



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores



HEPATITIS GRANULOMATOSA
ANALISIS DE 20 CASOS
Y
REVISION DE LA LITERATURA

L. Valdez

Tesis de Postgrado

Que para obtener la Especialidad en
GASTROENTEROLOGIA
presenta

DRA. HERLINDA VALDEZ ESCOBEDO

HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
I M S S

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN 9/8 3**

HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
ENSEÑANZA E INVESTIGACION



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I.- INTRODUCCION

La hepatitis granulomatosa es una entidad histopatológica con una gran variedad de causas. De acuerdo con lo descrito, la causa más frecuente es la infecciosa, englobando - en este capítulo como más sobresaliente a la sarcoidosis, seguida de la tuberculosis. Pero no solamente esta causa ha sido descrita, sino también la asociación a hepatopatía, neoplasias y existen además casos en los que la causa no es determinada.

Ciertamente y tal como sucedió en el presente estudio, en ninguno de los 20 casos analizados, se sospechó su presencia antes de efectuar la biopsia hepática. Sino que la identificación de granulomas, imponía un verdadero reto al clínico y el estudio no tenía metas bien definidas.

Por lo anterior, decidí analizar 20 casos de hepatitis granulomatosa en los que los patólogos añadían el apellido - "de causa no determinada" y conocer la relación de su existencia a lo reportado en la literatura. Si bien, el número de casos no es muy grande, da una idea de la experiencia de este hospital en relación a tal entidad.

El objetivo del presente trabajo, es realizar una revisión de la literatura en relación a hepatitis granulomatosa y analizar 20 casos cuyo reporte de biopsia hepática fue de hepatitis granulomatosa de causa no determinada. Es eviden-

te que a la luz de los datos clínicos y de laboratorio, así como de estudios especializados, pudo establecerse la enfermedad asociada.

II.- ANTECEDENTES

La respuesta inflamatoria de tipo "granulomatosa" continúa siendo un enigma. Conceptualmente el desarrollo de un granuloma involucra 3 fases: 1o. desarrollo de un infiltrado de mononuclear fagocítico; 2o. maduración y agregación de esas células en un granuloma maduro y 3o. la potencial maduración de esas células en un granuloma epitelióide. La importancia de activar la maduración de los mononucleares radica en que asienta la capacidad para la endocitosis y la fagocitosis en el sitio de la agresión y además, se ha mencionado su gran capacidad para destruir células neoplásicas. (1). De este modo, todos los agentes capaces de inducir maduración de los mononucleares potencialmente podrían desarrollar granulomas.

La reacción granulomatosa en el hígado es una respuesta tisular a múltiples agentes. Típicamente se le ha descrito asociada a la infección tuberculosa y el carácter histopatológico de esta lesión consiste en un cúmulo en la porción central de células mononucleares redondas que tienen gran semejanza con las células epiteliales, por lo que se han denominado epitelioides. Se ha considerado que estas células son fagocitos mononucleares que han ingerido al agente agresor, aún cuando ésto no ha sido adecuadamente determinado. Ocasionalmente pueden encontrarse células de tipo Langhans. Finalmente, alrededor de las células epitelioides y células

gigantes multinucleadas asociadas, existe un anillo formado por células plasmáticas, linfocitos y fibroblastos. (2-3).

El proceso clave en la diferenciación de una reacción inflamatoria en granulomatosa es la transformación de un monocito macrófago en una célula epitelioide; aparentemente la persistencia de la sustancia irritante en el interior del macrófago dispara esta transformación. En relación al bacilo de la tuberculosis, los lípidos de la micobacteria son un prototipo de esta sustancia persistente (4). Epstein, (5) no acepta tal sugerencia, ya que no explica la reacción granulomatosa secundaria a fenómenos inmunológicos. Por otro lado, Warren (6), enfatiza la separación entre los granulomas infecciosos y de hipersensibilidad mediados inmunológicamente y los granulomas de cuerpo extraño, de carácter puramente inflamatorio. Así, diferentes procesos patogénicos, infecciosos, inmunológicos, así como no relacionados a éstos, pueden culminar en la formación de granulomas hepáticos (Fig. No. 1).

