

Helena E. Miettinen, Timo Sane, Antti Lamminen ja Matti J. Välimäki

## C-hepatiittiin liittyvä osteoskleroosi

Kuvaamme Suomen ensimmäisen C-hepatiittiin liittyneen osteoskleroositapauksen, jossa potilaan luusto-oireet ja luuntiheys korjaantuivat C-hepatiitin hoidon myötä. C-hepatiittipotilaan luustokipujen taustalta on perusteltua epäillä osteoskleroosinkin mahdollisuutta, vaikka osteoporoottiset murtumat ovat yleisempi ongelma.

C-hepatiittiin liittyvä osteoskleroosi eli luiden epänormaali paksuneminen on hyvin harvinainen, kun otetaan huomioon C-hepatiitin yleisyys (ilmaantuvuus Suomessa 23/100 000 asukasta). Osteoskleroositapauksia on raportoitu maailmassa vain 19 kappaletta (1–6). Yhteistä potilaille on ollut paitsi hoitamaton C-hepatiitti, myös kovat luustokivut etenkin alaraajoissa, kiihtynyt luun aineenvaihdunta, lisääntynyt luuntiheys ja se, ettei muutoksia yleensä esiinny kallon luissa.

Taudin luonnollinen kulku on epäselvä, sillä seuranta puuttuu monien kuvattujen potilaiden osalta (6). Joillakin potilaista luustokivut ovat jatkuneet 15 vuotta, osalla talttuneet vaihtelevasti ilman hoitoa. Aiemmin C-hepatiitin hoidon on kuvattu pienentäneen yhden potilaan luuntiheyttä (7).

### Oma potilas

Neljäkymmentäkahdeksanvuotias mies oli käyttänyt suonensisäisiä huumeita nuoruudestaan asti. Hänellä diagnosoitiin C-hepatiitti vuonna 2002, mutta tartunta-ajankohtaa ei pystytty määrittämään. Alkoholiakin hän oli kuluttanut runsaasti. Lisäksi hän sairasti astmaa ja hänen verenpaineensa oli kohonnut. Vuonna 2011 potilas lopetti huumeiden käytön.

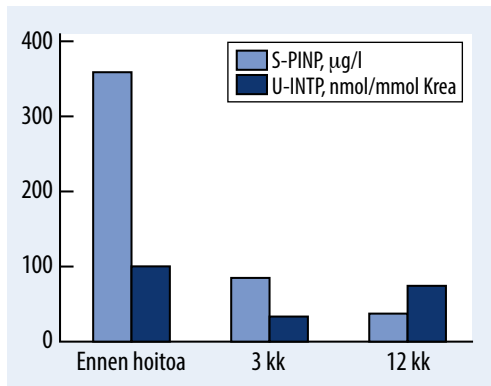
Vuonna 2012 potilaan molemmat sääret ja alaselkä alkoivat kipuilla, minkä vuoksi hän hakeutui lääkäriin. Kivut olivat kovia ja potilas joutui käyttämään niihin tramadolihydrokloridia. Oireiden perusteella epäiltiin lanneselän hermopinnettä. Potilaalle tehtiin lanneselän magneettikuvaus, jossa näkyi kauttaaltaan poikkeava

luustosignaali (KUVA 1). Sekä T1- että T2-painotteisissa kuvissa luuydin- ja hohkaluualueet olivat yleisesti poikkeavan niukkasignaaliset. Luuydinpoikkeavuuden vuoksi potilas lähetettiin sisätautien konsultaatiopoliklinikkaan pahanlaatuisen hematologisen sairauden pois-sulkemista varten.

Potilaan verenkuvaa ja luuydinnäyte olivat kuitenkin normaalit. Kalsium- ja fosfaattitasapainokin olivat kunnossa, ja seerumin lisäkilpirauhashormoni- ja D-vitamiinipitoisuudet olivat normaalit. Plasman alkalisen fosfaatin (AFOS) pitoisuus oli suurentunut, 254 U/l (viitealue 35–105 U/l), ja luustoperäisen isoentsyymin pitoisuus selkeästi suurentunut, 186 U/l (viitealue < 69 U/l). Endokrinologi suositteli luuntiheysmittausta, jossa to-



