

# Een acute nierinsufficiëntie bij een acute hepatitis E-virusinfectie: causaal verband of coincidentie?

Acute renal insufficiency with acute hepatitis E virus infection: cause or coincidence?

Dr. N.E. van der Sligte<sup>1</sup>, dr. D.A. Hesselink<sup>2</sup>, dr. A.A. van der Eijk<sup>3</sup>, dr. R.A. de Man<sup>4</sup>

## Samenvatting

Een 69-jarige man met reumatoïde artritis, waarvoor behandeling met methotrexaat, werd verwezen met progressieve leverfunctiestoornissen bij een recent gediagnosticeerde acute hepatitis E-virusinfectie. Bij presentatie had de patiënt een acute nierinsufficiëntie die progressief was gedurende de opname en na de opname volledig herstelde. Renale manifestaties bij een acute hepatitis E-virusinfectie zijn hoofdzakelijk beschreven bij patiënten met een orgaantransplantatie (voornamelijk niertransplantatie). Deze casus toont dat een acute hepatitis E-virusinfectie ook bij patiënten zonder een orgaantransplantatie kan leiden tot nierfunctiestoornissen.

(*Tijdschr Infect* 2016;11(6):205-10)

## Summary

A 69-year old man with rheumatoid arthritis, for which he was treated with methotrexate, was admitted to hospital with a progressive elevation of liver enzymes resulting from a recently diagnosed acute hepatitis E virus infection. At presentation the patient suffered from an acute renal insufficiency which was progressive during hospitalisation and fully recovered after hospitalisation. Renal manifestations associated with an acute hepatitis E virus infection have been predominantly described in solid-organ transplant patients (especially kidney transplant recipients). This case demonstrates that an acute hepatitis E virus infection can also cause acute renal insufficiency in patients without an organ transplant.

## Inleiding

Het hepatitis E-virus (HEV) is naast het hepatitis A- en het hepatitis B-virus een belangrijke veroorzaker van infectieuze hepatitis in ontwikkelingslanden.<sup>1,2</sup> Er bestaan verschillende typen van het HEV namelijk genotype 1 tot en met 4.<sup>1-3</sup> In westerse landen, waaronder Nederland, komt een acute HEV-infectie steeds vaker voor (genotype 3), maar vaak wordt deze niet goed herkend.<sup>1,2,4</sup> Dit komt enerzijds doordat patiënten vaak een asymp-

tomatische infectie doormaken, anderzijds doordat de symptomen aspecifiek zijn en niet worden gekoppeld aan het HEV.<sup>1</sup>

HEV-infecties werden eerder geassocieerd met diverse renale manifestaties en een verminderde nierfunctie bij immuungecompromitteerde patiënten met een bijkomende orgaantransplantatie.<sup>5-7</sup>

In het voorliggende artikel beschrijven wij een casus van een 69-jarige man zonder orgaantransplantatie of

<sup>1</sup>ANIOS, afdeling Inwendige Geneeskunde, IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan den IJssel <sup>2</sup>internist-nefroloog, afdeling Inwendige Geneeskunde/sectie nefrologie en niertransplantatie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam <sup>3</sup>arts-microbioloog, afdeling Viroscience, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam <sup>4</sup>MDL-arts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Correspondentie richten aan: prof. dr. R.A. de Man, MDL-arts, kamer H375, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus Medisch Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 - 7035942, e-mailadres: r.deman@erasmusmc.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** hepatitis E-virusinfectie, immuuncompetente patiënt, nierfunctiestoornissen.

**Keywords:** acute kidney insufficiency, hepatitis E-virus infection, immune competent patient.

Ontvangen 19 augustus 2016, geaccepteerd 11 november 2016.

