoonotiske virus med det primære reservoir i grise. Herfra smittes mennesker ved direkte kontakt med grise eller ved indtagelse af undertilberedt kontamineret grisekød (især lever). Derudover er HEV3 fundet i skaldyr, salat og frisk frugt [7]. HEV3 findes endemisk i vestlige industrialiserede lande, heriblandt Danmark [1].

Et prævalensstudie blandt danske bloddonorer fra 2013 viste positiv anti-HEV-immunglobulin (Ig) G hos 20%, når det mest sensitive assay blev benyttet [3], og der er påvist en endnu højere seroprævalens blandt danske svineavlere [2]. En oversigt over HEV-seroprævalens i Europa er vist i **Figur 2**.

FIGUR 2 Sammenligning af hepatitis E-virus (HEV)-seroprævalens i europæiske lande observeret med Wantai HEV-immunglobulin G-enzymimmunanalyse-assay [8].



Der er ingen opdaterede publicerede tal for incidensen af symptomatisk akut HEV i Danmark, men fra 2013 er der beskrevet en incidens på 10-30 tilfælde årligt [9]. Der er i Danmark beskrevet lokalerhvervet og rejserelateret infektion [10, 11].

Den høje seroprævalens af anti-HEV sammenholdt med få registrerede sygdomstilfælde tyder på en stor forekomst af subkliniske infektioner, men der er formentlig også en betydelig underdiagnosticering.

Størstedelen af infektionerne med HEV forløber asymptomatisk eller med mild systemisk sygdom. Den klassiske hepatitispræsentation med ikterus og kraftigt forhøjede levermarkører forekommer kun hos en lille procentdel af patienterne [1]. I industrialiserede lande har ældre mænd af uforklarlige årsager større risiko end andre for at udvikle symptomer [4]. De hepatiske manifestationer afhænger af HEV-genotypen [1]. HEV1 og HEV2 kan variere fra mild til akut ikterisk hepatitis og fulminant leversvigt, hvorimod infektion med HEV3 og HEV4 som regel forløber asymptomatisk eller har et roligt forløb. Kronisk infektion er set blandt immunkompromitterede patienter, men er sjælden og kun erkendt ved de to sidstnævnte genotyper. Immunkompetente patienter med HEV overstår som regel infektionen selv og behandles symptomatisk. Ribavirin kan dog have en rolle i behandlingen af immunkompromitterede patienter, og European Association for the Study of the Liver (EASL) forslår, at behandling overvejes ved akut svær HEV-hepatitis eller ved akut infektion hos patienter med kronisk leversvigt [1, 7].

Akut HEV kan påvises ved serologisk test for anti-HEV- IgM med høj specificitet (> 99%), mens sensitiviteten kun er 80-90% hos immunkompetente symptomatiske patienter. Mere sikker diagnose kan opnås ved direkte påvisning af HEV-RNA med polymerasekædereaktion (PCR) fra blod. Det kræver, at prøven tages relativt tæt på symptomdebut, da perioden med viræmi herefter er kort, typisk fra få dage til 2-3 uger. Undersøgelse af fæces for HEV-RNA med PCR anbefales i tvivlstilfælde, da HEV-udskillelsen i fæces varer ca. to uger længere end viræmien. Anti-HEV-IgG er typisk positiv én uge efter symptomdebut, men kan ikke bruges til skelnen af akut fra tidligere HEV-infektion [12]. EASL anbefaler, at serologiske test kombineres med HEV-RNA-PCR fra blod og/eller fæces ved mistanke om HEV-relateret sygdom [7].

NEUROLOGISKE MANIFESTATIONER

Neurologisk sygdom er den hyppigste ekstrahepatiske manifestation af HEV [4-6]. I et prospektivt, europæisk multicenterstudie havde 2,4% af alle akutte ikketraumatiske neurologiske patienter tegn til akut HEV-infektion [13]. Tilsvarende fandt man i et nyligt publiceret, prospektivt, fransk studie, at 6,9% af alle akutte neurologiske patienter uden vaskulær, metabolsk eller traumatisk neurologisk sygdom havde serologisk tegn til akut HEV-infektion [14]. Hyppigheden er antagelig lavere i Danmark, da incidensen af akut HEV er højere i Frankrig end i Danmark, men det understøtter dog, at det formentlig er en underdiagnosticeret tilstand i Danmark.

