

bng-Workshop Hepatologie – Iserlohn 03.06.-04.06.2022

## ... eine seltene Krankheit mit vielen Gesichtern

Zwei (potentielle) Fälle aus unserer Praxis zur Diskussion



Dr. med.

**Thomas Block**  
Franz-Kail Str. 2  
51371 Leverkusen

[www.gastroenterologie-leverkusen.de](http://www.gastroenterologie-leverkusen.de)

1

### ZUM WARMWERDEN PATIENTIN 1:

**Weiblich | Jahrgang 1974 | 171cm/65kg | BMI: 22,2**

#### **Vorerkrankungen:**

akutes Nierenversagen (2004): epitheloidz.-granulomatöse Nephritis  
temporäre Erblindung bei Pigmentepitheliopathie  
V.a. toxische Hepatitis/DILI (2004): frgl. Noxe Carbamazepin  
Sonografischer Hinweis der Untersucher seit Jahren: „Fettleber“  
Diabetes mellitus 2 (diätetisch eingestellt)  
Frgl. Psoriasis-Arthritis

**Medikamente:** Seroquel, „Hormonpflaster“

**Alkohol:** <20g Ethanol/Tag

**Nikotin:** 25-30 Zig./d



2

**PATIENTIN 1:****Weiblich | Jahrgang 1974 | 171cm/65kg | BMI: 22,2****Leberanamnese:**

Seit 2004 immer wieder temporäre Leberwerterhöhungen:  
GGT bis 254, GPT bis 155, AP bis 202, GOT bis 100

**Zeitpunkt der Vorstellung 08/2016:**

**Auswärtiges Labor: GOT 59, GPT 98, GGT 337, AP 176, LDH 313, Bili gesamt 0,2, antiHbc negativ, anti-HCV negativ, anti-HIV negativ, IgE leicht erhöht**



3

**PATIENTIN 1:****Weiblich | Jahrgang 1974 | 171cm/65kg | BMI: 22,2****„Unsere ergänzende Diagnostik seit 08/2016“:**

Uni-Tübingen: kein Hinweis auf autoimmune Lebererkrankung  
Humangenetik - PNPLA3: „Problemvariante“ G/G  
Sprue-Serologie: unauffällig  
Kein Hinweis auf Hämochromatose oder Morbus Wilson  
GGT 135, AP 198, GPT 70, GOT 46

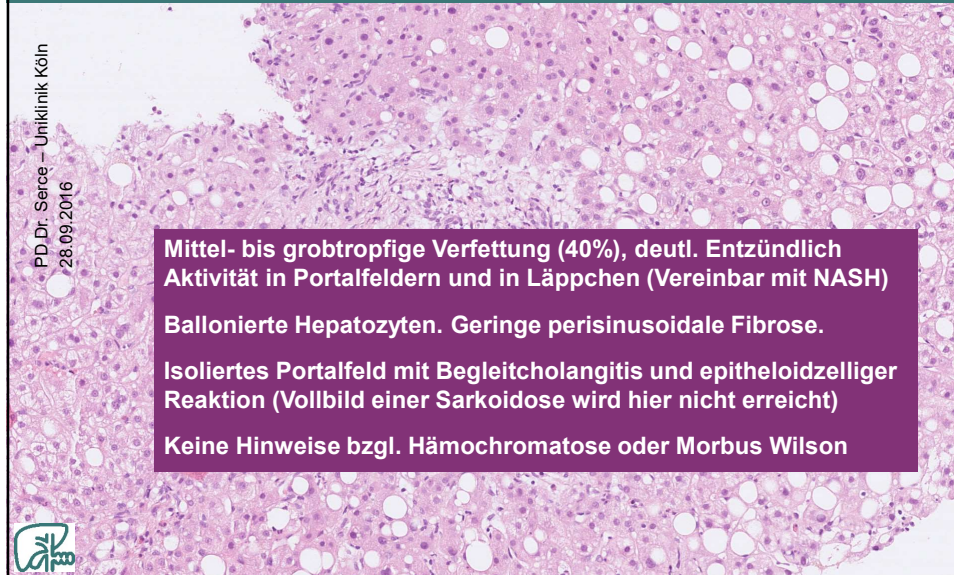
**Sono-Abdomen:**

Steatosis hepatis, sonst unauffällig  
Später auch Elastografie unauffällig



4

## PATIENTIN 1: LEBERHISTOLOGIE



5

## PATIENTIN 1: „UND WEITER ...“

### Mittlerweile:

ACE 33 U/l (Referenz 8–62 U/l)

sIL-2R bis 571 bis 661 U/ml (Referenz 223-710)