Tabel 1. Laboratoriumdiagnostische uitslagen.		
Bepaling bloed onderzoek	Uitslag	Referentiewaarde
<b>Leverenzymen</b>		
ASAT	2.134 U/L	<35 U/L
ALAT	914 U/L	<45 U/L
Alkalisch fosfatase	199 U/L	<115 U/L
Totaal bilirubine	459 µmol/L	<17 µmol/L
<b>Leverfunctie</b>		
Albumine	30 g/L	35-50 g/L
Protrombinetijd (PT)	18,7 sec	10,9-13,3 sec
Antitrombine	0,51 U/mL	0,80-1,20 U/mL
<b>Nierfunctie</b>		
Ureum	6,1 mmol/L	2,5-7,5 mmol/L
Kreatinine	niet te bepalen	65-115 µmol/L
<b>Overige</b>		
Cryoglobulinen	0,07 g/L	<0,03 g/L
Bepaling urine onderzoek	Uitslag	Referentiewaarde
Osmolaliteit	483 mOsm/kg	50-1200 mOsm/kg
Kreatinine	8,3 mmol/L	7,1-17,7 mmol/L
Totaal eiwit	0,57 g/L	<0,15 g/L
Eiwit/kreatinine ratio	68.67 mg/mmol	<30 mg/mmol
Albumine	0,054 g/L	<0,02 g/L
Natrium	68 mmol/L	<30 mg/mmol
FE <sub>Na</sub>	1,05%	
FE <sub>Na</sub> = Fractionele Natrium excretie		

onderliggende nierziekte die een progressieve acute nierinsufficiëntie ontwikkelde ten tijde van een acute HEV-infectie.

### Ziektegeschiedenis

Een 69-jarige man met reumatoïde artritis, waarvoor hij werd behandeld met methotrexaat, werd overgenomen vanuit een perifeer ziekenhuis met leverfunctiestoornissen bij een recent gediagnosticeerde acute HEV-infectie.

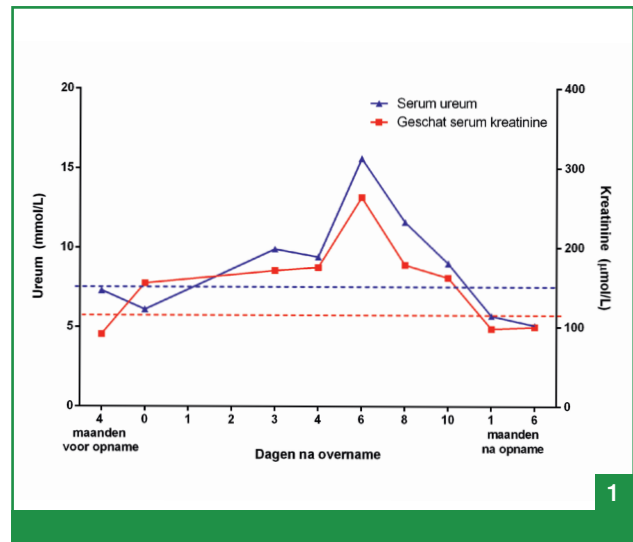
Patiënt had een week eerder, kort na het toedienen van de methotrexaat, een misselijk gevoel en een vage pijn rechts in de buik gekregen. Hierbij was patiënt niet ziek en had hij geen koorts. De ontlasting was sinds die dag beige van kleur en zijn urine was donker gekleurd. Een dag na het ontstaan van de eerste symptomen werd patiënt icterisch. In het verleden had hij nooit reizen buiten Europa gemaakt, rauw vlees gegeten of varkensboerderijen bezocht.

Bij lichamelijk onderzoek werd een niet ziek imponeerende, obese man gezien met een BMI van 33,9 kg/m<sup>2</sup> en een icterische huid en sclerae. Patiënt had een temperatuur van 37,0 °C, een bloeddruk van 115/78 mmHg en een hartfrequentie van 84 slagen/ minuut. Behoudens een diffuus drukpijnlijke buik met het punctum maximum in het rechter bovenkwadrant, werden er bij het lichamelijk onderzoek geen afwijkingen gevonden. Laboratoriumonderzoek bij overname toonde afwijkende leverenzymen, een verminderde leverfunctie en een normaal ureum (zie *Tabel 1*). Het laboratorium kon wegens het te sterk icterische monster het serum kreatinine niet bepalen zonder de analytische foutmarge te overschrijden. Urineonderzoek werd ten tijde van de opname niet verricht. HEV-RNA was detecteerbaar in het serum ( $9,4 \times 10^4$  IU/L) en in de feces maar niet in de urine.

