
En mann i 60-årene med immunsvikt og hepatitt

NOE Å LÆRE AV

CAROLINE HVITMYHR

cargus@vestreviken.no

Medisinsk avdeling

Ringerike sykehus, Vestre Viken

Caroline Hvitmyhr er spesialist i infeksjonssykdommer og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIN FJELDSTAD ENGA

Medisinsk avdeling

Bærum sykehus, Vestre Viken

og

Avdeling for blodsykdommer

Oslo universitetssykehus

Kristin Fjeldstad Enga er ph.d. og lege i spesialisering i blodsykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JOAKIM ØVERBØ

Avdeling for virologi

Folkehelseinstituttet

Joakim Øverbø er ph.d., lege i spesialisering i medisinsk mikrobiologi og konstituert overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HÅVARD MIDGARD

Gastromedisinsk avdeling

Oslo universitetssykehus, Ullevål

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Håvard Midgard er ph.d., spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer, overlege og forskningsgruppeleder og professor. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

DAG HENRIK REIKVAM

Infeksjonsmedisinsk avdeling

Oslo universitetssykehus, Ullevål

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Dag Henrik Reikvam er ph.d., spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

En mann i 60-årene med kjent immunsvikt ble innlagt med hepatitt. Utredningen avdekket en hyppig forekommende tilstand som sannsynligvis er underdiagnostisert i Norge.

En overvektig mann i 60-årene med kjent hypogammaglobulinemi og benmargssvikt ble innlagt i sykehus for utredning av hepatitt. Han hadde nylig vært innlagt med en ukomplisert luftveisinfeksjon. Det ble da bemerket forhøyede leverenzymmer med alaninaminotransferase (ALAT) 160 U/L (referanseområde 10–70), alkalisk fosfatase (ALP) 220 U/L (35–105) og gammaglutamyltransferase (γ -GT) 330 U/L (15–115). Ultralyd av lever og galleveier viste ingen unormale funn, men det ble bemerket dårlig innsyn. Leverenzymene ble etter utskrivning kontrollert hos fastlege, hvor de var stabilt forhøyede i samme nivå som under innleggelsen. Etter seks uker tilkom en rask stigning i ALAT til 954 U/L og γ -GT til 449 U/L, og pasienten ble akutt reinnlagt for utredning.

Ved innleggelsen rapporterte pasienten noe slapphet, men var ellers i god allmenntilstand uten organspesifikke symptomer. Han framsto ikke som ikterisk, men hadde selv observert mørkere urin den siste tiden. Ved undersøkelse var han afebril, leveren var ikke palpatorisk forstørret, og det var ingen kliniske leverstigmata. Mannen anga et beskjedent alkoholforbruk på 1–2 enheter per måned. Tre uker før innleggelsen var det startet behandling med semaglutid for overvekt, men ellers ingen nye medikamenter de siste månedene. Han var operert for prostatakraft, hadde kjent kostregulert diabetes type 2, og brukte fra tidligere acetylsalisylsyre, atorvastatin, diltiazem og isosorbidmononitrat for etablert (og tidligere PCI-behandlet) koronarsykdom, pregabalin og metadon mot nevrologiske smerter, mirtazapin mot depresjon, pantoprazol mot gastroøsofageal refluks, valaciklovir mot reaktivering av herpes simplex- og varicella zoster-virus og

trimetoprim-sulfametoksazol profylaktisk mot Pneumocystis jirovecii. Han mottok også substitusjonsbehandling med immunglobulin intravenøst hver fjerde uke for hypogammaglobulinemi og granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) ukentlig for kjent langvarig benmargssvikt.

Blodprøver ved innleggelse viste C-reaktivt protein (CRP) 5 mg/L (<5), leukocytter $1,7 \times 10^9/L$ ($3,5-11,0 \times 10^9/L$), trombocytter $57 \times 10^9/L$ ($145-390 \times 10^9/L$), ALAT 940 U/L, aspartataminotransferase (ASAT) 611 U/L (15–45), GT 440 U/L, ALP 221 U/L, ferritin 4 850 $\mu\text{g/L}$ (30–400), bilirubin 28 $\mu\text{mol/L}$ (< 26), internasjonal normalisert ratio (INR) 1,2 (0,8–1,2), albumin 37 g/L (34–45), IgA < 0,1 g/L (0,7–4,3), IgG 5,3 g/L (6,1–14,9), IgM < 0,1 g/L (0,4–2,1).

