

Långtidsbehandling med interferon- α kan utlösa sarkoidos

Sambandet kan vara starkare än man tidigare trott



JOHAN GRUNEWALD, professor, institutionen för medicin, Solna, Karolinska institutet; läkare, lung- och allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
 Johan.Grunewald@ki.se

OLLE ANDERSSON, med dr, institutionen för medicin, Solna, Karolinska institutet; verksamhetschef, överläkare, lung- och allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

MARY BERLIN, med dr, specialistläkare, Fysiologlab i Stockholm/Riddargatan, Stockholm

MARIA BRADLEY, med dr, institutionen för medicin, Solna, Karolinska institutet; bitr överläkare,

hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

GÖRAN ZETTERBERG, med dr, specialistläkare, Fysiologlab i Stockholm/Riddargatan, Stockholm

OLA WEILAND, professor, institutionen för medicin, Huddinge, Karolinska institutet; överläkare, infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

ANDERS EKLUND, professor, institutionen för medicin, Solna, Karolinska institutet; överläkare, lung- och allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

Interferon- α (IFN α) används numera allt oftare vid behandling av såväl maligna som icke-maligna tillstånd. I synnerhet har behandling givits vid kronisk hepatit C, som uppskattningsvis drabbat omkring 170 miljoner människor i hela världen och cirka 40 000 individer i Sverige. Behandling med pegylerat interferon- α i kombination med ribavirin eradikerar virus i cirka 50 procent vid infektioner orsakade av genotyp 1 och i cirka 80 procent vid genotyp 2 eller 3 [1].

Behandlingen har dock rapporterats kunna utlösa olika former av autoimmuna sjukdomar, och i internationell litteratur finns några tiotal fallrapporter som beskriver en association mellan behandling med interferon- α och sarkoidos.

Sarkoidos – en granulomatös sjukdom

Sarkoidos är en granulomatös sjukdom som vanligen drabbar relativt unga individer. Sjukdomen engagerar oftast lungorna, men ett flertal andra organ som hud, lymfvävnad, lever, hjärta, ögon och centrala nervsystemet kan också drabbas. Den exakta incidensen är inte känd, men den uppskattas i Sverige till knappt 2 000 individer årligen, med en något högre livstidsrisk för kvinnor än för män [2].

Sarkoidos anses drabba individer med en predisponerande genetisk bakgrund som exponeras för någon typ av okänd faktor, eller kombination av faktorer, i omgivningen.

Stöd för att den genetiska bakgrunden är betydelsefull är att såväl incidens som sjukdomsbild skiljer sig mellan olika raser [3]. Den genetiska benägenheten att utveckla sarkoidos har i familjestudier med genetisk kartläggning lokaliserats främst till den s k MHC-regionen (major histocompatibility complex), som inkluderar gener för HLA (humant leukocytantigen), men associationer med ett flertal andra genregioner har också beskrivits.

Av särskilt intresse i detta sammanhang är att man nyligen rapporterat en stark koppling mellan en viss IFN α -genotyp

»Den exakta bakomliggande mekanismen är dock fortfarande okänd, och man spekulerar över huruvida hepatit C-viruset kan utgöra ett specifikt antigen som i kombination med IFN α (läs: aktivering av Th1-celler) leder till granulombildning och sarkoidos.«

(IFN α 17 [551T→G]), med en benägenhet att producera högre IFN α -nivåer, och sarkoidos [4].

I denna artikel beskrivs sex patienter med sarkoidos, alla med pågående eller just avslutad IFN α - och ribavirinbehandling mot kronisk hepatit C, där vi har anledning att tro på ett kausalt samband mellan denna antivirala behandling, som också har immunmodulerande effekt, och utvecklingen av sarkoidos.

Vi vill fästa läsarnas uppmärksamhet på att sambandet mellan långtidsbehandling med IFN α och sarkoidos kan vara starkare än vad man tidigare insett, och vi menar att särskilt kolleger som långtidsbehandlar patienter med IFN α bör ha denna biverkan i åtanke.