Echografie van het abdomen toonde het beeld van een fors korrelig leverparenchym met splenomegalie, hetgeen suggestief was voor pre-existente leverschade, waarschijnlijk door chronisch methotrexaat-gebruik. De nieren waren beiderzijds normaal. Er werd geen leverbiopt verricht ter diagnostiek naar een eventueel onderliggende leverziekte gezien de inadequate bloedstolling.

Gedurende de opname werd een stijging van het ureum geobserveerd (zie *Figuur 1*). Nabepaling van het geschatte serum kreatinine toonde een progressieve acute nierinsufficiëntie (zie *Figuur 1*). Daaropvolgend onderzoek van de urine toonde een matig verhoogde hoeveelheid eiwit, een verhoogde eiwit/kreatinine ratio en een fractionele natrium excretie van 1,05% (zie *Tabel 1*). Bij bloedonderzoek was er een licht verhoogd cryoglobuline (zie *Tabel 1*). Microscopisch onderzoek van de urine toonde de afwezigheid van cellen. Differentiaal-diagnostisch werd gedacht aan een acute tubulusnecrose, een contrast nefropathie (in het verwijzende ziekenhuis werd een CT-scan gemaakt), een acute tubulo-interstitiële nefritis bij pantoprazol en/of diuretica-gebruik, allen gecombineerd met een prerenale component. Een membraneuze glomerulopathie of een cryoglobuline-geassocieerde glomerulonefritis werden gezien het ontbreken van een nefrotische range proteïnurie en sedimentsafwijkingen niet waarschijnlijk geacht. Vanwege de gestoorde hemostase en het waarschijnlijk ontbreken van therapeutische consequenties werd besloten geen nierbiopsie te verrichten.

Een acute HEV-infectie is meestal zelflimiterend en de behandeling bestaat in eerste instantie uit ondersteunende therapie en het staken van immunosuppressieve medicatie.<sup>2,8</sup> Aangezien er bij deze patiënt werd gedacht aan acuut-op-chronisch leverfalen werd besloten,