Vår pasient hadde forhøyede leverenzymverdier med et hepatocellulært skademønster. Det var ikke mistanke om svikt i leverens syntesefunksjon, basert på albumin- og INR-nivå i normalområdet og kun lett forhøyet bilirubin. Medikamentindusert hepatitt, viral hepatitt, autoimmun hepatitt, malign sykdom, alkoholrelatert leversykdom og metabolsk dysfunksjon-assosiert steatotisk leversykdom var blant differensialdiagnosene. Mannen anga et beskjedent alkoholforbruk, og ALAT var mye høyere enn forventet ved alkoholrelatert leversykdom, slik at denne årsaken ble ansett som usannsynlig. Prøve på fosfatidyletanol ble ikke tatt, da pasienten var godt kjent ved avdelingen med hyppige kontakter og det ikke var mistanke om høyt alkoholforbruk.

Selv om pasienten hadde overvekt og type 2-diabetes, passet ikke det høye nivået av leverenzymmer med metabolsk dysfunksjon-assosiert steatotisk leversykdom. Medikamentindusert hepatitt var en åpenbar mulighet, da flere av hans faste medikamenter hadde leverpåvirkning som bivirkning. Dette var imidlertid medikamenter han hadde brukt i måneder til mange år uten tidligere dokumenterte utfall på leverprøver. Semaglutid var det eneste nye medikamentet, men dette legemiddelet har ikke leveraffeksjon som kjent bivirkning [\(1\)](#).

Ti år tidligere hadde mannen fått påvist myelomatose type IgG-kappa, som etter høydosert cellegiftbehandling med autolog stamcellestøtte hadde residivert. Påfølgende behandlingslinjer hadde begrenset effekt, og han utviklet benmargssvikt. Blodprøver åtte måneder før innleggelsen viste nøytropeni (nøytrofile granulocytter $0,85 \times 10^9/L$ ($1,6-8,3 \times 10^9/L$)), lymfopeni (lymfocytter $0,39 \times 10^9/L$ ($0,8-3,7 \times 10^9/L$)) og trombocytopeni (trombocytter $71 \times 10^9/L$ ($145-390 \times 10^9/L$)). I tillegg var det hypogammaglobulinemi, der IgA- og IgM-verdiene begge var under 0,1 g/L og IgG-verdien 46,5 g/L (6,1–14,9). M-komponent var estimert til 43 g/L. Da man hadde forsøkt alle behandlingsoalternativer som var tilgjengelige i Norge på det tidspunktet, ble han seks måneder før innleggelsen inkludert i en klinisk studie i et søreuropeisk land. Der fikk han behandling med kimær antigenreseptor T-celler (CAR-T) rettet mot B-celle-modningsantigen (BCMA), med påfølgende fall i M-komponent fra 43 g/L til 1,5 g/L. Muligheten for at leverpåvirkningen var en bivirkning av CAR-T-behandling ble diskutert. CAR-T-behandling øker risikoen for infeksjoner og kan føre til cytokinfrigjøringsyndrom, et akutt inflammatorisk syndrom med feber og multiorganaffeksjon, deriblant leveraffeksjon. Dette forekommer kort tid etter

at behandlingen er gitt, vanligvis 1–14 dager (2). Denne årsaken framsto derfor som usannsynlig nå et halvt år etter CAR-T-behandlingen, og det var heller ingen andre holdepunkter for systemisk inflammasjon.

Det ble tatt serologiske prøver med tanke på viral hepatitt, som ikke gav holdepunkt for aktiv sykdom med hepatitt A-, B- eller C-virus. IgM og IgG fra hepatitt E-virus (HEV) var også begge negative. For både cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus var det positiv IgG og negativ IgM som ved gjennomgått sykdom. Det ble ikke påvist DNA i blod for disse to virusene og heller ikke for hepatitt B-virus. Kombinert antistoff/antigentest for hiv var negativ.

Basert på prøvesvarene ble det på dette tidspunktet konkludert med at viral hepatitt kunne anses som utelukket. I vurderingen ble det ikke tatt hensyn til at antistoffresponsene kunne være svekket på grunn av pasientens immunsvekkelse. Det ble heller ikke tatt hensyn til at serologiske undersøkelser av pasienter under behandling med immunglobuliner ikke kan skille mellom tilførte antistoffer og pasientens egne. Sett i ettertid kunne man også ha vurdert diagnostikk for andre infeksjøs agens som kan gi hepatitt hos immunsvekkede, slik som herpes simplex, varicella zoster, adenovirus, enterovirus eller syfilis.