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1: En 44-årig tidigare vanerökande, sedan två år enbart fest- rökande, man som utvecklat kronisk hepatit C, troligen till följd av upprepade blodtransfusioner i samband med födelsen. Leverbiopsi visade inflammationsgrad 1/4 (skala 0–4, fibrosstadium 4/4 (skala 0–4)). Patienten behandlades första gången för sex år sedan med pegylerat interferon- α och ribavirin i en årslång period; en andra årslång behandling avslutades för två år sedan.

Tre månader efter avslutandet av den andra behandlings- gången utvecklade patienten luftvägssymtom med långdragen besvärande torrhosta, vilken spontant klingade av efter ett par månader, då patienten i stället fick uttalad trötthetskänsla.

Lungröntgen och datortomografi av torax och buk visade för- storade lymfkörtlar både ovan och nedom diafragma. PAD från lymfkörtlar i buken påvisade granulomatösa förändringar som vid sarkoidos.

Fortsatt utredning vid lungklinik sex månader efter symtom-

SAMMANFATTAT

Långtidsbehandling med interferon- α (IFN α) vid exempelvis hepatit C kan utlösa sarkoidos.

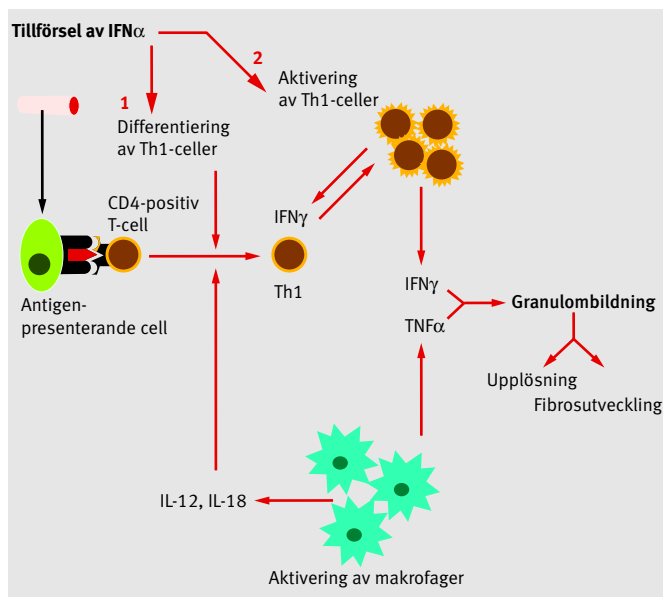
Sarkoidos är en inflammatorisk sjukdom av okänd genes.

Förmågan hos IFN α att inducera cytokiner anses kunna utlösa den för sarkoidos typiska Th1-medierade inflammationen.

Patienter med både sarkoidos

och hepatit vid insättandet av IFN α -behandling riskerar avsevärd klinisk försämring genom aktivering av sarkoidos-sjukdomen.

Tecken på sarkoidos vid IFN α -behandling kan vara andningsrelaterade symtom liksom granulombildning i exempelvis lymfkörtlar, lungor, hud eller lever.



Figur 1. Aktivering av Th1-celler och makrofager leder till alveolit med förhöjd produktion av bl a $\text{IFN}\gamma$ och $\text{TNF}\alpha$, vilka anses essentiella för granulombildningen. $\text{IFN}\alpha$ leder till förhöjt Th1-immunsvar genom att stimulera till dels Th1-cellsdifferentiering, dels T-cellsaktivering genom bl a ökad $\text{IFN}\gamma$ -produktion.

debut visade kvarstående breddökning av mediastinum, negativ PPD-reaktion och förhöjd aktivitet av angiotensinkonvertas (ACE) i serum. Vid bronkoskopi noterades makroskopiska förändringar förenliga med sarkoidos, men cellfördelningen i lungsköljvätska visade inga tecken på inflammation. Eftersom patienten spontant förbättrades, avvaktade man med behandling.

Vid uppföljning ytterligare nio månader senare mådde patienten väsentligen väl, utan behandling. Dock var de mediastinala körtlarna fortfarande förstörda och serum-ACE förhöjt.