En las reacciones de hipersensibilidad retardada, el desarrollo de granulomas ha sido implicado en relación a las linfocinas.

El hígado es un órgano primario para la formación de granulomas. Es bien conocida la riqueza en células retículo endoteliales revistiendo los sinusoides, así como su participación en la depuración de gran cantidad de sustancias: mi-

microorganismos, antígenos y complejos inmunes; además, consti
tuye un sitio de gran actividad metabólica en la detoxifica-
ción y degradación de varias sustancias químicas tanto exóge
nas como endógenas. De ahí, que no es ninguna rareza encon
trar granulomas hepáticos en trastornos con granulomatosis -
diseminada, así como situaciones en las cuales el hígado es
el único órgano afectado.

En un estudio experimental efectuado por Epstein (7), -
al inyectar a personas hipersensibles lactato de zirconio u
óxido de berilio en la piel, produjo reacciones granulomato-
sas. La evolución histológica de las lesiones no varió a lo
descrito inicialmente, pero lo importante del estudio fue -
que nunca identificó macrófagos que contuvieran el material
inyectado.

Evidentemente, el experimento anterior no es extrapola-
ble al 100%, pero da una idea clara del origen de las célu-
las epitelioides en los granulomas. Por otro lado, se desos
tró que la proliferación y diferenciación celular continúa -
por periodo prolongado de tiempo, al menos en la reacción -
granulomatosa por hipersensibilidad.

De lo anterior se desprende que el granuloma en el híga
do o en cualquier otro órgano, representa una respuesta in-
flamatoria que puede ser iniciada por una gran variedad de -
estímulos. Dicho esto, la "hepatitis granulomatosa" no es -
una enfermedad, sino un patrón de reacción patológica con -

etiología múltiple. Las causas que se han reportado en relación a esta entidad son señaladas en tabla No. 1.

La hepatitis granulomatosa de acuerdo con lo reportado por otros autores (8, 9) no es un problema común y su frecuencia en las biopsias hepáticas efectuadas en hospitales generales alcanza del 3 al 10%. En una revisión efectuada por Guckian y col (10), de 63 casos encontró como agentes causales a la tuberculosis en el 53%; sarcoidosis en el 12% y en el 20% de los casos, a pesar de estudios completos, no fue posible determinar la causa. Otros diagnósticos incluyeron algunas micosis, enfermedades infecciosas como la brucelosis, además de 3 casos con enfermedad de Hodgkin y uno con granuloma de Wegener. Por otra parte, Mir Nadjlessi y col (11), encontraron, en orden decreciente, las siguientes causas: sarcoidosis, histoplasmosis, tuberculosis, cirrosis postnecrótica, cirrosis biliar primaria y linfoma. En el 36% de los casos no se determinó la causa.

No existe predominancia por el sexo, la edad promedio de aparición es de 45 años y desde el punto de vista clínico el cuadro es muy inespecífico y es de llamar la atención que en el 70% de los casos, los pacientes reunían los criterios para considerar el padecimiento como fiebre de origen oscuro, de acuerdo con Petersdorf y Beeson (12). La exploración física en estos enfermos es prácticamente negativa, aún cuando se ha observado hepatomegalia en el 50% de los casos con

tuberculosis.

Dentro de los hallazgos de laboratorio se señalan como alteraciones más importantes: retención de bromosulfaleína, elevación de la fosfatasa alcalina y aumento leve en los valores de transaminasas. Es de hacer notar la existencia de hipoproteinemia e hipercglobulinemia. La anemia ha sido notada en el 76% de los casos. Evidentemente que de acuerdo al proceso etiológico de fondo serán encontradas anomalías en las pruebas febriles, de aglutinación, reacción serológica al treponema, así como pruebas de dermorreacción positivas a la tuberculosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y candidiasis. Se ha descrito, aunque sin explicación satisfactoria, la presencia de enfermedades asociadas tales como trastornos mieloproliferativos, hiperuricemia y el eritema nodoso.