Neurologiske manifestationer ses nærmest kun efter infektion med HEV3, men tilfælde efter HEV1 og HEV4 er også set [15].

Neuralgisk amyotrofi, skulderneuritis

Neuralgisk amyotrofi (NA), også kaldt Parsonage-Turner-syndrom eller plexus brachialis- neuritis, er karakteriseret ved akut indsættende smerter i skulder og overarm efterfulgt af parese og muskelatrofi i det afficerede område. Der ses ofte også sensoriske forstyrrelser ud i armen. Sygdommen er normalt lokaliseret ensidigt til plexus brachialis, men kan sprede sig til de mere perifere nerver [16]. De fleste tilfælde opstår idiopatisk, men der findes en arvelig form, som har association til *SEPT9* [17]. Idiopatisk NA er den hyppigst forekommende af de to med en incidens på 1-3 pr. 100.000.

NA anses for at være en postinfektios immunmedieret neuropati. Blandt 246 patienter med NA rapporterede omtrent 50% om forudgående infektiøse symptomer, dog uden tegn til én specifik infektiøs agens [18]. En ikke ubetydelig andel havde forhøjede levermarkører og bilateral præsentation, der ikke kunne forklares. Det fremgår ikke, om de blev testet for HEV.

I et engelsk/hollandsk studie undersøgte man to NA-kohorter og fandt, at 11% havde akut HEV-infektion på diagnosetidspunktet [19]. Alle HEV-positive patienter havde lokalt erhvervet HEV og svær bilateral NA. Bilateral symptomatologi er en mere atypisk NA-præsentation og går igen i størstedelen (76%) af de kasuistiske beskrivelser, som findes af HEV-associeret NA (HEV-NA) [20]. Ved en sammenligning af patienter, der havde NA med og uden HEV, fandt man, at patienter med HEV-NA havde en signifikant anderledes klinisk fænotype, hvad angår køn (mænd), alder (ældre), bilateral præsentation, mere omfattende skader i plexus brachialis og perifer involvering, end patienter med NA uden HEV [21].

Prognosen er derimod den samme for begge grupper. Tiden fra debut til fuld remission af neurologiske udfald kan variere fra måneder til år, og 50% har forsat neurologiske sequelae efter 12 måneder [21].

Ovenstående fund understøttes i et nyligt publiceret prospektivt studie fra Schweiz. Blandt patienter med akut HEV-infektion, havde 11% NA. Det var hovedsageligt mænd og to tredjedele af dem havde bilateral præsentation [6]. HEV3 var den eneste identificerede genotype. Det er værd at bemærke, at i overbevisning om en immunmedieret patogenese fik samtlige patienter, fraset to, immunmodulerende behandling. Patienter med bilaterale symptomer (typisk viræmiske) fik intravenøst givet immunglobulin, og patienter med unilaterale symptomer (uden viræmi) fik steroid givet oralt. Begge behandlinger medførte reduktion af de neuropatiske smerter og bedring af pareser inden for 7-10 dage [16].

Guillain-Barré-syndrom

Guillain-Barré-syndrom (GBS) er en formodet postinfektios, akut/subakut immunmedieret polyradikuloneuropati med en incidens på 1,5 pr. 100.000 pr. år. GBS kan inddeles i flere subtyper, hvor den hyppigste i Europa er akut inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati. Det mest almindelige forløb debuterer med ascenderende bilaterale pareser i underekstremiteterne, der over timer eller dage spreder sig til overekstremiteterne. Symptomerne kan variere fra lette pareser til paralyse af al tværstribet muskulatur inkl. respirationsmuskulaturen, hvilket medfører

behov for respiratorbehandling. Sensorisk involvering kan variere fra ingen til moderat grad. Symptomerne når per definition sin maksimale udbredelse inden for fire uger efter debut, efterfulgt af en remissionsfase, som kan vare fra måneder til år [22]. Den faryngeal-brakial-cervikale variant af GBS er kendetegnet ved hurtigt indsættende pareser i overekstremiteterne ofte med sparring af underekstremiteterne. De kliniske forskelle mellem denne variant og bilateral NA kan være subtile [23], og de kan derfor nemt forveksles [6].

En association mellem GBS og forudgående infektion har længe været kendt. To tredjedele af patienterne med GBS har haft infektion inden for fire uger før symptomdebut [24]. Patogenesen formodes at være en krydsreaktion af antistoffer imod antigener fra den infektiøse agens og sammenlignelige neuronale antigener (molecular mimicry).