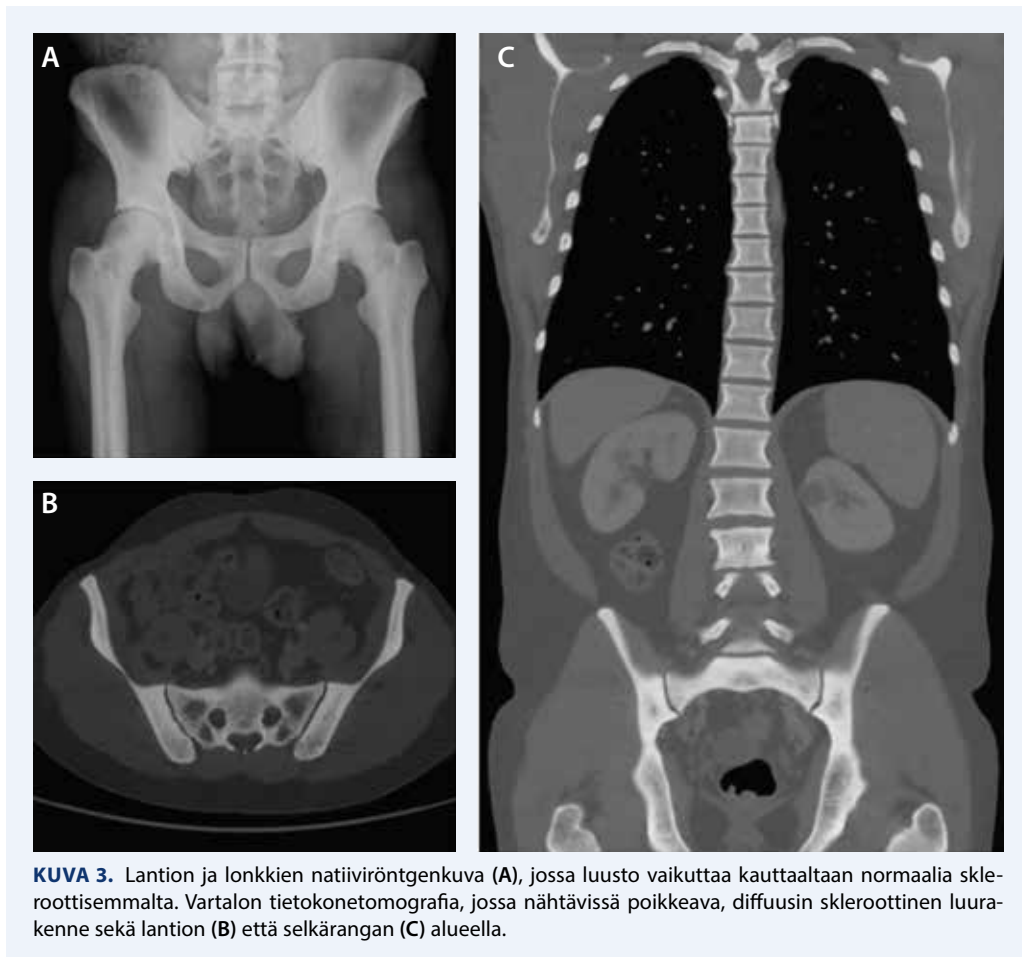
**KUVA 1.** Potilaan lannerangan magneettikuva, jossa nähtävissä kauttaaltaan poikkeavan niukkasignaalin (tumma alue) luuydinlöydös sekä T2-painotteisella (A) että T1-painotteisella tekniikalla (B).



**KUVA 2.** Potilaamme seerumin tyypin I prokollageenin aminoterminaalisen propeptidin (S-PINP, viitealue 21–110 µg/l) ja virtsan tyypin I kollageenin aminoterminaalisen telopeptidin (U-INTP, viitealue < 63 nmol/mmol Krea) pitoisuudet ennen C-hepatiitin hoitoa sekä kolmen ja kahdentoista kuukauden kuluttua sen alkamisesta.

dettiin erittäin suuri luuntiheys sekä nikamissa L I–L IV (T-luku + 5,6) että reisiluun yläosassa (T-luku vasemmalla + 5,7 ja oikealla + 5,9). Potilas kertoi, että hänellä oli ollut elämänsä aikana yksi murtuma, joka oli tullut 1990-luvulla auto-onnettomuuden seurauksena oikean käden kämmenluuhun. Ligamenttivamman vuoksi tehdyssä ranneleikkauksessa vuonna 2011 ortopedi oli erikseen maininnut potilaalle, että hänen luunsa oli ollut poikkeuksellisen kovaa.