A continuación se hará una breve revisión en relación a las entidades etiológicas más comunmente asociadas con hepatitis granulomatosa.

CAUSAS INFECCIOSAS

Tuberculosis. Mycobacterium tuberculosis variedad hominis puede causar granulomas hepáticos. De las micobacterias atípicas del grupo III, la más común es la no fotocromógena. Las del grupo I, fotocromógenas y del grupo II, escotocromógenas, raramente invaden el hígado. (13).

La tuberculosis hepática puede ser clasificada:

Tuberculosis pulmonar aguda primaria con compromiso hepático: lo cual llega a ocurrir en el 62% de los casos.

Tuberculosis miliar: en el 32-100% de los casos es posible encontrar granulomas hepáticos.

Tuberculosis: muy raro en forma aislada.

Tuberculosis pulmonar crónica con compromiso hepático: es posible encontrar granulomas hepáticos en el 50 a 100% de los casos (14).

En un estudio efectuado por Alexander y Galambos en relación a la utilidad de la biopsia hepática, en pacientes con diagnóstico de tuberculosis y sarcoidosis, se encontraron granulomas hepáticos en el 78% de los casos. (15).

Es realmente difícil cultivar el BAWR directamente del espécimen de la biopsia, a pesar de que el cuadro clínico sea compatible con compromiso pulmonar y/o extrapulmonar, tal como fue anotado por Yamaguchi y Braunstein y solo fue controlado cuando se utilizó un anticuerpo fluorescente, en el 20% de los casos. (16).

En un estudio efectuado por Korn y col (17), de 30 pacientes con tuberculosis el 80% presentaban granulomas y algunos tenían caseificación central. Otros cambios histológicos fueron: hiperplasia focal de las células de Kupffer, infiltración linfocítica de los sinusoides y cambios inespecíficos en el resto del parénquima. En solo 2 casos, mediante la tinción de Ziehl-Neelsen fue posible identificar al bacilo.

lo.

Las alteraciones en las pruebas de función hepática más importantes fueron: retención de bromosulfaleína en el 86% elevación de la fosfatasa alcalina en el 40% hiperbilirrubinemia en el 20% y perfil de proteínas anormal en el 83%. De este modo, el patrón característico está en relación a las llamadas "lesiones ocupantes de espacio". En el 67% de los casos, se ha informado la presencia de fibrosis portal, de la que no existe una explicación satisfactoria.

Patel (18), describió un caso de granulomatosis hepática primaria por Mycobacterium scrofulaceum el cual fue cultivado en el espécimen de la biopsia. La mejoría fue evidente posterior a la administración de cicloserina, rifampicina y HAIN por espacio de un año.

Por otra parte, Stewart (19) publicó otro caso de tuberculosis hepatoesplénica por Mycobacterium kansasii.

Dado lo anterior, está bien establecida la existencia de compromiso hepático en pacientes infectados por Mycobacterium, en forma primaria o secundaria, ya sea en forma aguda o crónica. De acuerdo con lo descrito, la mejoría al tratamiento específico es notable. Finalmente, la hepatitis granulomatosa en relación a Mycobacterium leprae, aún cuando ha sido descrita, es sumamente rara. (20).

BRUCELOSIS.