Beginn mit UDC 15mg/kgKG

Darunter: GGT 30, AP 122, GPT 40, GOT 31

### Uniklinik Düsseldorf (Rheumatologie: 01/2017)

**Primär extrapulmonale Sarkoidose** mit epitheloidzellig granulo-matöser Nephritis (akutes Nierenversagen 2004) und aktu-eller Leber- und Gelenkbeteiligung (Pigmentepitheliopathie??)

### Therapievor-schlag:

Bei patientenseitiger Ablehnung von Kortikoiden:

Weiter mit UDC, ggf. „low-dose AZT: „50mg/d“ (Cyclosporin A)



6

**PATIENT 2:****Männlich | Jahrgang 1963 | 177cm/92kg | BMI: 29,5****Vorerkrankungen:**

Diabetes mellitus 2 (diätetisch eingestellt)

GGT-Erhöhung seit 02/2017 (bis ca. 100)

Sprechstunde 06/2017: V.a. NALFD

**Medikamente:** Sitagliptin**Alkohol:** <20g Ethanol/Tag**Nikotin:** niemals

7

**PATIENT 2:****Männlich | Jahrgang 1963 | 177cm/92kg | BMI: 29,5****Wiedervorstellung 10/2020:**GGT 426, GPT 60, AP 282, GOT 33, GLDH 27,5, **CRP 4,9 mg/dl**Später steigend: GGT 506, AP 328, GPT 129, GOT 50, **CRP 10,4 mg/dl****Ergänzend:**

AP-Isoenzyme: vorwiegend erhöhte Leber-/Gallen-AP

Ferritin 258, Transferrin 262 (TF-Sättigung 15%)

ACE &lt;20, sIL-2R: 466/572 (Referenz 223-710), IgG4: normal

antiHbc/antiHCV negativ, anti-HAV/anti-HEV beide negativ

EBV-IgM/CMV-IgM: beide negativ

Sprue-Serologie negativ, Coeruloplasmin normal, A1AT normal,

TSH 1,71, PNPLA3: Normvariante C/C



8

**PATIENT 2:**

**Männlich | Jahrgang 1963 | 177cm/92kg | BMI: 29,5**

**Immunpathologisches Labor Uni-Tübingen:**

Schwierige Interpretation - AK gegen Kerne, glatte Muskulatur und Aktin hochtitrig. AIH denkbar aber IgG normal. Unspezifische AK-Stimulation denkbar bei NAFLD/NASH (zumal Histon-2B-IgA hochpositiv)



9

**PATIENT 2:**

**Männlich | Jahrgang 1963 | 177cm/92kg | BMI: 29,5**

**MRT-Abdomen, MRCP 02/2021:**

Steatosis hepatis °II, keine intra-/extrahepatische Cholestase, keine Cholezystitis, keine Gallensteine. Einige kleinere mesenteriale Lymphknoten (a.e. postentzündlich)