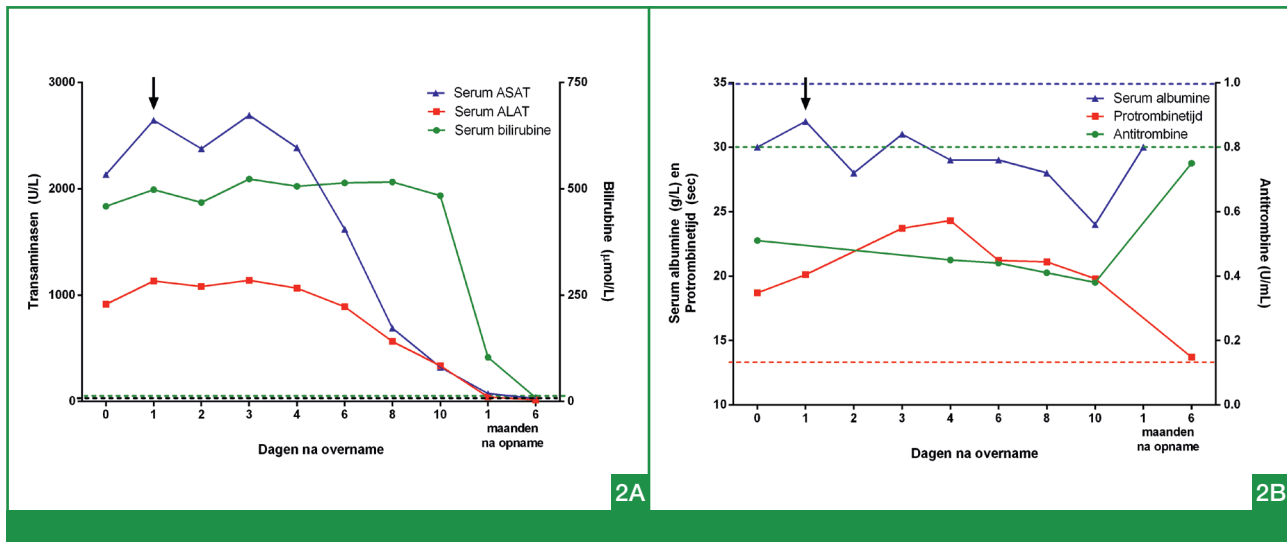


**Figuur 1.** Het verloop van de nierfunctie (serum ureum en geschat serum kreatinine) bij een patiënt met een acute hepatitis E-virusinfectie. De acute verslechtering rond dag 6 werd geïdentificeerd als het gevolg van uitdroging door een verminderde vochtinname. De nierfunctie verbeterde synchroon met de herstellende leverfunctie en was één maand na opname volledig hersteld. De bovengrens van de normaalwaarden is aangegeven met een stippellijn.

behoudens het gestaakt houden van de methotrexaat, de acute HEV-infectie te behandelen met ribavirine (600 mg tweemaal per dag).<sup>9</sup> Vijf dagen na overname en het starten van ribavirine begonnen zowel de leverenzymen als de leverfunctie geleidelijk te verbeteren (zie *Figuur 2A* en *2B*, pagina 208). Na een initiële verslechtering van de nierinsufficiëntie, verbeterde de nierfunctie synchroon met de leverfunctie (zie *Figuur 1*). Patiënt kon dertien dagen na overname in klinisch goede conditie het ziekenhuis verlaten. Laboratoriumonderzoek één maand en zes maanden na opname toonde volledig herstelde leverenzymen, een herstellende leverfunctie en een volledig herstelde nierfunctie (zie *Figuur 1* en *2*). Patiënt werd in totaal vijftien weken met ribavirine behandeld. Circa negen weken na het starten van de behandeling met ribavirine was het HEV-RNA ondetecteerbaar in het serum.

## Beschouwing

Het HEV werd voor het eerst beschreven in 1980 als een epidemisch niet-A, niet-B hepatitisvirus.<sup>10</sup> Hoewel de ziekte vaak wordt geassocieerd met reizen naar endemische gebieden en patiënten die immunosuppressiva ontvangen is recentelijk gebleken dat het merendeel van de patiënten met een HEV-infectie in Nederland immuuncompetente patiënten zijn zonder positieve reis-



**Figuur 2.** Het verloop van de leverenzymen: het serum ASAT, ALAT en bilirubine (A), de leverfunctie: het serum albumine, de protrombinetijd en antitrombine (B) bij een patiënt met een acute hepatitis E-virus infectie. De pijl geeft het begin van de behandeling met ribavirine (600 mg tweemaal per dag) aan. De bovengrens (ASAT, ALAT, bilirubine en protrombinetijd) en ondergrens (serum albumine en antitrombine) van de normaalwaarden zijn aangegeven met een stippellijn.

anamnese.<sup>4</sup> Deze gegevens benadrukken dat een acute HEV-infectie in de differentiaal diagnose van een acute hepatitis hoort, ook bij patiënten zonder risicofactoren, zoals bij de patiënt uit deze casus.

Een acute HEV-infectie is meestal zelflimiterend en de behandeling is voornamelijk ondersteunend.<sup>2,8</sup> In de literatuur bestaat in grote lijnen consensus over de behandeling van een chronische HEV-infectie.<sup>8</sup> Het al dan niet behandelen van een acute HEV-infectie is echter minder eenduidig. Zeer recent toonden Peron et al in een retrospectieve cohortstudie aan dat ribavirine een effectieve therapeutische optie is voor patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van een hepatische encefalopathie of overlijden. Deze hoog-risicopatiënten zijn: oudere patiënten (gedefinieerd als patiënten  $\geq 70$  jaar), patiënten met een onderliggende leverziekte of patiënten die worden behandeld met chemotherapie of immunosuppressieve therapie.<sup>11</sup>