En 1949, Spink y col (21) describieron los hallazgos -

histológicos en las biopsias hepáticas de 11 pacientes con -
brucelosis. En todas se detectaron granulomas no caseosos.
De acuerdo con lo reportado por Williams y col (22) las com-
plicaciones hepáticas de la brucelosis son: en el cuadro agu-
do, se ha encontrado hepatitis en más del 10% de los casos y
en la forma crónica, aún cuando es raro, el absceso. Recien-
tamente, Bruguera y col (23) han descrito hepatitis granulo-
matosa no caseosa en infecciones por Brucella abortus y B. -
melitensis. Habitualmente las infecciones por brucella son -
autolimitadas y fácilmente controladas con antibióticos, sin
embargo, se ha descrito evolución de la inflamación granulo-
matosa hacia la cirrosis en ausencia de ingestión crónica de
algún agente hepatotóxico (24). Las complicaciones de supu-
ración pueden aparecer en cualquier especie de brucella, pero
ha sido señalado que las infecciones por B. suis tienden a -
hacerlo en mayor número de casos (25). Así mismo, en rela-
ción a esta última especie, la presencia de calcificaciones
hepáticas es más frecuente.

PIEBRE Q.

El organismo causal responsable de esta entidad es --
Rickettsia coxiella burnetti. Es un padecimiento agudo, in-
feccioso caracterizado por inicio súbito de fiebre, cefalea,
debilidad y neumonitis. Es habitualmente autolimitada, pero
la forma crónica puede evolucionar hacia la muerte.

En 1937, Derrick (26) describió originalmente este padec

cimiento. En 1956, Garati (27) anotó el acúmulo de células epitelioideas en pacientes con este padecimiento. Posteriormente, en 1960, Picchi (28) señaló la presencia de hepatitis granulomatosa en ausencia de compromiso pulmonar. Semejantes hallazgos han sido comunicados Bornstein y DuPont (29, - 30).

Los hallazgos histopatológicos en la fiebre Q consisten en lesiones granulomatosas difusas con una porción central, lípida, formando el clásico lipogranuloma. Están rodeados, además, por un anillo denso de fibrina.

Indudablemente que su hallazgo, aunado a la historia - clínica, fuertemente sugiere el diagnóstico, sin embargo es necesaria la corroboración serológica.

ENFERMEDADES PARASITARIAS

Los helmintos pueden dividirse en 3 clases: trematodos, nematodos y cestodos y dentro de cada grupo existen representantes que se han asociado a la presencia de granulomas hepáticos.

Dentro del grupo de los Trematodos:

Schistosoma japonicum

Schistosoma mansoni

Crece fundamentalmente en el lejano oriente y en África, respectivamente. La importancia de su ciclo vital radica en que completan su maduración y se aparean en el hígado; de este modo, el huevo contiene un organismo viviente o

miracido, el cual estimula una marcada reacción celular. - Esta reacción de hipersensibilidad mediada por células, progresivamente sufre remplazo de los linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, por fibroblastos, que constituyen capas concéntricas de colágena. Este fenómeno produce presión sobre las raíces pequeñas de la vena porta con la consiguiente hipertensión portal de tipo presinusoidal. Histológicamente el hígado contiene granulomas cerca de los espacios porta en cuyo centro se localizan los huevos. La arquitectura hepática está conservada. Tal como se señaló, existe hipertensión portal y la hemorragia de tubo digestivo alto - secundaria a la ruptura de várices esofágicas, puede ser la manifestación clínica inicial. (31, 32).

Dentro del grupo de los nemátodos, Ascaris lumbricoides, principalmente las larvas migratorias, cuando son atrapadas en el hígado, se asocian a la presencia de granulomas. Sin embargo, en el 90% de los casos, se encuentran localizados en el conducto colédoco y se asocian a síndrome icterico.

Por otra parte, los ascáridas Toxocara canis y Toxocara cati son parásitos intestinales comunes del perro y el gato respectivamente y ocasionalmente son responsables de hepatopatía en el humano. La infección es iniciada por la ingestión de huevos embrionados, los que al transformarse en larvas emigran hacia su huésped definitivo en donde no son capaces de completar su ciclo y permanecen en los tejidos corpó

rales dando lugar a una reacción granulomatosa. La toxocarriasis hepática es sumamente rara.

Otro parásito del mismo grupo, Strongyloides stercoralis, causa raramente lesión hepática y aparte de inducir la formación de granulomas pueden producir abscesos piógenos, - habitualmente asociados a septicemia por E. coli. (30).