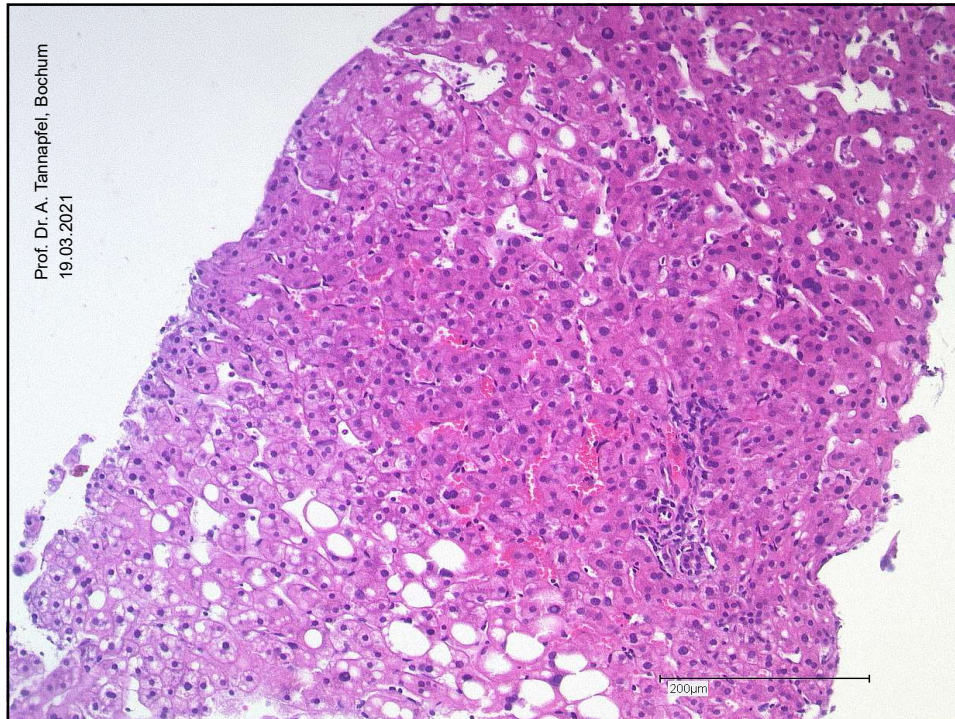
**Sono-Abdomen 01/2021:**

Steatosis hepatis °II  
Elastografie (ARFI): 7,6 kPa (F2-Fibrose)

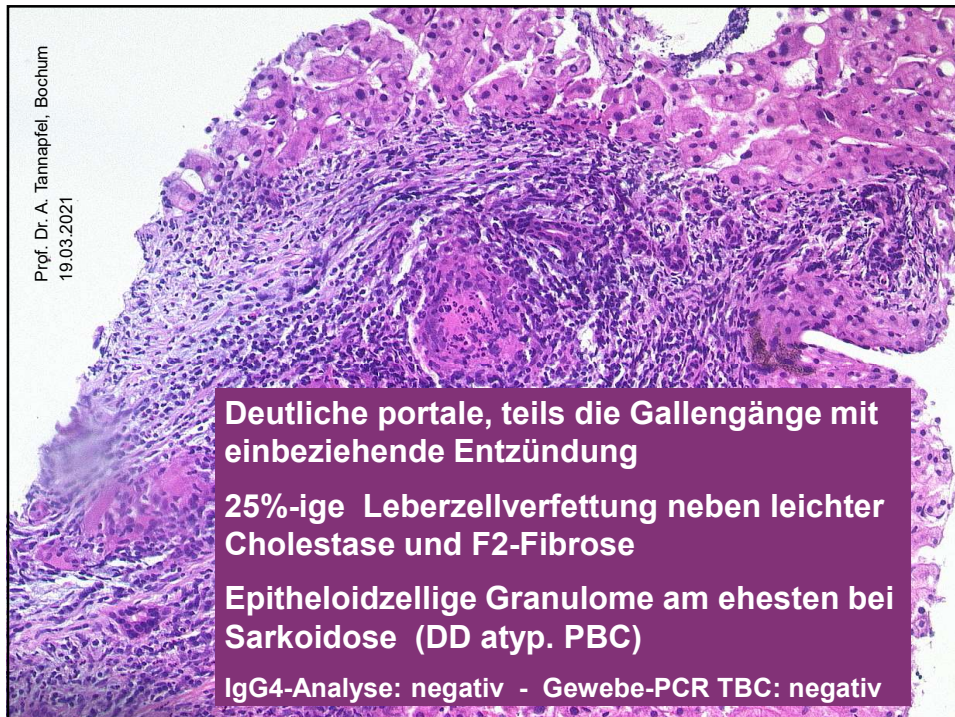


10





11



12

## SARKOIDOSE - Morbus Besnier-Boeck-Schaumann

**Granulomatöse Entzündung unklarer Ursache**  
(Umwelteinflüsse + genetische Faktoren)

**Inzidenz D/A/CH: ca. 7-10/100.000 (w>m) – Lebenszeit: 0,85%**  
(Feuerwehrmänner World-Trade-Center 11.09.2001 = 4-5x so hoch)

