

**EVALUAREA ETAPIZATĂ A PACIENTULUI CU HEPATOPATIE  
NON-VIRALĂ COLESTATICĂ, ÎN FINAL DEFINITĂ  
CA SARCOIDOZĂ HEPATICĂ**

**Adela Țurcanu – dr. șt. med., conf. univ.,  
Ecaterina Pitel – medic rezident Medicină Internă,  
Eugen Tcaciuc – dr. hab. șt. med., conf. univ.,  
Andrei Munteanu – medic anatomopatolog,  
Maria Cojuhari – șef secție hepatologie ISMP SCR,  
Tatiana Burda – medic gastroenterolog ISMP SCR,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,  
IMSP Spitalul Clinic Republican,**

**Departamentul Medicină Internă: Disciplina Gastroenterologie**

*adela.turcanu@usmf.md*

**Rezumat**

Afectarea hepatică în sarcoidoza hepatică deseori este asimptomatică sau clinic silențioasă, doar unii pacienți pot dezvolta icter, coleastăz cronică, hipertensie portală cu/fără sindromul Budd-Chiari, ciroza fiind depistată la 1% dintre pacienți. În sarcoidoză granuloamele epiteliale hepatice sunt difuz răspândite în ficat (pot mima nodulii regenerativi la examenul imagistic), dar deseori confluiază inducând alterare severă hepatică, în special formele colestatice. Astfel, se poate dezvolta colangită granulomatoasă care evoluiază cu ductopenie, fiind cauza colestaticei cronice în sarcoidoză și necesitând un diagnostic diferențiat cu colangita biliară primară sau colangita sclerozantă primitivă. Raportăm un caz de sarcoidoză hepatică varianta colestatică în contextul căruia au fost excluse cu minuțiozitate alte boli colestatice hepatice. A fost prevăzută o revizuire a literaturii privind cazurile de ductopenie raportate în legătură cu sarcoidoza.

**Cuvinte-cheie:** sarcoidoza hepatică, coleastăz cronică, prezentare caz, revista literaturii

**Summary. Phase assesment of the patient with colestatic non-viral hepatopathy defined as hepatic sarcoidose**

Liver involvement in hepatic sarcoidosis is usually asymptomatic and clinically silent, only some patients may develop jaundice, chronic cholestasis, portal hypertension with/without Budd–Chiari syndrome; cirrhosis is detected in 1% of patients. Epithelioid granulomas have a diffuse liver distribution in sarcoidosis (they can look like regenerative nodules on imaging studies), but they often tend to confluence inducing severe hepatic injury, especially cholestatic forms. So, granulomatous cholangitis, which evolves with ductopenia, may develop; this being the cause of chronic cholestasis in sarcoidosis and requiring a differential diagnosis with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. We report a case of liver sarcoidosis, cholestatic form, in which context they were carefully excluded other cholestatic liver diseases. Was provided a literature review of reported cases of ductopenia in sarcoidosis.

**Key words:** liver sarcoidosis, cholestatic form, case presentation

**Резюме. Поэтапная оценка пациента с холестатической невирусной гепатопатией, в финале определяемой как саркоидоз печени**

Повреждение печени при саркоидозе печени часто протекает бессимптомно или клинически незаметно, только у некоторых пациентов может развиваться желтуха, хронический холестаз, портальная гипертензия с/без синдромом Бадда-Киари; цирроз был диагностирован у 1% пациентов. При саркоидозе, эпителиальные гранулемы печени рассеиваются в печень (могут имитировать регенеративные узелки) но часто они склонны к слиянию, вызывая серьезные изменения в печени, особенно холестатическую форму. Таким образом, может развиваться гранулематозный холангит, развивающий недостаточность желчных протоков, что является причиной хронического холестаза и требует дифференциальной диагностики с первичным билиарным холангитом и примитивным склерозирующим холангитом. Мы сообщаем о случае саркоидоза печени холестатического варианта в контексте которого были исключены другие холестатические заболевания печени. Был сделан обзор литературы о случаях недостаточности желчных протоков связанных с саркоидозом.

