

## **Prevalenza e prognosi della sarcoidosi epatica e delle vie biliari in Italia.**

### **Introduzione:**

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa cronica che può coinvolgere potenzialmente tutti i tessuti dell'organismo, compreso il fegato e le vie biliari nel 20-30% dei casi. (1)

In particolare, il coinvolgimento epatico di questa patologia può avvenire indipendentemente dalla coesistenza di sarcoidosi polmonare e in maniera asintomatica, pertanto può essere facilmente sottodiagnosticato. All'esordio clinico è descritto il rialzo degli indici di colestasi (meno frequentemente delle transaminasi), più raramente sono riportati segni indiretti di ipertensione portale e talvolta ittero (2-6). Lo strumento diagnostico gold-standard è la biopsia. Strumenti ancillari possono essere esami radiologici dell'addome (7-11) e il dosaggio dell'enzima ACE (angiotensin-converting enzyme), il quale possiede generalmente una bassa specificità e un elevato valore predittivo negativo (12,13).

Essendo la manifestazione epato-biliare rara è frequente il rischio di incorrere in diagnosi scorrette oppure di ritardare la diagnosi, tanto da arrivare a trapianto ortotopico di fegato in alcuni casi in cui l'introduzione di terapia immunosoppressiva venga ritardata o non indicata e anche il decorso post trapianto viene descritto come più sfavorevole rispetto ad altre epatopatie autoimmuni (14-17).

In letteratura gli studi sull'epidemiologia di questa entità clinica e sulle possibilità diagnostiche e terapeutiche sono scarsi, perlopiù monocentrici e retrospettivi, molti dei quali datati all'era pre-trapianto (18-22).

Pertanto ad oggi non esiste una terapia standardizzata e per lo più le scelte terapeutiche al momento sono basate sullo stato clinico del singolo paziente affetto, a cui prevalentemente si propone l'utilizzo di corticosteroidi e acido ursodesossicolico (23,24). Tali terapie vengono proposte per periodi di tempo variabili nei case report pubblicati e vi è carenza di dati circa l'utilizzo nel lungo termine di terapie immunosoppressive, alcune delle quali peraltro gravate dal rischio di potenziale epatotossicità, pertanto una migliore definizione delle proposte terapeutiche in questo contesto appare necessaria.

### **Obiettivi:**

L'obiettivo principale dello studio è definire la prevalenza della sarcoidosi con coinvolgimento epatico e delle vie biliari in Italia e in secondo luogo la frequenza di tale patologia tra i pazienti affetti da epatopatia cronica di varia natura.

Ulteriore obiettivo principale è identificare le caratteristiche cliniche/radiologiche associate a decorso sfavorevole per ottimizzare le strategie diagnostico/terapeutiche.

Gli obiettivi secondari sono:

- definire la sensibilità e specificità dell'enzima ACE nell'identificare precocemente i pazienti a cui indicare l'esecuzione di biopsia epatica
- definire proposte terapeutiche che limitino il rischio di potenziale epatotossicità

Tutti i centri affiliati con AISF sono invitati a partecipare allo studio.

#### **Metodi:**

La prima fase dello studio consisterà nella raccolta retrospettiva dei pazienti con diagnosi stabilita di sarcoidosi epatica e biliare, seguiti nei centri di epatologia su territorio nazionale.

La seconda fase prospettica consisterà nell'identificare i pazienti attualmente affetti da tale patologia per istituire un registro su base nazionale e seguire nel tempo la loro evoluzione clinica e radiologica.

**Criteri di inclusione:** verranno inclusi pazienti adulti con diagnosi istologica confermata di sarcoidosi epatica o delle vie biliari. Per sarcoidosi si intende una presentazione clinica compatibile in presenza di infiammazione granulomatosa non necrotizzante su un prelievo bioptico, e l'esclusione di cause alternative di malattia granulomatosa.

Per tutti i pazienti verranno raccolti i seguenti dati: età, sesso, BMI, fumo (sì o no), alcol, comorbidità (cardiovascolare, tratto respiratorio, gastroenterico, renale, muscoscheletrico, cutanee, oncologiche), presenza di malattie immunomediate e descrizione, data della diagnosi, tecnica radiologica utilizzata, data della biopsia, data e valore in kPa del fibroscan alla diagnosi, esami ematici alla diagnosi (GGT U/L, ALP U/L, GOT U/L, GPT U/L, bilirubina, dosaggio dell'enzima ACE), terapia sistemica proposta effettuata (steroidi, metotrexate, azatioprina, micofenolato, anti-TNF, UDCA), esecuzione di trapianto epatico, coinvolgimento extraepatico di malattia (torace,

altri organi e relativa specifica), data della diagnosi di malattia extraepatica, dosaggio dell'enzima ACE alla diagnosi di malattia extraepatica. In una seconda fase verranno raccolti i dati di follow up. Questi dati verranno inseriti in una CRF elettronica accessibile ai centri partecipanti.