**Prävalenz in Deutschland etwa 46/100.000** **Morbus Crohn: 322/100.000**  
**genetische Unterschiede (z.B. Nord-Südgefälle in Europa)**

**Histologisch: epitheloidzellige, nichtverkäsende Granulome**

**Klinisches Spektrum variabel (diverse Organbefallsmuster),  
in der Diagnostik oft Ausschlussdiagnose**

**Meist führende und/oder primäre Lungenbeteiligung bzw.  
mediastinale Lymphknoten (90% der Pat.)**

**Leber- und/oder Gallenwegsbefall bei ca. 20% der Pat.**



Shu Ann Hon et al - Hepatic Sarcoidosis: Diagnostic approach and management  
Med J Malaysia Vol 76 No 6 November 2021

Prasse A: The diagnosis, differential diagnosis, and  
treatment of sarcoidosis. Dtsch Arztebl Int 2016; 113:

13

## SARKOIDOSE - Morbus Besnier-Boeck-Schaumann

**Oft systemische Entzündungsreaktion mit subfebrilen bis  
febrilen Temperaturen, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme,  
Leistungsminderung und Müdigkeit.**

**Hohe Spontanheilungsrate, der asymptomatische Nachweis  
eines Organbefalls stellt noch keine zwingende Therapie-  
indikation dar.**

**Erstlinientherapie: systemische Kortikosteroide**

**Zweit /Drittlinientherapie: MTX, AZT, Leflunamid, Anti-TNF,  
Cyclosporin-A, ...**



Shu Ann Hon et al - Hepatic Sarcoidosis: Diagnostic approach and management  
Med J Malaysia Vol 76 No 6 November 2021

Prasse A: The diagnosis, differential diagnosis, and  
treatment of sarcoidosis. Dtsch Arztebl Int 2016; 113:

14

## SARKOIDOSE – HEPATISCHE BETEILIGUNG

Rossi G, Ziol M, Roulot D, Valeyre D, Mahévas M. Hepatic Sarcoidosis: Current Concepts. Semin Respir Crit Care Med. 2020 Oct;41(5)

Online: CHEST-Foundation (Chestnet)

**Hepatische Sarkoidose:**

- meist leichtere (asympt.) Krankheitsmanifestationen
- **aber:** Zirrhose / portale Hypertension bei 10-30% d.F. (Leberfibrose in der Biopsie: 20-65%)
- nicht assoziiert mit schwerem Sarkoidoseverlauf
- häufiger bei subakuten als bei hochakuten Verläufen

**Häufig:** bei "abdominalem Phänotyp"  
**Selten:** bei führendem Befall von Lunge, Mediastinum, Auge, Haut, ZNS, Herz, Muskel

**Hepatische Sarkoidose:**

- bei 11,5-30% aller Sarkoidose-Patienten
- Autopsiestudien: in bis zu 70%
- alleiniger Leberbefall: <5% aller Erkrankungen
- häufiger bei Schwarzen als bei Kaukasiern

Brain complicat  
 Granuloma tissue in lungs  
 Enlarged liver  
 arthritis)

15

## LEBERSARKOIDOSE – ÜBERSICHT, KLINIK

**Klinik** zunächst unspezifisch, meist asymptomatische Zufallsbefunde im Labor

Bei entstehender portaler **Hypertonie** alle Ursachen denkbar:

- Leberzirrhose
- Portalvenenthrombose
- präsinusoidaler Block
- Bild wie bei Budd-Chiari