Het HEV is geassocieerd met verschillende extra-hepatische manifestaties, waaronder neurologische verschijnselen: meningitis en encefalitis, het Guillain-Barré-syndroom en neuralgische amyotrofie. Daarnaast kan HEV hematologische verschijnselen veroorzaken zoals hemolytische anemie, trombocytopenie, lymfopenie en cryoglobulinemie.<sup>5</sup> Renale manifestaties zijn bij meerdere patiënten met een HEV-infectie beschreven.<sup>5</sup> Een verminderde nierfunctie is in het verleden hoofdzakelijk beschreven bij patiënten met een orgaantransplantatie.<sup>5</sup> Hoewel er een significant verminderde nierfunctie van gemiddeld 5 ml/min werd beschreven bij 51 patiënten

met een orgaantransplantatie (34 niertransplantatie-, 14 levertransplantatie-, en 3 gecombineerde nier-pancreas-transplantatie patiënten) tijdens een acute HEV-infectie was dit verschil niet klinisch relevant.<sup>6</sup> Klinisch relevante renale betrokkenheid is de afgelopen jaren bij dertien patiënten met een acute HEV-infectie beschreven waarvan vier patiënten geen onderliggende ziekte hadden en negen patiënten in het verleden een orgaantransplantatie hadden ondergaan (acht niertransplantaties en één levertransplantatie; zie Tabel 2).<sup>5,7</sup> Het merendeel van de patiënten (negen van de dertien) ontwikkelde een glomerulonefritis met een nefrotisch syndroom (al of niet door een cryoglobulinemie) ten tijde van de HEV infectie.<sup>5,7</sup>

Dat de renale manifestaties van een acute HEV-infectie hoofdzakelijk zijn beschreven bij patiënten met een niertransplantatie betreft mogelijk een detectiebias; enerzijds omdat de nierfunctie van patiënten met een niertransplantatie nauwkeurig wordt vervolgd, anderzijds omdat bij deze patiënten laagdrempeliger een nierbiopt wordt verricht ter uitsluiting van afstoting. Bij onze patiënt werd vanwege een verhoogd bloedingrisico bij een verminderde bloedstolling en de afwezigheid van therapeutische consequenties besloten geen nierbiopsie te verrichten. Hierdoor blijft het klinisch pathologisch substraat van de beschreven nierfunctiestoornis onbekend. Vanwege de minimale afwijkingen in de urine werd bij bovenstaande patiënt een combinatie van een acute tubulusnecrose en een prerenale component, waarschijnlijk dehydratie, het meest waarschijnlijk geacht. Dat de

Tabel 2. Renale manifestaties geassocieerd met een hepatitis E-virusinfectie.

Auteur, jaar	Leeftijd	Geslacht	Land	Geassocieerde ziekte	Renale manifestatie	Behandeling	Uitkomst
Verschuuren, 1997	34	vrouw	Nederland	geen bekend	ATN (onbekende oorzaak)	steroiden	herstel
Ali, 2001	38	man	India	geen bekend	MGN	steroiden	herstel
Kamar, 2005	28	man	Frankrijk	niertransplantatie	Nierfalen (onbekende oorzaak), geen nierbiopsie	ondersteunend	herstel
Kamar, 2012	33	man	Frankrijk	niertransplantatie	MPGN, NS	tacrolimus vermindering	herstel
	26	man	Frankrijk	niertransplantatie	IGAN recidief, GC II, NS	ribavirine	stabiel
	40	man	Frankrijk	niertransplantatie	IGAN recidief, GC II, NS	tacrolimus vermindering	eindstadium nierfalen
	24	man	Frankrijk	niertransplantatie	MPGN, GC III, NS	rituximab	eindstadium nierfalen
	58	man	Frankrijk	levertransplantatie	NAS, GC III, NS	peginterferon	eindstadium nierfalen
Vikrant, 2013	56	man	India	geen bekend	Nierfalen (onbekende oorzaak), geen nierbiopsie	hemodialyse	verbetering, plotseling overlijden (cardiovasculair)
Taton, 2013	60	man	Frankrijk	niertransplantatie	MN, NS	ribavirine	herstel
Kamar, 2015	46	man	Frankrijk	niertransplantatie	MPGN, GC	tacrolimus vermindering en ribavirine	herstel
Del Bello, 2015	46	man	Frankrijk	niertransplantatie	MPGN	tacrolimus vermindering en ribavirine	herstel
Guinault, 2016	48	man	Frankrijk	blanco	MPGN, GC II	plasmaferese, steroiden	stabiel