Fall 2: En 52-årig tidigare rökande kvinna med hepatit C sedan knappt tio år, vilken upptäcktes i samband med blodgivarscreening. Smittväg okänd. År 1996 behandlades hon med pegylerat interferon och ribavirin under sex månader. Behandlingen avbröts av patienten efter fem månader.

Vid leverbiopsi 2002 fann man måttlig inflammation grad 2/4 och fibrosstadium 3/4, vilket föranledde förnyad behandling med pegylerat interferon och ribavirin under cirka ett års tid. Under denna period utvecklades hypotyreos.

Cirka sex månader efter insatt behandling uppstod intensivt kliande, några millimeter stora, ganska utbredda hudförändringar på rygg, hals och sedermera på underarmarna. Initialt hade utslagen eksematöst utseende, men fick senare karaktären av ömmande subkutana noduli.

Via hudklinik togs stansbiopsi, vilken visade granulomatös vävnadsreaktion. Lungröntgen visade nyttillkomna, men snabbt övergående, diskreta parenkymfiltrat. Patienten bronkoskoperades inte. Serum-ACE var normalt, men serum-IgG och urinkalcium var klart förhöjda, vilket är vanligt vid sarkoidos.

Hudförändringarna och lunginfiltraten klingade av spontant inom månader efter avslutad interferonbehandling.

Fall 3: En 59-årig kvinna, aldrig rökare, med kronisk hepatit C-infektion. Okänd smittväg. Leverbiopsi visade inflammations-

grad 1/4, fibrosstadium 2/4. Hon fick behandling med pegylerat interferon i kombination med ribavirin under sex månader. Under slutet av behandlingen fick hon hosta och erythema nodosum.

Datortomografi av torax visade multipla körtlar inom mediastinum och lunghilum. Någon månad senare tillkom relativt uttalade, bilaterala nodulära parenkymfiltrat, och körtelförstoringen i lunghilum hade progredierat.

Vid bronkoskopi sågs slemhinneförändringar väl förenliga med sarkoidos, och biopsier visade epiteloïdcellsgranulom. Serum-ACE var förhöjt. Patienten avböjde behandling med peroralt kortison.

Vid uppföljning efter avslutad interferonbehandling noterades inom något år spontan regress av symtom och partiell regress av lungröntgenförändringarna.

Fall 4: En 54-årig man som tidigare rökt av och till och med kort missbruksperiod av centralstimulantia i anamnesen. I samband med denna ådrog han sig kronisk hepatit C och utvecklade så småningom en leverskada med inflammationsgrad 2/4 och fibrosgrad 3/4, varför behandling inleddes med pegylerat interferon i kombination med ribavirin. Patienten svarade dock inte på denna behandling, som därför avbröts efter sex månader då patienten var fortsatt viruspositiv. Vid denna tidpunkt utvecklade han svullnad av tatueringar [5] och tilltagande andfåddhet.

Lungröntgen visade hiluslymfom och interstitiella lunginfiltrat. PAD på hudförändringarna påvisade granulomatös inflammation förenlig med sarkoidos. Såväl datortomografi av torax som bronkoskopi med lungsköljning visade också förändringar förenliga med sarkoidos.

I samråd med lungklinik fick patienten därför behandling med peroral steroider under knappt tre månader, varvid luftvägssymtomen avtog och hudförändringarna avklingade.

Leverbiopsi som gjordes senare visade inte några granulom, och graden av inflammation och fibros var stationär.

Fall 5: En 58-årig kvinna som slutat röka 14 år innan hon kom till infektionsklinik 2002. I samband med blodgivarscreening upptäcktes hepatit C. Hon hade troligen smittats i samband med blodtransfusioner vid tandgrepp under 1990-talets början. Utredning vid infektionsklinik visade hepatit C-virusinfektion orsakad av genotyp 2, där utläkning är hög (>80 procent), varför biopsi enligt rutinerna inte utfördes.

Behandling gavs med pegylerat interferon och ribavirin under sex månader. Under slutet av behandlingen utvecklade patienten erythema nodosum, ledbesvär, trötthet och rethosta. Lungröntgen och datortomografi visade förstörda lymfkörtlar i mediastinum och hilus bilateralt samt på tunna snitt smånodulärt förtjockade interlobärsepta förenliga med sarkoidos. I bronkslemhinnebiopsier erhållna via fiberbronkoskopi fann man dock inga granulom.