Endokrinologian poliklinikassa tutkittiin luun aineenvaihdunnan merkkiaineita. Luun muodostumista heijastavan seerumin tyypin I prokollageenin aminoterminaalisen propeptidin (S-PINP) sekä luun hajoamista kuvaavan virtsan tyypin I kollageenin aminoterminaalisen telopeptidin (U-INTP) pitoisuudet olivat selkeästi suurentuneet, mikä sopi lisääntyneeseen luun aineenvaihduntaan (**KUVA 2**). Lantion röntgenkuvassa ja tietokonetomografiassakin havaittiin, että luun kuorikerros reisiluissa ja lantiossa oli diffuusisti paksuuntunut (**KUVA 3**). Potilaan kallon röntgenkuvassa ei näkyneet



**KUVA 3.** Lantion ja lonkkien natiiviröntgenkuva (A), jossa luusto vaikuttaa kauttaaltaan normaalia skleroottisemmalta. Vartalon tietokonetomografia, jossa nähtävissä poikkeava, diffuusinen skleroottinen luurakenne sekä lantion (B) että selkärangan (C) alueella.

**TAULUKKO.** Perinnölliset ja hankinnaiset sairaudet, joihin liittyy luuntiheyden suureneminen tai osteoskleroosi (8).

<b>Osteopetroosit</b>		
Mekanismina pienentynyt luun hajoaminen (virtsan INTP-pitoisuus pieni, seerumin PINP-pitoisuus normaali)		
	<b>Somaattiset ilmentymät</b>	<b>Periytyminen</b>
Lapsuusiän osteopetroosi	Luuepämuodostumat, hematologiset ja neurologiset ongelmat	Väistyvä, heterogeeninen muun muassa <i>TCIRG1</i> -, <i>CLCN7</i> -, <i>SNX10</i> - ja <i>OSTM1</i> -geenin mutaatiot
Hiilihappoanhydraasi II:n puute	Munuaisperäinen asidoosi Aivojen kalkkiumat	Väistyvä, <i>hiilihappoanhydraasi II</i> -geenin mutaatio
Lievä muoto (Albers-Schönbergin tauti)	Murtumat Osteomyeliitti	Vallitseva, <i>CLCN7</i> -geenin mutaatiot
<b>Muut periytyvät suuren luumassan sairaudet</b>		
Mekanismina useimmiten luun rakentumisen lisääntyminen (S-PINP-pitoisuus suuri, U-INTP-pitoisuus normaali)		
	<b>Somaattiset ilmentymät</b>	<b>Periytyminen</b>
Etenevä diafyseaalinen dysplasia (Camurati-Engelmannin oireyhtymä)	Putkiluiden diafyysit paksuuntuneet	Vallitseva, <i>TGFB1</i> -geenin mutaatio
Van Buchemin tauti, sklerostoosi	Kallon luiden hyperostoosi	Peittyvä, <i>SOST</i> -geenin inaktivoivat mutaatiot
<i>LRP5</i> -geenin aktivoivat mutaatiot	Osteoskleroosi, kuulon alenema	Vallitseva
Pyknodystoosi <sup>1</sup>	Lyhytkasvuisuus Suuri kallo, kasvojen dysmetria, lyhyet sormet	Peittyvä, <i>Katepsiini K</i> -geenin mutaatio
Osteopoikiloosi <sup>1</sup>	Läiskäinen osteoskleroosi	<i>LEMD3</i> -geenin mutaatiot
Kortikaalinen hyperostoosi <sup>1</sup>	Kallon skleroosi	<i>COLIA1</i> -geenin mutaatiot
Osteopatia striata <sup>1</sup>	Pitkien luiden striat	X-kromosomissa?
<b>Hankinnaiset tilat, joihin liittyy suuri luumassa</b>		
Mekanismina lisääntynyt luun muodostuminen ja/tai hajoaminen (S-PINP- ja/tai U-INTP-pitoisuus suuri)		
Fluoroosi C-hepatiittiin liittyvä osteoskleroosi (S-PINP- ja U-INTP-pitoisuudet suuret) Luustoetäpesäkkeet Raskasmetallimyrkytys A- tai D-vitamiinin liiallinen saanti Hyper-, hypo- ja pseudohypoparatyreoosi Hypofosfateeminen osteomalasia Maito-emäsoireyhtymä		

<sup>1</sup> S-PINP ja U-INTP-pitoisuudet voivat olla normaalitkin

poikkeavaa. Kliinisen tilanteen sekä biokemiallisten ja radiologisten löydösten katsottiin sopivan C-hepatiittiin liittyvään osteoskleroosiin.