**Ключевые слова:** печеночный саркоидоз, хронический холестаз, презентация случая, обзор литературы

**Introducere**

Ficatul este al III-lea organ, după frecvență (după ganglionii limfatici și plămân) afectat de sаркоидозă. Afectarea hepatică deseori este asimptomatică sau clinic silențioasă, doar unii pacienți pot dezvolta icter, coleastăză cronică, hipertensie portală cu/fără sindromul Budd-Chiari, ciroza fiind depistată la 1% dintre pacienți. În sаркоидозă granuloamele epiteliale hepatice sunt difuz răspândite în ficat (pot mima nodulii regenerativi la examenul imagistic), dar deseori confluează inducând alterare severă hepatică, în special formele colestatice. Examenul imagistic și biopsia hepatică sunt elemente obligatorii în evaluarea colestaței prelungite. Ductopenia asociată sаркоидозei hepatice detectată la un număr mic de cazuri (circa 20 de cazuri descrise), poate progresa în ciroză biliară primară cu complicațiile ulterioare.

**Prezentare de caz:** un bărbat de 35 ani a fost spitalizat, prezentând astenie fizică, prurit cutanat intens, periodic discomfort în hipocondriul drept, tuse seacă. Din istoricul bolii s-a aflat că pacientul se considera bolnav de doi ani, când a fost diagnosticat cu pneumonie în focare mici pe dreapta și suspectat pentru tuberculoză pulmonară (röntghenologic, CT pulmonar). A fost instituită antibioticoterapia. Examen microscopic al sputei- BAAR negativ, GeneXpert – MTB negativ. Ulterior pacientul prezintă o stare subiectivă cu ameliorare. Pleacă peste hotarele țării la muncă, revenind în atenția medicului peste 1 an, prezentând pruritul cutanat, jenă în hipocondrul drept, astenie fizică, transpirații nocturne, datele biochimice inițiale au relevat hipertransaminazemie (ALT 101 U/l), coleastăză

semnificativă (Fosfataza alcalină 267 U/L, GGT 514 U/L), fără alterarea funcției de sinteză hepatică (albumină, protrombină normală). Examenul imagistic relevă hepatosplenomegalie, prezență de hemangiomi multipli hepatici (USG), focare multiple pulmonare cu excavare în lobii inferiori pulmonari (CT pulmonar). Anamnezicul eredocolateral indică prezența hepatitei virale delta la sora pacientului. Pacientul nu face abuz de alcool, este fumător (10-15 țigări per zi). La spitalizare se prezintă un pacient supraponderal, cu tegumente uscate, sunt prezente leziune de grataj, fără limfoadenopatii periferice, icter scleral. Examenul obiectiv pe sisteme a relevat prezența murmurului vezicular diminuat în ambii lobi, raluri uscate difuze bilateral pulmonar. FR 20 r/min, TA 130/80 mmHg, FCC 70 b/min. Abdomenul mărit în volum din conținutul țesutului adipos, sensibil la palpare în hipocondrul drept. Percutor și palpator a fost determinată hepatomegalie semidură, cu marginea rotunjită (cu 5 cm sub rebordul costal drept) și splenomegalie (cu 2 cm sub rebordul costal stâng) indoloră. Pacientul este spitalizat cu diagnosticul preventiv de *Hepatopatie cronică etiologic nedefinită varianta colestatică, cu activitate moderată. Pneumonie bazală bilaterală extraspitalicească (de exclus tuberculoza pulmonară și extrapulmonară)*. Evaluarea pacientului a fost etapizată și minuțioasă în vederea definirii etiologice și severității procesului.

**Investigații de prima etapă:**

- **Hemoleucograma și urograma** – fără modificări patologice
- **Teste biochimice:** ALT- 86,9 U/L; AST- 44,4

U/L; Fosfataza alcalină - **295** U/L; GGT-**819** U/L; alți parametri precum: proteina totală, albumina, protrombina, urea, creatinina, amilaza, lipaza, colinesteraza, bilirubina CRP – nu depășesc valorile de referință

- **Ionograma:** Ca- **2,74** mmol/L; sodiu, potasiu – limitele normalului
- **Markerii serologici hepatici:** HbsAg neg, antiHbsAg pozitiv, antiHBcorAg pozitiv, HbeAg neg, antiHBeAg neg, PCR ADN HBV cantitativ-nedetectabil
- **Anticorpi autoimuni:** Ac Anti-Nucleari, Ac Anti-dsDNAIgG, Ac Anti mitocondriali-M2 – negativi
- **IgA, IgM, IgG** – valori normale. CIC-74 (N=10-60)
- **FEGDS:** Gastropatie eritematoasă. Reflux filiar duodenogastric
- **Rg cut toracica:** Desen pulmonar accentuat, deformat. Hilurile pulmonare accentuate. Sinusurile pleurale libere. Diafragma net pe dreapta la nivelul coastei V. Cordul etalat pe diafragma.
- **Fibrobronhoscopia:** Endobronșită cronică catarală difuză bilaterală. Bronholavaj, s-a prelevat sputa la BK – negativ.
- **Spirometria:** Dereglări pronunțate ale funcției ventilației pulmonare de tip obstructiv. Hiperventilație pulmonară pronunțată (RV=178,3%).
- **CT abdominal cu contrast:** Aspect tomografic caracteristic pentru ciroza hepatică. Limfadenopatie regională a abdomenului prezentată prin creșterea numărului de ganglioni lângă curbura mică a stomacului, retropancreatic, în hilul hepatic și paraaortic mediu. Dimensiunile ganglionilor limfatici 5-10 mm, cu un aspect tomografic nemodificat. Splenomegalie.