Patienten sköttes i samarbete med privat lungläkare och ordinerades lågdos inhalationssteroider för bronkiell hyperaktivitet. Symtom i form av trötthet och torrhosta klingade av, lungröntgen normaliserades, och patientens hepatit C-infektion läkte. Hon var negativ för HCV-RNA sex månader efter avslutad behandling.

Fall 6: En 59-årig kvinna som rökt kort tid i sin ungdom och som tidigare varit väsentligen frisk. Vid 10 års ålder fick hon ett handflatestort skrapår på vänster lår vid en cykelolycka. I samband med extrauterin graviditet 1976 erhöj hon en blodtransfusion. Följande år noterades lätt patologiska leverenzymvärden. År 1990 konstaterades hepatit C. Leverbiopsi visade in-

TABELL I. Sammanfattning av de sex i artikeln beskrivna fallen.

Fall	Kön	Ålder	Leverbiopsi, grad av inflammation/fibros, skala 0–4	Sarkoidos-manifestationer	Sarkoidosdiagnos i relation till IFN α -/ribavirinbehandling	Eventuell behandling för sarkoidos
1	Man	44	1/4	lymfkörtlar, lungor	3 månader efter avslutad, årlång behandling	Ingen
2	Kvinna	52	2/3	hud, lungor	6 månader efter insatt behandling	Ingen
3	Kvinna	59	1/2	erythema nodosum, lymfkörtlar, lungor	5 månader efter insatt behandling	Ingen
4	Kvinna	54	2/3	hud (tatuering), lymfkörtlar, lungor	6 månader efter insatt behandling	Perorala steroider 2 månader
5	Kvinna	58	Ingen biopsi	erythema nodosum, lungor	6 månader efter insatt behandling	Inhalationssteroider kort tid
6	Kvinna	59	2/3	hud (ärr)	3 månader efter insatt behandling	Kortisonsalva

inflammationsgrad 2/4 och fibrosstadium 3/4. Eftersom leverenzymerna steg kraftigt insattes år 2005 behandling med pegylerat interferon och ribavirin.

Efter tre månader uppstod kraftig klåda och svullnad av ärrer efter cykelolyckan. Biopsi visade epitelioidcellsgranulom men inga tecken på främmande kroppar. Granulomen behandlades lokalt med kortisonsalva. Inga hållpunkter för lungsarkoidos framkom. Behandlingen med pegylerat interferon fortgick i flera månader, men cirka fyra månader efter avslutad behandling klingade hudförändringarna av.

DISKUSSION

Sarkoidos är en Th1-medierad inflammatorisk sjukdom med klart förhöjda nivåer i lungorna av typiska Th1-associerade cytokiner som IL-2, IL-12 och IFN γ [3]. Interferoner, som indelas i typ I (IFN α och IFN β) och typ II (IFN γ), är cytokiner som generellt kan sägas vara särskilt viktiga vid försvar mot virusinfektioner.

De immunmodulerande effekterna av interferoner utnyttjas terapeutiskt vid en rad olika sjukdomstillstånd. IFN α används terapeutiskt vid kronisk hepatit C och vid olika typer av leukemier och lymfom, IFN β vid behandling av multipel skleros. IFN γ är en av de mest centrala cytokinerna vid Th1-immunsvaret, som är särskilt viktiga vid intracellulära infektioner, och har terapeutiskt använts vid behandling av exempelvis lungfibros. IFN γ har en nyckelroll för differentieringen av Th0-celler till Th1-celler och inhiberar samtidigt utvecklandet av Th2-celler.

Vid studier av cytokinuttryck vid sarkoidos är det sedan länge känt att IFN γ finns i stora mängder särskilt i lungorna och att det anses ha en viktig roll för granulombildningen, det karakteristiska histopatologiska fyndet vid sarkoidos.