Potilas sai C-hepatiitin (genotyyppi 1b) hoidoksi pegyloitua alfainterferoni 2a:ta 180 µg viikossa ja ribaviiriä 400 mg + 600 mg päivässä, ja kahdeksan viikon kuluttua C-hepatiittivirus-PCR-testi oli negatiivinen. Kahdentoista viikon kuluttua hoidon aloituksesta potilas kertoi voivansa paremmin. Luustokivut olivat hel-

pottamassa, ja tramadoloin annosta voitiin pienentää. Luun aineenvaihdunnassa oli tapahtunut merkittävä muutos (KUVA 2). Kahdentoista viikon kuluttua hoidon alusta seerumin PINP- ja virtsan INTP-pitoisuudet olivat normalisoituneet, samoin kuin luustoperäinen AFOS-pitoisuuskin.

Potilaan C-hepatiitin hoito kesti 48 viikkoa. Vuoden kuluttua hoidon lopetuksesta potilas oli kivuton eikä enää käyttänyt kipulääkkeitä. Seerumin PINP-pitoisuus

oli normaali, 38 µg/l (viitealue 21–110 µg/l), mutta luun hajoamista kuvastava virtsan INTP-pitoisuus lievästi suurentunut suhteutettuna kreatiinin eritykseen, 74 nmol/mmol (viitealue < 63 nmol/mmol).

Plasman AFOS-pitoisuus oli normaali. Luuntiheys oli pienentynyt vuoden takaiseen tutkimukseen verrattuna: nikamissa L I–L IV kaksi keskijajontaa (T-luku + 3,6) ja reisiluiden yläosissa 1,1–1,4 keskijajontaa (T-luku vasemmalla + 4,6 ja oikealla + 4,5).

## Pohdinta

Osteopetroosilla tarkoitetaan periytyvää varhaislapsuudessa tai nuoruudessa ilmenevää luuta kovettavaa ja luun tiheyttä suurentavaa sairautta, josta tunnetaan useita eri alamuotoja (**TAULUKKO**) (6,8). Sikiöaikana ilmaantuva osteopetroosi johtaa luuston epämuodostumiin sekä neurologisiin ja hematologisiin ongelmiin. Lievä tautimuoto voi johtaa luun kovuudesta huolimatta haurausmurtumiin ja lisätä osteomyeliitin vaaraa. Potilaan löydösten erotusdiagnostisena vaihtoehtona pohdittiin osteopetroosia, mutta potilaan radiologinen löydös ei sopinut osteopetroosiin, jossa tyypillisesti esiintyy nikamansolmujen niin sanottua *bone-within-bone* -muutosta eli nikaman sisällä on skleroosireunainen, usein suorakaiteen muotoinen pienempi ”nikama”. Osteopetroosiin ei sopinut potilaan suurentunut virtsan INTP-pitoisuuskään, sillä osteopetroosissa luun hajoaminen on estynyt ja virtsan INTP-arvo on pieni. Osteopetroosiin ei toistaiseksi ole parantavaa hoitoa, vaikka hiljattain on havaittu, että hiirillä saadaan osteopetroosin yhden alatyypin hoidossa suotuisa vaste gammainterferonihoidon (9).