## REFERENCES

1. Sarcoidosis. Dominique V. Lancet 2014; 383: 1155–67
2. Clinical Characteristics and Outcome of Hepatic Sarcoidosis: A Population-Based Study 1976–2013 .Patompong U et al Am J Gastroenterol 2017; 112:1556–1563;
3. Hepatic sarcoidosis: a case series. Rym E. Pan African Medical Journal. 2016; 24:209
4. New Findings from Cleveland Clinic in the Area of Sarcoidosis Described (Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis)." Cardiovascular Week, 30 Mar. 2015, p. 196. Gale Academic OneFile,
5. Hepatic Sarcoidosis : Clinico-pathological characterization of symptomatic cases. Chhagan B, Acta Gastro-Enterologica Belgica, Vol. LXXVIII, July-September 2015
6. Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. The American Journal of Surgical Pathology. 1993 Dec;17(12):1272-1280. PMID: 8238735.
7. Warshauer DM et al. Abdominal CT findings in sarcoidosis: radiologic and clinical correlation. Radiology 1994;192:93–98
8. Deutch SJ et al. Abdominal lymphadenopathy in sarcoidosis. J Ultrasound Med 1987;6:237–242
9. Britt AR et al. Sarcoidosis: abdominal manifestations at CT. Radiology 1991;178:91–94
10. Folz SJ et al. Abdominal manifestations of sarcoidosis in CT studies. J Comput Assist Tomogr 1995;19:573–579

11. Ferreira A et al. Hepatic sarcoidosis: MR appearances in patients with chronic liver disease. *Magn Reson Imaging*. 2013 Apr;31(3):432-8.
12. Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung*. 2016 Feb;194(1):91-5.
13. Niederer RL, Al-Janabi A, Lightman SL, Tomkins-Netzer O. Serum Angiotensin-Converting Enzyme Has a High Negative Predictive Value in the Investigation for Systemic Sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*. 2018 Oct;194:82-87.
14. Kennedy PT, Zakaria N, Modawi SB, Papadopoulou AM, Murray-Lyon I, du Bois RM, Jervoise N, Andreyev H, Devlin J. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;18(7):721-6.
15. Fidler HM, Hadziyannis SJ, Dhillon AP, Sherlock S, Burroughs AK. Recurrent hepatic sarcoidosis following liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997 Aug;29(5):2509-10.
16. Bilal M, Satapathy SK, Ismail MK, Vanatta JM. Long-Term Outcomes of Liver Transplantation for Hepatic Sarcoidosis: A Single Center Experience. *J Clin Exp Hepatol*. 2016 Jun;6(2):94-9.
17. Vanatta JM, Modanlou KA, Dean AG, Nezakatgoo N, Campos L, Nair S, Eason JD. Outcomes of orthotopic liver transplantation for hepatic sarcoidosis: an analysis of the United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network data files for a comparative study with cholestatic liver diseases. *Liver Transpl*. 2011 Sep;17(9):1027-34.
18. Lynch JP III. Extrapulmonary sarcoid. *Semin Respir Infect* 1998;13:229–254
19. Hagerstrand I, Linell F. The prevalence of sarcoidosis autopsy material from a Swedish town. *Acta Med Scand* 1964;425 [suppl]:171–174
20. Longcope WT, Freiman DG. A study of sarcoidosis based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from the Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine(Baltimore)* 1952;31:1–132
21. Lehmuskallio E et al. The liver in sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1977;202:289–293

22. Klatskin G. Hepatic granulomata: problems in interpretation. *Ann N Y Acad Sci* 1976;278:427–432
23. HAKIM B. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Chronic Intrahepatic Cholestasis Due to Sarcoidosis  
*Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 42, No. 4 (April 1997), pp. 789 ± 791
24. Ursodeoxycholic Acid Treatment in Abdominal Sarcoidosis. Baratta L, *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 45, No. 8 (August 2000), pp. 1559–1562