Även IFN α har beskrivits i ökade mängder vid sarkoidos, i synnerhet kring vävnadsgranulom, där de produceras främst av CD4-positiva Th1-celler [6]. IFN α stimulerar differentiering till Th1-celler på flera olika sätt [7]. IL-12-R-uttrycket uppreglas, vilket leder till att IL-12 kan stimulera till förhöjd IFN γ -produktion. Samtidigt hämmas IL-4 och IL-13, som är viktiga för differentiering av Th2-celler. Dessutom stimulerar IFN α både T-celler och NK-celler direkt till ökad IFN γ -produktion, vilket ytterligare stärker Th1-immunsvaret.

T-cellerna aktiveras också genom att IFN α uppreglar MHC-klass I och -klass II. Detta leder till aktivering av såväl CD8-positiva som CD4-positiva T-celler och även till ökad IL-15-produktion, vilket stimulerar till T-cellsaktivering.

Dessutom finns studier som visar att IFN α leder till minskad apoptos av T-celler [8]. I linje med dessa egenskaper har långtidsbehandling med IFN α också rapporterats inducera flera autoimmuna sjukdomar som tyreoidit (vanligast), trombocy-

topeni, hemolytisk anemi, porphyria cutanea tarda, kryoglobulinemi, membranproliferativ glomerulonefrit, vaskulit och SLE (systemisk lupus erythematosus) [9].

Exakt bakomliggande mekanism ännu okänd

De Th1-stimulerande egenskaperna hos IFN α anses ligga bakom utvecklingen av sarkoidos. Stimulering av Th1-celler skulle då leda till utveckling av den typiska sarkoida Th1-medierade inflammationen med granulombildning (Figur 1).

Den exakta bakomliggande mekanismen är dock fortfarande okänd, och man spekulerar över huruvida hepatit C-viruset kan utgöra ett specifikt antigen som i kombination med IFN α (läs: aktivering av Th1-celler) leder till granulombildning och sarkoidos.

Man har dock inte funnit något serologiskt svar mot hepatit C-virus hos sarkoidospatienter [10]. Ribavirin, som numera alltid ges i kombination med IFN α vid behandling av kronisk hepatit C, potentierar troligen risken för att utveckla sarkoidos. Ribavirin har i sig en Th1-drivande effekt [11, 12], vilket kan förklara att preparatet i kombination med IFN α är en mer effektiv behandling vid infektion med hepatit C men också att risken för att utveckla sarkoidos som biverkan tycks öka [13].

Påvisat samband mellan sarkoidos och IFN α

En tidigare genomgång av den internationella litteraturen fram till och med 2003 visade totalt 28 fallrapporter där man påvisat ett samband mellan långtidsbehandling med IFN α och utvecklande av sarkoidos [14]. Totalt 19 (68 procent) av patienterna fick IFN α för kronisk hepatit C. Hos 24 av patienterna ställdes diagnosen sarkoidos fyra månader (median; variationsvidd 1–24) efter påbörjad IFN α -behandling, hos en patient förvärrades sarkoidossymtomen två veckor efter påbörjad IFN α -behandling, och hos tre av patienterna ställdes diagnosen efter avslutad IFN α -behandling. Totalt 16 (57 procent) av patienterna rapporterades ha enbart hudsarkoidos.

Sarkoidos tycks således oftast uppstå i samband med IFN α -behandlingen, men kan också uppträda efter avslutad behandling [15, 16] (Tabell I).

Symtomen på sarkoidos klingade spontant av hos 15 (53 procent) av de 28 patienterna efter avslutad IFN α -behandling, men peroral eller lokal steroidbehandling krävdes hos 7 (25 procent) respektive 3 (11 procent) av patienterna. Sammanlagt 3 av patienterna (11 procent) tillfrisknade spontant från sarkoidos trots fortsatt IFN α -behandling. Prognosen tycks alltså vara god med ett spontant tillfrisknande inom två till åtta månader efter avslutad IFN α -behandling i de flesta fall [17].

I en studie om totalt 60 IFN α -behandlade patienter fann man 3 (5 procent) patienter som utvecklade sarkoidos [15]. En an-

nan studie om totalt 1 159 IFN α -behandlade patienter påvisade däremot endast 1 (0,09 procent) patient med nydebuterad sarkoidos [14].