I 2000 blev det første tilfælde af HEV-associerede GBS beskrevet. Der er siden tilkommet talrige kasuistiske beskrivelser. I et hollandsk case-kontrol-studie med 201 patienter og 201 kontrolpersoner havde ti patienter med GBS (5%) samtidig akut HEV-infektion, mod ét tilfælde hos raske kontrolpersoner [25]. Det kliniske billede og outcome var ikke anderledes hos patienter med GBS, der var HEV-positive end hos patienter med GBS, der var HEV-negative. Næsten alle HEV-positive patienter havde forhøjede levermarkører, men ingen havde ikterus. Andre studier er udført med lignende resultater i Belgien (8%) [23], Japan (5%) [26] og Bangladesh (11%) [27].

Andre neurologiske manifestationer

Der er i flere kasuistikker beskrevet andre neurologiske manifestationer af HEV. I mindst 12 tilfælde er der beskrevet en sammenhæng mellem HEV og henholdsvis encefalitis, meningitis, myelitis og Bells parese. I seks af tilfældene var der fund af HEV3-RNA i både serum og cerebrospinalvæske. Modsat i studierne om NA og GBS var en stor andel af disse patienter immunkomprimerede [15]. Der er for nylig også beskrevet en sammenhæng mellem akut HEV og myastenia gravis [28] samt talrige tilfælde med myositis/myalgi [6].

KAN EN SAMMENHÆNG FORKLARES?

Mekanismerne for HEV-induceret neurologiske sygdomme er forsat uafklarede. To hypoteser virker dog sandsynlige: En direkte effekt af virusreplikation i neuronale celler og/eller en indirekte effekt gennem forskellige immunmedierede mekanismer. Det er ikke givet, at patogenesen er ens for de respektive neurologiske manifestationer.

Det er påvist, at HEV in vitro kan trænge ind og replikeres i humane neuronale cellelinjer [29]. HEV3 besidder i højere grad end HEV1 disse egenskaber. In vivo er der også fundet tegn til HEV-neurotrofisme hos en immunsupprimeret patient med kronisk HEV og encefalomyelitis. I cerebrospinalvæsken fandt man således helt andre klonale HEV-sekvenser end i blodet, såkaldt quasispecies compartmentalisation [30].

I de fleste tilfælde af HEV-associerede GBS har man ikke kunnet finde cirkulerende HEV-RNA,

men har kun påvist anti- HEV serologisk. Samtidig er andelen med neurologiske manifestationer højere blandt immunkompetente end blandt immunkompromitterede patienter. Dette samt kasuistiske beretninger om respons på intravenøst givet Ig hos HEV-NA patienter kan tyde på en mere immunmedieret mekanisme end direkte effekt af en stor virusbyrde. En autoimmun krydsreaktion af det humorale immunrespons imod virussen kan være en mulig årsag. Omvendt ses cirkulerende HEV-RNA hos ca. halvdelen af alle patienter med HEV-NA, hvor sværhedsgraden korrelerer med graden af viræmi [6]. Et bidrag, som gør direkte neuronal skade plausibel.

KONKLUSION

Akut HEV-infektion bør indgå i de differentialdiagnostiske overvejelser ved uafklaret påvirkning af én eller flere nerver eller nerverødder, uafklaret meningitis eller encefalomyelitis samt ved smertefuld myositis eller myalgi med forhøjede levermarkører. Særligt karakteristisk er sygdomsbilledet ved NA, hvor der ofte ses bilateral plexus brachialis-aftektion, især hos ældre mænd. Korrekt diagnose kompliceres af, at mange patienter med akut HEV-infektion hverken har hepatiske symptomer eller forhøjede levermarkører. Alle patienter med NA eller GBS uden kendt udløsende årsag bør derfor undersøges for HEV.

Det er påvist, at HEV har en sammenhæng med en række neurologiske sygdomme, men der mangler forsat forskning, som kan klarlægge den endelige patogenese og dermed endelig kausalitet. Der mangler i høj grad også behandlingsstudier, herunder studier til afklaring af, om patienter med viræmisk HEV med neurologiske komplikationer har gavn af ribavirin, og om HEV-associeret NA bør behandles med immunosuppressiva.