CT lever i arteriell, portovenøs og venøs fase viste åpne kar, ingen kolestase eller fokale lesjoner, men lette inflammatoriske forandringer med periportalt ødem og kontrastoppladning i galleveiene. Det ble tatt blodprøver med tanke på autoimmun hepatitt i form av anti-F-aktin-antistoff (anti-glatt muskel-antistoff), som var negativ.

CT-undersøkelsen avkrefte levertumor, portvenetrombose og gallegangsobstruksjon som årsak til de forhøyede leverparameterne. De inflammatoriske forandringene ble tolket som ledd i hans hepatitt.

Siden bildediagnostikk, autoantistoffer og mikrobiologiske prøver ikke avdekket årsaken til pasientens hepatitt, ble det tatt ultralydveiledet leverbiopsi. Leverparametrene var nå i spontan bedring, og pasienten ble skrevet ut i påvente av biopsisvaret, som forelå en uke senere. Biopsien viste kronisk aktiv portal og lobulær betennelse, spredte enkeltcellenekroser og lettgradig jernavleiring i hepatocytene. Inflammasjonen ble vurdert til grad 3 (0–4) med fibrosestadium 0 (0–4). Fravær av plasmaceller og interfaseaktivitet talte mot autoimmun hepatitt, og det histologiske bildet passet best med medikamentindusert hepatitt eller viral hepatitt.

Diagnostikk av autoimmun hepatitt baserer seg på vurdering av nivå av IgG, autoantistoffer, histologisk bilde og fravær av viral hepatitt. På grunn av hypogammaglobulinemi og substitusjonsbehandling med intravenøst immunglobulin var IgG-nivået ikke mulig å vurdere hos vår pasient. Antinukleære antistoffer og utvidet autoantistoffundersøkelse (immunblot for autoimmun leversykdom) burde vært utført. De histologiske funnene ved autoimmun hepatitt er uspesifikke, og et liknende bilde kan sees ved viral hepatitt og medikamentindusert hepatitt. Funn av interfaseaktivitet og plasmacelleinfiltrater kan peke i retning av autoimmun hepatitt.

Funnene ble drøftet med hepatolog ved universitetssykehus, og man vurderte at bildet samlet sett kunne passe med autoimmun hepatitt selv om anti-F-aktin-antistoffer ikke var påvist. Det ble derfor startet behandling med

prednisolon i tabletter 40 mg daglig. Siden diagnosen var usikker, ville man følge pasienten tett med tanke på behandlingseffekt. To uker etter utskrivning reiste pasienten til en planlagt kontroll for myelomatose ved studiesenteret i Sør-Europa. Mye av utredningen for hepatitt ble der gjentatt, med samme funn som i Norge, men man supplerte også med analyse av RNA fra hepatitt E-virus i blod, som ble påvist og kvantitert til 183 millioner IE/mL. Prednisolon ble derfor seponert, og behandling med ribavirin i tabletter 800 mg daglig ble startet.

Pasienten fikk altså i etterkant av innleggelsen og den omfattende utredningen påvist infeksjon med hepatitt E-virus som årsak til hepatitten. Både nivået av transaminasene og graden av histologisk aktivitet talte for betydelig inflammasjon i leveren som det var viktig å behandle raskt for å forhindre fibroseutvikling. Første tiltak for behandling av kronisk infeksjon med hepatitt E-virus er å redusere eventuell immunsupprimerende behandling, noe som ikke var mulig hos vår pasient, ut over å seponere prednisolon som var blitt gitt på indikasjonen autoimmun hepatitt. Det ble derfor startet behandling med ribavirin.

Under behandling med ribavirin var virustall og leverenzzymer gradvis fallende. En behandlingspause grunnet leveranseproblemer av ribavirin førte til raskt oppbluss av hepatitt og stigning i virustall til flere millioner IE/mL. Grunnet bivirkninger som kvalme og psykiske plager i form av nedstemthet, tankekjør og søvnvansker ble ribavirin gjeninnsatt i redusert dose på 600 mg daglig. Dette medførte bedre toleranse.

Etter tre måneders kontinuerlig ribavirinbehandling var leverenzymene normalisert, mens nivået av hepatitt E-virus-RNA var 30 000 IE/mL. Det ble derfor besluttet å forlenge behandlingen ytterligere tre måneder.