Interferon ökar risk för aktivering av pågående sarkoidos

I de fall där patienten har både sarkoidos och hepatit vid insättandet av interferonbehandlingen riskerar man en aktivering av sarkoidosjukdomen med avsevärd klinisk försämring. Tecken på sarkoidos vid interferonbehandling kan vara svåra att särskilja från de biverkningar som ofta ses vid terapin, såsom influensaliknande symtom. Även torrhosta och någon gång lungförändringar i form av interstitiella infiltrat kan uppträda. Således drabbas upp till en tredjedel av interferonbehandlade patienter av ospecifika symtom som hosta, feber och illamående under de första månaderna.

Vid sarkoidos har kortikosteroider per os länge utgjort basen för behandling, och vid progressiv sjukdom är långvarig peroral kortisonbehandling allttjämt den gängse terapin. Dock kan peroral steroidbehandling vid infektion med hepatit C utgöra ett problem, med risk för ökade virusmängder under behandlingen och därmed risk för försämrat behandlingsresultat. En alternativ sarkoidossterapi kan möjligen vara anti-TNF α -behandling [18], som också prövats framgångsrikt i begränsad skala vid särskilt svåra fall av hudsarkoidos [19].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ola Weiland har erhållit forskningsbidrag och föreläsningarsvode från Roche och Scheering-Plough. Övriga författare: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Weiland O. Treatment of chronic hepatitis C in naive patients. In: Marcellin P, editor. Management of patients with viral hepatitis. Paris: APMAH; 2004. p. 75-87.
- Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(1):29-32.
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1997; 336(17):1224-34.
- Akahoshi M, Ishihara M, Remus N, Uno K, Miyake K, Hirota T, et al. Association between IFN α genotype and the risk of sarcoidosis. *Hum Genet.* 2004;114(5):503-9.
- Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol.* 2005;141(7):869-72.
- Kataria YP, Holter JF. Immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 1997;18(4):719-39.
- Brassard D, Grace M, Borden R. Interferon- α as an immunotherapeutic protein. *J Leukoc Biol.* 2002; 71(4):565-81.
- Akbar AN, Lord JM, Salmon M. IFN- α and IFN- β : a link between immune memory and chronic inflammation. *Immunol Today.* 2000;21(7):337-42.
- Krause I, Valesini G, Scrivo R, Shoenfeld Y. Autoimmune aspects of cytokine and anticytokine therapies. *Am J Med.* 2003;115(5):390-7.
- Mert A, Bilir M, Ozaras R, Karayel T, Demirci S, Senturk H. The prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus is not increased in patients with sarcoidosis. *Respiration.* 2000;67(5):592.
- Hultgren C, Milich DR, Weiland O, Sallberg M. The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J Gen Virol.* 1998; 79(Pt 10):2381-91.
- Tam RC, Pai B, Bard J, Lim C, Avrett DR, Phan UT, et al. Ribavirin polarizes human T cell responses towards a type 1 cytokine profile. *J Hepatol.* 1999;30(3):376-82.
- Hurst EA, Mauro T. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2005;141(7):865-8.
- Leclerc S, Myers RP, Moussalli J, Herson S, Poynard T, Benveniste O. Sarcoidosis and interferon therapy: report of five cases and review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2003;14(4):237-43.
- Hoffmann RM, Jung MC, Motz R, Gossel C, Emslander HP, Zachoval R, et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1998;28(6):1058-63.
- Li SD, Yong S, Srinivas D, Van Thiel DH. Reactivation of sarcoidosis during interferon therapy. *J Gastroenterol.* 2002;37(1):50-4.
- Perez-Alvarez R, Perez-Lopez R, Lombrana JL, Rodriguez M, Rodrigo L. Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. *J Viral Hepat.* 2002;9(1):75-9.
- Menon Y, Cucurull E, Reisin E, Espinoza LR. Interferon-alpha-associated sarcoidosis responsive to infliximab therapy. *Am J Med Sci.* 2004;328(3):173-5.
- Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001;18(1):70-4.

kv liggande annons