Korrespondance *Thomas Møhl*. E-mail: Thomasmohl@hotmail.com

Antaget 25. marts 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 19. juli 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

SUMMARY

Hepatitis E virus can cause neurological disorders

Thomas Møhl & Christian Peter Midtgaard Stenør

Ugeskr Læger 2021;183:V01210002

Hepatitis E virus (HEV) is a common cause of acute hepatitis worldwide and is endemic in Europe, including Denmark. Several non-liver manifestations have been apparent, the most important of which is neurological, including neuralgic amyotrophy and Guillain-Barré syndrome as summarised in this review. Certain neurological presentations and patients with unexplained mild

to moderate increase in liver enzymes, should lead to the consideration of a HEV-related condition. Many research questions regarding HEV-related neurological injury remain unanswered and need further investigation.

REFERENCER

1. Kamar N, Izopet J, Pavo N et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3:17086.
2. Christensen PB, Engle RE, Hjort C et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis* 2008;47:1026-31.
3. Holm DK, Moessner BK, Engle RE et al. Declining prevalence of hepatitis e antibodies among Danish blood donors. *Transfusion* 2015;55:1662-7.
4. Woolson KL, Forbes A, Vine L et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1282-91.
5. Abravanel F, Pique J, Couturier E et al. Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations. *J Infect* 2018;77:220-6.
6. Ripellino P, Pasi E, Melli G et al. Neurologic complications of acute hepatitis E virus infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;7:e643.
7. Dalton HR, Kamar N, Baylis SA et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018;68:1256-71.
8. Capai L, Falchi A, Charrel R. Meta-analysis of human IgG anti-HEV seroprevalence in industrialized countries and a review of literature. *Viruses* 2019;11:84.
9. Mannheimer EE, Harritshøj LH, Katzenstein TL. Hepatitis E og graviditet. *Ugeskr Læger* 2016;178:V05160356.
10. Pedersen A, Christensen E. Hepatitis E i Danmark. *Ugeskr Læger* 2007;169:925-7.
11. Mortensen KG, Svenningsen M, Leth S. Klassisk og ekstrahepatisk præsentation af akut hepatitis E. *Ugeskr Læger* 2019;181:V0818059.
12. Kar P, Karna R. A review of the diagnosis and management of hepatitis E. *Curr Treat Options Infect Dis* 2020;12:310-20.
13. Dalton HR, van Eijk JJJ, Cintas P et al. Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: a prospective multicentre study. *J Hepatol* 2017;67:925-32.
14. Belbézier A, Deroux A, Sarrot-Reynauld F et al. Screening of hepatitis E in patients presenting for acute neurological disorders. *J Infect Public Health* 2020;13:1047-50.
15. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJJ et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol* 2016;12:77-85.
16. van Eijk JJJ, Groothuis JT, van Alfen N. Neuralgic amyotrophy: an update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Muscle Nerve* 2016;53:337-50.
17. Jürgensen L, Fagerberg C, Kibæk M et al. Neuralgisk amyotrofi er en overset diagnose ved akutte skuldersmerter. *Ugeskr Læger* 2016;178:V04160292.
18. van Alfen N, van Engelen BGM. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 2006;129:428-50.
19. van Eijk JJJ, Madden RG, van Der Eijk AA et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82:498-503.

20. Pischke S, Hartl J, Pas SD et al. Hepatitis E virus: infection beyond the liver? *J Hepatol* 2017;66:1082-95.
21. Van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P et al. Clinical phenotype and outcome of hepatitis e virus-associated neuralgic amyotrophy. *Neurology* 2017;89:909-17.
22. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016;388:717-27.
23. Stevens O, Claeys KG, Poesen K et al. Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barré syndrome. *JAMA Neurol* 2017;74:26-33.
24. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FGA et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998;51:1110-5.
25. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82:491-7.
26. Fukae J, Tsugawa J, Ouma S et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes in patients with anti-hepatitis E virus antibody: a hospital-based survey in Japan. *Neurol Sci* 2016;37:1849-51.
27. Geurtsvankessel CH, Islam Z, Mohammad QD et al. Hepatitis E and Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis* 2013;57:1369-79.
28. Wang L, Gao F, Lin G et al. Association of hepatitis E virus infection and myasthenia gravis: a pilot study. *J Hepatol* 2018;68:1318-20.
29. Drave SA, Debing Y, Walter S et al. Extra-hepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat* 2016;23:512-21.
30. Kamar N, Izopet J, Cintas P et al. Hepatitis e virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis: case report. *Am J Transplant* 2010;10:1321-4.