Afkortingen: ATN = acute tubulusnecrose; GC = gemixte cryoglobulinemie; IGAN = IgA nefropathie; MGN = membraneuze glomerulonefritis; MN = membraneuze nefropathie; MPGN = membranoproliferatieve glomerulonefritis; NAS = nefroangi sclerose; NS = nefrotisch syndroom.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een acute hepatitis E-virusinfectie hoort in de differentiaal diagnose te staan van een acute hepatitis, ook bij patiënten zonder bekende risicofactoren.
2. Ribavirine bespoedigt de virale klaring en dient zeker bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van een chronische hepatitis (zoals stamcel- en orgaantransplantatiepatiënten), hepatische encefalopathie of overlijden overwogen te worden.
3. Een acute hepatitis E-virusinfectie kan leiden tot extra-hepatische manifestaties, waaronder nierfunctiestoornissen. Ook bij patiënten zonder risicofactoren zoals een orgaantransplantatie.

nierfunctie synchroon met de leverfunctie verbeterde maakt een relatie tussen de acute nierinsufficiëntie en de acute HEV-infectie aannemelijk. Behoudens ondersteunende behandeling en het tijdelijk staken van de nefrotoxische medicatie (furosemide, perindopril en pantoprazol) was een aanvullende behandeling niet noodzakelijk.

### Conclusie

Concluderend kan worden gesteld dat ook bij patiënten zonder bekende risicofactoren een acute HEV-infectie in de differentiaal diagnose hoort te staan van een acute hepatitis. Behandeling van de HEV-infectie dient zeker bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van een chronische hepatitis (zoals stamcel- en orgaantransplantatiepatiënten), een hepatische encefalopathie of overlijden (bij patiënten met een onderliggende leverziekte) overwogen te worden aangezien ribavirine de virale klaring kan bespoedigen.

Verder kan een HEV-infectie leiden tot (minder bekende) extra-hepatische manifestaties die zich zowel symptomatisch als asymptomatisch kunnen presenteren. Deze casus toont dat extra-hepatische manifestaties, zoals nierfunctiestoornissen, zich ook kunnen voordoen bij patiënten zonder onderliggende risicofactoren (bijvoorbeeld een orgaantransplantatie).

### Referenties

1. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012; 367(13):1237-44.
2. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379(9835):2477-88.
3. Rootjes PA, Wagtmans MJ, Verheij J. Hepatitis E infections in the Western world. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157(3):A5461.
4. Koot H, Hogema BM, Koot M, et al. Frequent hepatitis E in the Netherlands without traveling or immunosuppression. *J Clin Virol* 2015;62:38-40.
5. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, et al. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016;4(1):1-15.
6. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, et al. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation* 2012;93(6):617-23.
7. Guinault D, Ribes D, Delas A, et al. Hepatitis E Virus-Induced Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in a Nonimmunocompromised Person. *Am J Kidney Dis* 2016;67(4):660-3.
8. Kamar N, Mallet V, Izopet J. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. *N Engl J Med* 2014;370(25):2447-8.
9. Lee GY, Poovorawan K, Intharasongkroh D, et al. Hepatitis E virus infection: Epidemiology and treatment implications. *World J Virol* 2015;4(4):343-55.
10. Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, et al. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 1980;2(8200):876-9.
11. Peron JM, Abravanel F, Guillaume M, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int* 2016;36(3):328-33.

Alle gepubliceerde artikelen kunt u vinden op onze website:

**[www.aries.nl](http://www.aries.nl)**

*Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.*