Muita perinnöllisiä tai hankinnaisia luustosairauksia, joihin liittyy luun osteoskleroosi, on useita (**TAULUKKO**) (6,8). Näissä tiloissa luuntiheys on suurentunut luun rakentumisen lisääntymisen seurauksena. Murtumariski on yleensä normaali, mutta joidenkin hankinnaitten tilojen yhteydessä se voi olla suurentunut (esimerkiksi hyperparatyreoosi tai luustoetäpesäkkeiden poikkeavat murtumat). Luun hajoaminen voi olla joko lisääntynyttä tai normaalia, ja joissain tiloissa molemmat muuttujat voivat olla normaalit. LRP-5:n (LDL-receptor related protein) geenin aktivoiva mutaatio ja sklerostii-

nin (SOST) geeniä estävä mutaatio aiheuttavat perinnöllisen suuren luuntiheyden, joka on seuraus luunrakentajasolujen eli osteoblastien toiminnan lisääntymisestä WNT-signaalintireitin aktivoitumisen seurauksena. Potilaan luustomuutosten perinnöllisyydestä ei ollut viitteitä, joskaan hänen poikansa luuntiheyttä ei ollut mitattu. Potilaan isä oli kuollut, eikä äidillä ollut esiintynyt murtumia. Potilaan kuulo oli normaali, eikä hänen hampaistossaan ollut todettu poikkeavuuksia. Potilaan murtuma oli syntynyt suurienergiaisen vamman seurauksena ennen C-hepatiittidiagnoosia. C-hepatiittiin liittyvää osteoskleroosidiagnoosia tuki se, ettei potilaan kallon luissa esiintynyt muutoksia.

C-hepatiittiin liittyvän osteoskleroosin hoitona on käytetty bisfosfonaatteja, joista ei ole kuitenkaan saatu vakuuttavaa hyötyä (6,10). Hiljattain julkaistiin tapaus, jossa jaksoittainen steroidihoito vähensi potilaan oireita ja luun muodostumista C-hepatiittiin liittyvän osteoskleroosin yhteydessä mutta toisaalta suurensi potilaan maksaentsyymi-arvoja (10). Yhdessä potilastapauksessa kuuden kuukauden menestyksellä C-hepatiittihoidon johti luuntiheyden pienemiseen ja seitsemän vuoden seurannassa luuntiheys lähes normaalistui (7). Myös oman potilaamme luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden normalisoituminen, luuntiheyden pieneminen C-hepatiittihoidon jälkeen ja luustokipujen talttumisen C-hepatiitti-PCR:n muututtua negatiiviseksi tukivat diagnoosiamme ja käsitystä siitä, että C-hepatiittiviruksella oli osuutta potilaan luun aineenvaihdunnan häiriintymisessä. Täyttä varmuutta asiasta ei luonnollisesti ole, koska toistaiseksi ei ole tietoa C-hepatiittiin liittyvän osteoskleroosin luontaisesta kulusta ilman C-hepatiitin hoitoa.

C-hepatiittiin liittyvän osteoskleroosin patogeneesi on toistaiseksi tuntematon. Mahdollisina mekanismeina on esitetty, että infektoituaan luuytimen C-hepatiittivirus vaikuttaisi suoraan tai välillisesti luun aineenvaihduntaan. Osalla potilaista on todettu poikkeavia IGFII-BP2- (insulin-like growth factor II binding protein 2) ja IGFII-E-pitoisuuksia ja toisilla viitteitä osteoprotegeriinin ja RANK-ligandin muutoksista (11–14). Edelleen on epäselvää, miksi vain harvoille C-hepatiittipotilaille ke-

hittyy osteoskleroosi. Harvinainen geneettinen poikkeama olisi luonnollisin valikoitumisen syy. Osteoskleroosin patogeneesin selvittäminen voisi tuoda uutta tietoa luuntiheyttä lisäävistä tekijöistä, josta tulevaisuudessa voisi olla hyötyä osteoporoosin hoidossa.

## Lopuksi

Potilaamme on noin 20. kuvattu C-hepatiittiin liittyvä osteoskleroositapaus koko maailmassa (1). Tila voi kuitenkin olla luultua yleisempi, sillä osteoskleroosia ei ole järjestelmällisesti etsitty C-hepatiittipotilailta, vaan selvittelyn kohteena on ollut ostoporoosin esiintyminen (15,16). Ainoa yhteyttä käsitellyt julkaisu löytyy 1990-luvulta, ja siinä 107 satunnaisesti valitun C-hepatiittipotilaan luustokuvaukset

eivät paljastaneet yhtään osteoskleroositapaus- ta (17). Osteoskleroosi on silti hyvä pitää mielessä C-hepatiittipotilaan valittaessa poikkeavia luustokipuja. ■