#### Investigații de etapa a II-a

- **Colangiopancreatografia prin RMN:** Ficatul difuz mărit în dimensiuni, contururile neregulate, boselat. Structura internă neomogenă cu multipli *noduli de regenerare* până la 1,1 cm în diametru. Vena portă 1,6 cm. Limfadenopatia ganglionilor limfatici paraaortali, paracavali și la nivelul hilului hepatic. Ducturile biliare intrahepatice și extrahepatice fără modificări patologice.
- **Biopsie hepatică: Diagnosticul histopatologic:** în țesutul hepatic evaluat se detectă structuri nodulare cu mici zone de necroză celule epitelioide gigante - *granuloame de sarcoidoză* cu infiltrate limfocitare în tracturile portale, asociate cu fibroză periportală, infiltrare limfocitară semnificativă, steatoză macroveziculară. *Fibroza moderată a ducturilor biliare portale.*

Datele clinice și paraclinice fundamentate de examenul histologic au fost definitive în stabilirea diagnosticului clinic de *Sarcoidoză hepatică, varianta colestatică în contextul sarcoidozei pulmonare* și inițierea terapiei cu Prednisolon.

**Discuții.** Stabilirea sarcoidozei hepatice, în cazul prezentat a fost posibil după parcurgerea mai multor etape de diagnostic, vizându-se un plan diferențiat de evaluare, mai ales pe dimensiunea de excludere a bolilor hepatice colestatice. Inițial au fost suspectate colangita biliară primară și colangita sclerozantă primitivă, având în vedere prezența colestatizei prelungite (biologic și clinic) asociate cu limfadenopatia abdominală (CT abdominal) și hepatosplenomegalia. Dar prezența modificărilor pulmonare (evolutiv progresante), negativitatea autoanticorpilor specifici (AMA negativ), neconcordanța tabloului clinic-biologic și imagistic în vederea prezenței cirozei hepatice, precum și lipsa afectării tractului biliar extra- și intrahepatic (RMN regim colangiografic), au argumentat evaluarea ulterioară a pacientului prin biopsie hepatică. Examenul histopatologic a fost definitiv în stabilirea diagnosticului de Sarcoidoză pulmonară cu implicarea hepato-biliară, urmat de terapia cu steroizi și acid ursodeoxicolic. Sarcoidoza este o patologie sistemică caracterizată prin prezența granuloamelor necazeoase în organele afectate. Afectarea pulmonară este cel mai des întâlnită, iar afectarea hepatică se depistează la aproximativ 70% din pacienți [1,11]. Cel mai des pacienții cu afectare hepatică sunt asimptomatici, maladia fiind depistată din cauza nivelului ridicat al enzimelor hepatice; durerea în hipocondriul drept al abdomenului, pruritul și ictericitatea fiind de asemenea indici ai afectării ficatului. Rym Enaihem et al. (2016) publică rezultatele studiului care a inclus 7 pacienți cu sarcoidoză sistemică (evaluați pe durata a 3 ani) prezentând afectarea hepatică la 5 pacienți, manifestau hepatomegalie și coleastăz anicterică, biopsia hepatică a relevat prezența de granuloame, iar la 2 pacienți fibroză severă. Granuloamele în sarcoidoza hepatică sunt foarte mici și practic permanent prezente la biopsia hepatică. De obicei ele apar în zonele portală și periportală a sinusurilor hepatice, multe la număr, clar distribuite în parenchim, au același vârstă de maturare [10,11]. Granuloamele nu sunt unica caracteristică histologică a sarcoidozei hepatice. Colestaza hepatică este depistată la mai mult de jumătate din biopsii. Unul din factorii ce contribuie la aceasta pare a fi afectarea progresivă a ductului biliar interlobular ce duce la infiltrația inflamatorie a membranei bazale și formarea de granuloame portale [5,6]. În rezultatul fibrozei tracturilor portale se reduce numărul de ducturi biliare și apare ductopenia. Excluzând formarea granuloamelor, acest tablou histologic sea-

mână cu colangita biliară primară, de care este uneori dificil de diferențiat [7,8].