Bei **Gallengangsbeteiligung** auch chronische Cholestase mit Cholangitis (mit Juckreiz und Ikterus).  
 Präsentation kann PBC/PSC ähneln



16



## LEBERSARKOIDOSE – ÜBERSICHT, BEFUNDE

**Leberwerte** fast immer pathologisch, je nach Befallsmuster (hepatisch, cholestatisch, gemischt)

- Höhe korreliert mit Ausdehnung der Granulomatose
- kein Biomarker hat eine klare prognostische Bedeutung

**Histologie:** nichtverkäsende Granulome sind Eckpfeiler der Diagnose (bei 71 bis 100%) - die granulomatös veränderte Fläche ist sehr variabel (von 1 bis 100%).

Fibrotische Veränderungen (20-65%), hyaline Fibrose.

Entzündliche zelluläre Infiltration (40 bis 80% - eher in portalen als in den lobulären Regionen). Zudem auch vaskuläre Veränderungen.

**Wichtige Differentialdiagnosen:** atypische **PBC** und **HCV**  
Verkäsende Granulome lassen an andere Ursachen denken



Rossi G, Ziol M, Roulot D, Valeyre D, Mahévas M. Hepatic Sarcoidosis: Current Concepts. Semin Respir Crit Care Med. 2020 Oct;41(5)

17

## LEBERSARKOIDOSE – ÜBERSICHT, BEFUNDE

**Bildgebung:**

- Hepato-/Splenomegalie – Befunde der Komplikationsstadien
- unspezifische Inhomogenitäten des Leberparenchyms
- gelegentlich noduläre Leberläsionen (Sarkoidknötchen)  
(= dynamic process with a possibility of spontaneous resolution)
- Lymphknotenvergrößerungen perihepatisch
- MRT-Veränderungen bei chronischer Sarkoidose
  - keilförmige Bereiche parenchymaler Atrophien
- ERC/MRC meist unspezifisch



Rossi G, Ziol M, Roulot D, Valeyre D, Mahévas M. Hepatic Sarcoidosis: Current Concepts. Semin Respir Crit Care Med. 2020 Oct;41(5)

18

## LEBERSARKOIDOSE – ÜBERSICHT, THERAPIE

### Therapie der Lebersarkoidose:

Es existiert keine standardisierte Therapie und keine Leitlinie.

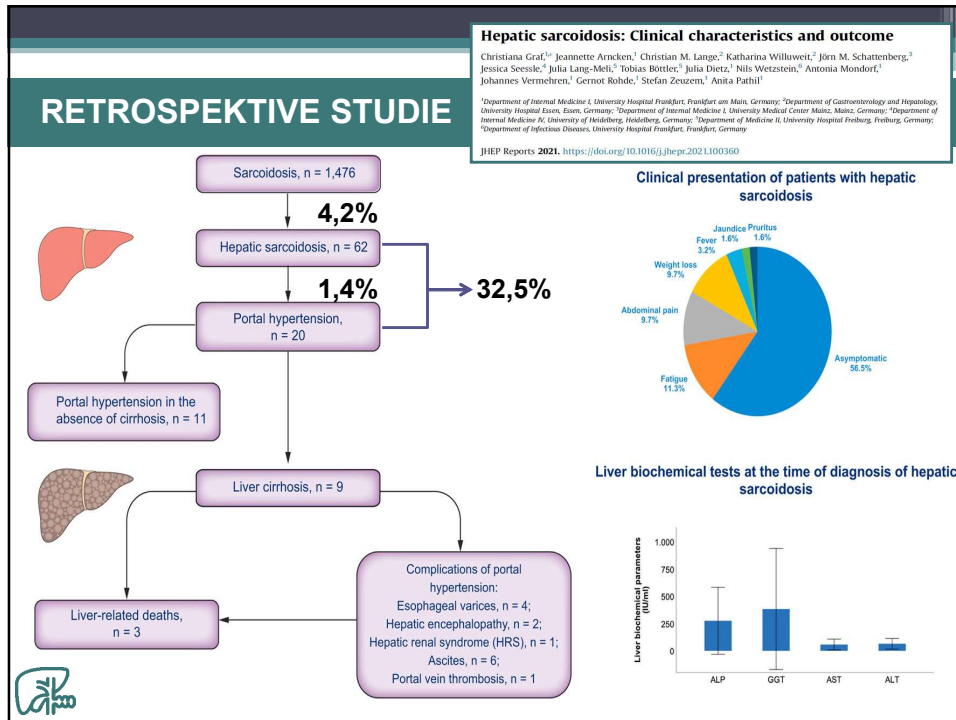
Therapieindikation ergibt sich oft primär aus extrahepatischen Implikationen – es existieren aber keine kontrollierten Studien