**HELENA MIETTINEN, dosentti, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri**

**TIMO SANE, professori h.c., sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri**

HYKS, endokrinologian klinikka

**ANTTI LAMMINEN, dosentti, radiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri**

HUS Kuvantaminen

**MATTI J. VÄLIMÄKI, professori, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri**

HYKS:n Meilahden sairaalan endokrinologian klinikan ylilääkäri (eläkkeellä)

### SIDONNAISUUDET

Helena Miettinen, Timo Sane ja Matti Välimäki: Ei sidonnaisuuksia  
Antti Lamminen: Luentopalkkio (Pfizer, UCB Finland)

### KIRJALLISUUTTA

1. Villareal DT, Murphy WA, Teitelbaum SL, ym. Painful diffuse osteosclerosis after intravenous drug abuse. *Am J Med* 1992;93:371–81.
2. Diamond T, Depczynski B. Acquired osteosclerosis associated with intravenous drug use and hepatitis C infection. *Bone* 1996;19:679–83.
3. Whyte MP, Teitelbaum SL, Reinus WR. Doubling skeletal mass during adult life: the syndrome of diffuse osteosclerosis after intravenous drug abuse. *J Bone Miner Res* 1996;11:554–8.
4. Bergman D, Einhorn TI, Forster G. Stone bone syndrome – diffuse sclerosis of bone: a newly described clinical disorder. *Endocr Pract* 1996;2:296.
5. Whyte MP, Reasner CA 2nd. Hepatitis C-associated osteosclerosis after blood transfusion. *Am J Med* 1997;102:219–20.
6. Serraino C, Melchio R, Silvestri A, ym. Hepatitis C-associated osteosclerosis: a new case with long-term follow-up and a review of the literature. *Intern Med* 2015;54:777–83.
7. Javier RM, De Vernejoul MC, Afif N, ym. Skeletal recovery from hepatitis C-associated osteosclerosis (HCAO) following antiviral treatment. *Joint Bone Spine* 2011;78:409–11.
8. Whyte MP. Sclerosing bone disorders. Kirjassa: Rosen CJ, Bouillon R, Compston JE, Rosen V, toim. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Hoboken: Wiley-Blackwell 2013, s. 769–85.
9. Alam I, Gray AK, Acton D, ym. Interferon gamma, but not calcitriol improves the osteopetrotic phenotypes in ADO2 mice. *J Bone Miner Res* 2015;30:2005–13.
10. Miyamura N, Nishida S, Itasaka M, ym. A case of hepatitis C-associated osteosclerosis: accelerated bone turnover controlled by pulse steroid therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016;2016.
11. Khosla S, Hassoun AA, Baker BK, ym. Insulin-like growth factor system abnormalities in hepatitis C-associated osteosclerosis: potential insights into increasing bone mass in adults. *J Clin Invest* 1998;101:2165–73.
12. Khosla S, Ballard J, Conover C. Use of site-specific antibodies to characterize the circulating form of big insulin-like growth factor II in patients with hepatitis C-associated osteosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3867–70.
13. Fiore CE, Riccobene S, Mangiafico R, ym. Hepatitis C-associated osteosclerosis (HCAO): report of a new case with involvement of the OPG/RANKL system. *Osteoporos Int* 2005;16:2180–4.
14. Manganelli P, Giuliani N, Fietta P, ym. OPG/RANKL system imbalance in a case of hepatitis C-associated osteosclerosis: the pathogenetic key? *Clin Rheumatol* 2005;24:296–300.
15. Pelazas-González R, González-Reimers E, Alemán-Valls MR, ym. Bone alterations in hepatitis C virus infected patients. *Eur J Intern Med* 2013;24:92–6.
16. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Relation between hepatitis C virus exposure and risk of osteoporosis: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2086.
17. Beyer HS, Anderson Q, Shih MS, ym. Diffuse osteosclerosis in intravenous drug abusers. *Am J Med* 1993;95:660–2.

### SUMMARY

#### Osteosclerosis associated with hepatitis C

We describe the first Finnish case of hepatitis C associated osteosclerosis, in which the patient's bone symptoms and bone density were resolved with hepatitis C treatment. Suspecting the possibility of osteosclerosis underlying bone pains in a hepatitis C patient is well-founded, although osteoporotic fractures are a more common problem.