Tabelul 1

**Criterii de diferențiere a sarcoidozei hepatice de colangită biliară primitivă**

	<b>Sarcoidoza</b>	<b>CBP</b>
Testul cutanat Kveim-Siltzbach	Pozitiv (poate fi negativ în 20 % de cazuri acute)	Negativ
Anticorpi mitocondriali (AMA)	Absenți	Prezenți
Tablou histologic	Granuloame în aria portală și periportală	Infiltrate de plasmocite, limfocite și eozinofile angajate să distrugă ducturile biliare. Câteva granuloame slab diferențiate
Granuloame extrahepatice	Prezente	Absente
Nivelul enzimei de conversie a angiotensinei (SACE)	Ridicat	Normal
Nivelul IgM	Normal	Ridicat
Răspuns la corticosteroizi	Rapid	Lent

Colestaza intrahepatică severă cu/fără ductopenie poate fi prezentă la o categorie de pacienți diagnosticați cu sarcoidoză hepatică. Devaney K. și coaut [3] prezintă un studiu pe 100 de pacienți cu sarcoidoză hepatică, dintre care 58% prezintă coleastăză, 41% - necroinflamație și 20% - modificări vasculare. Dintre pacienții cu coleastăză - 19% dintre ei aveau leziuni ale ducturilor biliare asemănătoare cu cele din colangita biliară primară. Alți 13% pacienți aveau fibroză periductală densă fără inflamație, modificări similare pentru colangita sclerozantă primitivă. Reducerea numărului de ducturi biliare a fost descrisă în 37% cazuri. Este important de reținut ca granuloamele necazeoase nu sunt specifice și nu stabilesc cu certitudine diagnosticul de sarcoidoză. Afecțiunile granulomatoase ce pot mima sarcoidoza sunt limfoamele, infecțiile cu micobacterii (în special tuberculoza) și cele fungice. Mai puțin frecvent, granuloamele sarcoid-like pot să apară ca răspuns la un proces neoplazic, în urma expunerii ocupaționale la beriliu, precum și în diferite sindroame de imunodeficiență sau unele tratamente (cele cu  $\alpha$ -interferon pentru hepatită, terapiile antiretrovirale) [1,2].

## Concluzii

Sarcoidoza hepatică se poate asocia sarcoidozei pulmonare, dar poate fi stabilită și ca sarcoidoză hepatică izolată. Clinic sarcoidoza hepatică poate evolua cu manifestări de coleastăză (definite clinico-biochimic), ceea ce ne face să abordăm minuțios acești pacienți, în excluderea hepatopatiilor colestatice (colangita biliară primară, colangita sclerozantă primitivă sau colangita autoimună). Elementul definitoriu în stabilirea sarcoidozei hepatice rămâne examenul histologic, care va relata prezența granuloamelor non-cazeoase și modificările adiacente.

## Bibliografie

1. Ayyala US, Padilla ML. Diagnosis and treatment of hepatic sarcoidosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 475-483.
2. Delfosse V, de Leval L, De Roover A, et al. Budd-Chiari syndrome complicating hepatic sarcoidosis: definitive treatment by liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2009; 41:3432.
3. Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:1272-1280.
4. Dourakis SP, Cokkinos DD, Soultatias AS, Alex-Opoulou A, Nezi V, Archimndritis AJ. A case of liver sarcoidosis mimicking cirrhosis. *Clin Imaging* 2007; 31: 47-49.
5. Dulai PS, Rothstein RI. Disseminated sarcoidosis presenting as granulomatous gastritis: a clinical review of the gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:367.
6. Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3184.
7. Ishak KG. Sarcoidosis of the liver and bile ducts. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:467.
8. Kennedy P, Zakaria N, Madawi SB, Papadopoulou AM, Murray-Lyon I, du Bois RM, Andreyev JN, et al. Natural history of hepatic Sarcoidosis and its response to treatment. *Eu J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 721-726.
9. Protocolului clinic național „Sarcoidoza la adult” al Ministerului Sănătății al RM nr.138 din 15.02.2013.
10. Tan CB, Rashid S, Rajan D, et al. Hepatic sarcoidosis presenting as portal hypertension and liver cirrhosis: case report and review of the literature. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6:183.
11. Tomazzi C, Waters B, Ismail MK, Sylvestre PB, Martinez-Hernandez A, Riecyca. Sarcoidosis mimicking primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation. *Ann Hepatol* 2008; 7:83-86.