1. **Systemische Kortikosteroide** (Indikation meist extrahepatisch)
2. **Budesonid** (Alternative bei primär/solitär hepatischer Indikation)
3. **Ursodeoxycholsäure** (bei cholangitischen Verläufen)
4. **Refraktäre Situationen:** MTX, AZT, TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Thalidomid, Chloroquin)



Shu Ann Hon et al - Hepatic Sarcoidosis: Diagnostic approach and management Med J Malaysia Vol 76 No 6 November 2021

Rossi G, Zlot M, Roulot D, Valeyre D, Mahévas M. Hepatic Sarcoidosis: Current Concepts. Semin Respir Crit Care Med. 2020 Oct;41(5)



## PATIENTIN 1: AKTUELL

### Ohne UDC und ohne Kortikosteroide (seit >12 Monaten):

- keine hepat. Krankheitsaktivität zu vermuten (Leberwerte normal)
- keine renale Krankheitsaktivität zu vermuten
- sehr gutes Befinden aktuell (auch Augen und Gelenke)
- Literatur: „ hohe Spontanheilungsrate“ (auch hier vorliegend?!) )



21

## PATIENT 2: AKTUELL (SEIT 05/21)

### BUDESONID-Monotherapie (9mg/d) nach Prednisolon-Induktion:

- CRP fällt auf 1,5 mg/dl – GPT steigt auf bis >100
- GGT (400-500) und AP (250-330) darunter unverändert

### UDC-Monotherapie (16,3mg/kgKG):

- CRP steigt auf 10,4 g/dl - GGT von über 400 fallend auf 160  
AP von 250 fallend auf 139

### Seit 08/2021: Kombination Budesonid 9mg und UDC 1500mg am Tag:

- GPT 46, GOT 23, AP 143, GGT 111, CRP 1,8mg/dl
- war 2021 bei **Rheumatologen**: unspezifisch, keine Sarkoidose
- war 2021 bei **Pulmologen**: unspezifisch, keine Sarkoidose
- war 2021 bei **Dermatologen**: dermale Histologie – keine Sarkoidose



22

## PATIENT 2: GANZ AKTUELL (SEIT 03/22) ...

... weiterhin unter Budesonid 9mg und UDC 1500mg

**Labor:** Anstieg GPT 107, GGT 219, AP 168, CRP 8,9mg/dl

**Atemabhängige Schmerzen re. Oberbauch, Schüttelfrost**

**Sonografie-Abdomen:** Segment VIII, echoarme subkapsuläre Läsion (22mm) – DD fokale Minderverfettung bzw. fokale Hepatitis/beginnende Abszedierung – jetzt inhomogene Textur wie bei Fibrose. Geringe Splenomegalie.

**ARFI-Elastog.** **ARFI 01/2021:** 7,60 kPa (nicht 10,68 kPa) = jetzt Richtung F3-Fibrose

**MRT-Abdomen mit KM:** im re. Leberlappen dreieckige, subkapsuläre Entzündung mit Einbeziehung der Kapsel. Verplumpter li. Leberlappen und Lobus caudatus, inhomogene Steatose. Intra- /extrahepatische Gallenwege opB

**Stationäre Einweisung (Uni-Bonn):** nicht wahrgenommen vom Patienten. Schnelle Besserung aller Symptome unter Cefuroxim 2x500mg (10d)