Leverstivhetsmåling viste median leverstivhet 7,8 kPa, forenlig med at det ikke var utviklet signifikant fibrose. Etter totalt seks måneder kontinuerlig behandling var hepatitt E-virus-RNA 9 000 IE/mL.

Vår pasient ble ikke virusfri på et halvt års behandling med ribavirin.

Europeiske retningslinjer angir at man ved manglende respons på monoterapi med ribavirin kan vurdere å legge til pegylert interferon-alfa (3). Dette ble drøftet med hematologer ved universitetssykehus, og interferonbehandling ble frarådet, da man ikke har erfaring med hvordan pegylert interferon-alfa vil virke hos pasienter som har mottatt CAR-T-behandling. Denne vurderingen fikk støtte ved konsultasjon med europeiske hepatologer med større behandlingsvolum av kronisk infeksjon med hepatitt E-virus. Sinktilskudd som supplement til ribavirin kan vurderes basert på pilotstudier der man har observert oppnådd virusfrihet hos pasienter som ikke har respondert på ribavirin (4). Ribavirin 200 mg daglig som suppressjonsbehandling på ubestemt tid kan også forsøkes.

Ved kontroll ti måneder etter utskrivning var hepatitt E-virus-RNA ikke lenger påvisbart i blodet. Dette ble bekreftet seks uker senere med både blod- og avføringsprøve. Man valgte da å seponere ribavirin. Ved påfølgende kontroll etter tre måneder var virus-RNA fortsatt ikke påvisbart.

Diskusjon

Hepatitt E-virus er antatt å være den hyppigste årsaken til akutt viral hepatitt globalt. Verdens helseorganisasjon estimerer 20 millioner tilfeller årlig (5). Seroprevalensundersøkelser i Norge tyder på at 10–14 % har vært smittet med viruset (6, 7).

Hepatitt E-virus er et RNA-virus hvor ulike genotyper har ulik epidemiologi og klinisk forløp (3). Human sykdom er hovedsakelig forårsaket av genotype 1–4. Genotype 1 og 2 smitter kun mennesker og forekommer i Asia, Afrika og Mellom-Amerika. Smittemåten er fekal-oralt i områder med dårlige sanitære forhold og forårsaker vanligvis en selvbegrensende akutt hepatitt. Det er ikke observert kronisk infeksjon ved genotype 1 og 2.

Genotype 3 og 4 er zoonotiske virus som infiserer flere dyr, og svin ser ut til å være hovedvert. Viruset forekommer globalt, også i Europa, men med store regionale forskjeller. Smitte til mennesker i høy- og middelinntektsland forekommer oftest gjennom kjøtt som ikke er tilstrekkelig varmebehandlet, eller ved inntak av vann eller mat som er kontaminert med avføring fra infiserte dyr. Kun et fåtall av de smittede utvikler akutt symptomatisk hepatitt. Hos immunfriske er sykdommen vanligvis selvbegrensende i løpet av 3–6 uker, men immunsvekkede kan utvikle kronisk infeksjon, hyppigst ved genotype 3. Det er størst risiko for utvikling av kronisk infeksjon hos organtransplanterte, men også andre immunsvekkede som hivinfiserte, pasienter med hematologisk sykdom og pasienter som får immunsupprimerende behandling for autoimmun sykdom, kan rammes. De fleste med kronisk infeksjon er asymptomatiske med forhøyede leverenzymmer. Rask fibroseutvikling til cirrhose er beskrevet hos organtransplanterte (8–9). Ekstrahepatiske manifestasjoner kan forekomme både ved akutt og kronisk sykdom, i form av nevrologisk, renal eller hematologisk sykdom.

Infeksjon med hepatitt E-virus diagnostiseres ved antistoffpåvisning eller ved påvisning av hepatitt E-virus-RNA i blod eller avføring med PCR-metodikk. Hos immunfriske kan anti-HEV-IgM vanligvis påvises rundt symptomdebut, mens anti-HEV-IgG påvises kort tid etter. Hos immunsupprimerte vil antistoffene ofte ikke detekteres, og påvisning av hepatitt E-virus-RNA er derfor anbefalt som primærdiagnostikk og for oppfølging av påviste tilfeller (10). Kronisk infeksjon er definert som hepatitt E-virus-RNA påvist i to prøver med minst tre måneders mellomrom.