23

Tabelle 1.6. Mögliche Ursachen von Lebergranulomen	
1. <b>Systemerkrankungen</b> Sarkoidose Kollagenosen Wegener-Granulomatose Granulomatosis infantiseptica Hypogammaglobulinämien	8. <b>Medikamente</b> Acetylsalicylsäure Allopurinol Carbamazepin Cefalexin Diazepam Halothan Hydralazin Isoniazid Methyldopa Metolazon Nitrofurantoin Oxyphenbutazon Penicillin Phenylbutazon Phenytoin Procainamid Procarbazin Sulfonamide Sulfonylurea-Derivate
2. <b>Viren</b> Lymphogranuloma venereum Influenza B Infektiöse Mononukleose Zytomegalie	9. <b>Neoplasmen</b> Morbus Hodgkin
3. <b>Bakterien</b> Mykobakteriosen Tularämie Brucellose Aktinomykose Granuloma inguinale Meliodose Listeriose Yersiniose	10. <b>Andere Ursachen</b> Destruierende intrahepatische Cholangitis Morbus Crohn Colitis ulcerosa Morbus Whipple Berylliose Erythema nodosum Leberverfettung Intestinaler Bypass Fremdkörper Hämophilie Polytoxikomanie
4. <b>Rickettsien</b> Q-Fieber	
5. <b>Spirochäten</b> Syphilis	
6. <b>Pilze</b> Candidiasis Aspergillose Histoplasmose Kokzidioidomykose Blastomykose Nocardiasis Kryptokokkose	
7. <b>Parasiten</b> Askaris Toxokara Fasciola hepatica Schistosomiasis Giardiasis Ankylostoma Amoebiasis Linguatula serrata Strongyloides stercoralis	

**WIE GEHT'S WEITER ...**

**Zu viele offene Fragen:**

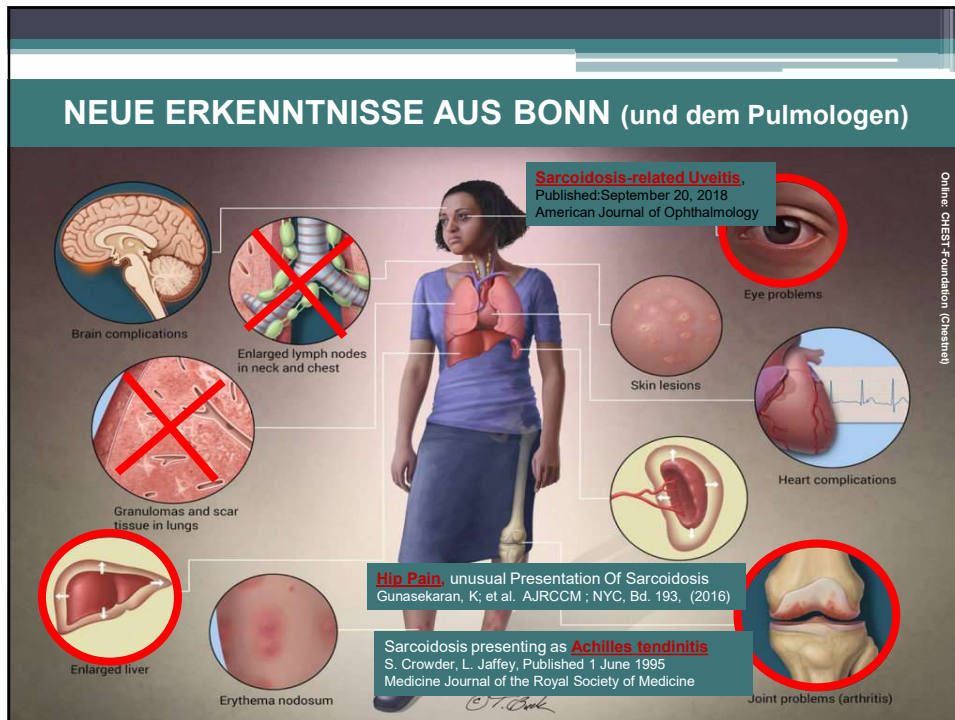
**Wirklich Sarkoidose mit solitärem Leberbefall oder doch andere Ursache(n) der Lebergranulome und der aktuellen Verschlechterung?**

**Hepatology Uniklinik-Bonn**

Am häufigsten finden sich Granulome hierzulande im Rahmen des **Morbus Boeck**, gefolgt von **Medikamentüberempfindlichkeit** (Abb. 1.39e), **destruierender intrahepatischer Cholangitis** und **Tuberkulose**. Tabelle 1.6 gibt eine Auswahl möglicher Granulomursachen in der Leber.

W. Remmelte (2012); Pathologie 3: 3 Leber - Gallenblase und extrahepatische Gallengänge

24



25

**NEUE ERKENNTNISSE AUS BONN (und Pulmologen)**

**PD Dr. med. Philipp Ludwig**  
Es sind noch nicht alle Sarkoidosen...  
momentaner Gedankenstand...  
**Sarkoidose** am wahrscheinlichsten...  
sondern **systemischer Beteiligung**...  
Typisch finde ich den Fall aber...  
weiter nachdenke. **UDC** würde...  
allerdings von Budesonid auf...  
Immunsuppression wechseln...  
angesprochen hat und CRP und Klinik aus meiner Sicht für etwas  
Systemisches sprechen. Primär würde ich dann **Azathioprin** (niedrig  
dosierte) einsetzen, aber da bin ich mir noch nicht abschließend sicher  
(vielleicht doch MTX). Wir können gerne telefonieren ...

**HAT JEMAND NOCH IDEEN ??**

**ANSONSTEN: VIELEN DANK FÜR DIE AUFMERKSAMKEIT**

Viele Grüße und vielen Dank für die Beteiligung an diesem spannenden Fall. Endgültiger Brief folgt natürlich.

26



## PSC vs. HEPATISCHE SARKOIDOSE

	PSC	Hepatic sarcoidosis
Epidemiology	Incidence: ~1 in 100 000. Men in fourth decade of life. Strong association with IBD.	Incidence of sarcoidosis: 1–40 in 100 000 with symptomatic liver involvement in 5%–30% (up to 80% have asymptomatic involvement). Women > men. 3x higher incidence in AA.
Clinical presentation	Abdominal pain, pruritus, diarrhoea, jaundice, fatigue and fever, but many patients are asymptomatic and diagnosed on incidental laboratory work.	Jaundice, nausea, vomiting, abdominal pain and hepatosplenomegaly.
Serological markers	Elevated ALP, elevated aminotransferase levels but less than three times upper limit. Bilirubin is normal in 60% of patients. Positive ANCA (84%), anticardiolipin antibodies (66%) and ANA (53%).	Elevated ALP, ALT and AST. Negative ANA, AMA and ASMA. Normal IgG, normal or elevated ACE. Normal or elevated calcium and vitamin D.
Imaging features	Multifocal intrahepatic and/or extrahepatic biliary strictures. 'Beading appearance'.	No imaging findings are sensitive or specific for diagnosis. May show diffuse heterogeneity of the hepatic parenchymal on cross-sectional imaging.
Histology	Cholangitis, periductal fibrosis, ductular reaction and ductopenia. 'Onion skin' appearance (specific but not sensitive).	Non-caseating granulomas with macrophages with surrounding inflammatory cells.
Natural history	Progresses to end-stage liver disease requiring liver transplant. At increased risk of developing cholangiocarcinoma.	3%–18% develop portal hypertension.
Treatment	No targeted medical therapy. Liver transplantation only curative treatment.	Corticosteroids normalise liver tests and reduce granulomas, but they may not prevent progression.

AA, African Americans; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AMA, Antimitochondrial antibody; ANA, Antinuclear antibody; ANCA, Antineutrophil cytoplasmic antibodies; ASMA, Anti-smooth muscle antibody; AST, aspartate aminotransferase; IBD, Inflammatory bowel disease; PSC, primary sclerosing cholangitis.

Chen Y, et al. *BMJ Case Rep* 2021;14:e243492. doi:10.1136/bcr-2021-243492

3