Hos vår pasient vurderte man hepatitt E-virusinfeksjon som differensialdiagnose initialt, men var ikke tilstrekkelig oppmerksom på at antistoffrespons kan mangle hos immunsvekkede pasienter. Dette førte til forsinket diagnose og behandling. Differensialdiagnostiske vurderinger med tanke på autoimmun hepatitt eller medikamentindusert hepatitt kan være krevende.

Førstvalg for behandling av kronisk infeksjon med hepatitt E-virus er reduksjon av immunsuppresjon, men dette var ikke mulig å gjennomføre hos vår pasient. Andrevalg er behandling med ribavirin, men optimal dosering og

behandlingsvarighet er ikke fullstendig kartlagt. Vanligste dosering i studier er 400–800 mg daglig, og i europeiske retningslinjer anbefales behandling i tre måneder før man vurderer behandlingsrespons. Ved fortsatt påvisbar hepatitt E-virus-RNA i blod eller avføring etter tre måneder er det anbefalt å forlenge behandlingen til seks måneder (3). Ribavirin er ikke lenger markedsført i Norge, og det kan derfor ta tid å importere legemiddelet. Kjente bivirkninger av ribavirin er hemolytisk anemi, hudreaksjoner, hoste og gastrointestinale plager, men dette har vært mest studert i kombinasjon med interferon ved behandling for hepatitt C-virus (11).

Ved manglende respons på ribavirinbehandling kan tillegg av pegylert interferon-alfa vurderes. Interferon har imidlertid en rekke bivirkninger og kontraindikasjoner og kan blant annet ikke brukes hos organtransplanterte, unntatt hos levertransplanterte. Studier i tidlig fase har antydnet at sink kan ha en gunstig effekt (4). Sofosbuvir som brukes i behandling av hepatitt C-virus, har hatt effekt mot hepatitt E-virus in vitro, men har ikke vist tilfredsstillende effekt i kliniske studier (12).

Vår kasuistikk illustrerer diagnostiske overveielser ved utredning av forhøyede leverprøver hos pasienter med immunsvekkelse. Den er en påminnelse om at hepatitt E-virus kan gi kronisk hepatitt hos immunsupprimerte, og at primærdiagnostikk med serologi har dårlig sensitivitet hos denne pasientgruppen. Smitte og forekomst av hepatitt E-virus i Norge er sannsynligvis underdiagnostisert, og med økende bruk av immunsuppressiv behandling hos stadig flere pasientgrupper er det nødvendig med økt årvåkenhet. Kasuistikken illustrerer også at det avregistrerte antivirale medikamentet ribavirin er et viktig behandlingsalternativ.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

LITTERATUR

1. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Semaglutide: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548574/> Lest 30.4.2025.
2. Freyer CW, Porter DL. Cytokine release syndrome and neurotoxicity following CAR T-cell therapy for hematologic malignancies. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 940–8. [PubMed][CrossRef]
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018; 68: 1256–71. [PubMed][CrossRef]
4. Horvatits TB, Schuebel N, Pischke S et al. Oral Zinc Supplementation in Chronically HEV-Infected Patients Not Responding to Ribavirin Monotherapy. *Hepat Mon* 2023; 23. doi: 10.5812/hepatmon-130865. [CrossRef]

5. WHO. Hepatitis E. Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-E> Lest 28.4.2025.
6. Lange H, Øverbø J, Borgen K et al. Hepatitis E in Norway: seroprevalence in humans and swine. *Epidemiol Infect* 2017; 145: 181–6. [PubMed] [CrossRef]
7. Olsøy IB, Henriksen S, Weissbach FH et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) in a general adult population in Northern Norway: the Tromsø study. *Med Microbiol Immunol* 2019; 208: 715–25. [PubMed][CrossRef]
8. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140: 1481–9. [PubMed][CrossRef]
9. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 1744–8. [PubMed][CrossRef]
10. Kran AMBKA, Barlinn R, Tylden G et al. Strategimøte 2023: Virale hepatitter – en oppdatering. <https://www.fhi.no/publ/2024/strategimote-2023-virale-hepatitter--en-oppdatering/> Lest 30.10.2025.
11. Chutaputti A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (Suppl): E156–63. [PubMed] [CrossRef]
12. Cornberg M, Pischke S, Müller T et al. Sofosbuvir monotherapy fails to achieve HEV RNA elimination in patients with chronic hepatitis E - The HepNet SofE pilot study. *J Hepatol* 2020; 73: 696–9. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 22. desember 2025. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.25.0487

Mottatt 12.8.2025, første revisjon innsendt 10.10.2025, godkjent 30.10.2025.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.