Recientemente, Roberts y col (33) describieron un caso de un paciente con colangitis y hepatitis granulomatosa, asociada a infección por Giardia lamblia. La sintomatología cesó completamente a la administración de metronidazol y desaparecieron los granulomas hepáticos.

OTRAS.

Se ha asociado a la sífilis con la presencia de granulomas hepáticos. Se ha señalado la evolución de estas lesiones hacia la cirrosis a las complicaciones inherentes a la misma (10). Las lesiones hepáticas en la sífilis, se han asociado incluso en fase temprana y en la sífilis secundaria (34, 35).

En relación a las micosis asociadas a hepatitis granulomatosa, han sido descritas: coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, entidades sumamente raras en nuestro medio (10).

Cabe señalar, según lo descrito por Reller, la existencia de granulomas hepáticos por infección aguda por citomegalovirus (36).

Así mismo, Jones, (37) describió la existencia de hepatitis granulomatosa por Candida albicans, en 2 pacientes con leucemia aguda.

Ha sido también descrita, la presencia de hepatitis granulomatosa en un paciente con toxoplasmosis adquirida (38).

ENFERMEDADES HEPATICAS ASOCIADAS.

Es bien conocida la presencia de granulomas hepáticos - en los estadios tempranos de la cirrosis biliar primaria de acuerdo con la amplia descripción hecha por Rubin y col (39). Recientemente, Lee y col (40) han señalado el valor pronóstico favorable de los enfermos con este padecimiento cuando los granulomas son encontrados en las fases tardías de su evolución.

Por otra parte, la existencia de granulomas en los cortes histológicos de pacientes con hepatitis viral es sumamente rara.

En la revisión de 50 casos de hepatitis granulomatosa - realizada, Mir-Madjlessi (11) describe 4 pacientes con cirrosis hepática de origen alcohólico, asociada a la presencia - de granulomas no caseosos en 3 de ellos y en uno con granulomas de tipo lipofídico (lipogranulomas). En la revisión efectuada por Guckian (10), no hace referencia en alguno de sus casos a tal asociación.

NEOPLASIAS.

Es comprensible que de acuerdo a lo señalado en la an-

plia revisión de Adams (1) en relación a la respuesta granulomatosa, que la existencia de padecimientos neoplásicos malignos de un modo u otro desarrollen mecanismos activadores de los macrófagos para aumentar su capacidad para destruir a las células malignas.

De las 2 revisiones ampliamente referidas (10, 11) las enfermedades asociadas a hepatitis granulomatosa en esta categoría, han sido los linfonos. Ciertamente, según lo referido por Marshall y col (41) los granulomas no caseosos pueden estar presentes en la enfermedad de Hodgkin. De la misma manera, si son demostrables las células de Reed-Sternberg y los granulomas, se define el estadio IV de la enfermedad.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.

Este capítulo resulta sumamente interesante, por los estudios recientes que se han desarrollado. Desde luego esto no es novedoso, ya previamente se había descrito la existencia de reacción granulomatosa asociada a hipersensibilidad por fenilbutazona, sulfadimetoxina y alopurinol (42,43,44). Así mismo, se han asociado a hipersensibilidad al halotano (45) y múltiples informes de hipersensibilidad a la quinidina (46, 47, 48).

En una revisión reciente en relación a hepatitis granulomatosa, McMaster y col (49) estudiaron 95 casos en el lapso de 10 años y encontraron en el 29% la existencia de hepatitis granulomatosa secundaria a medicamentos. Estos fue-

ron: drogas antihipertensivas (metildopa, hidralazina, metahidrina y metolazona); anticonvulsivantes (fentofina); antiartrémicos (aspirina); antimicrobianos (isoniazida, cefalexina, penicilina y sulfonamidas); antiarrítmicos (procaína); antineoplásicos (procarbazina); ansiolíticos (diazepam), así como anticonceptivos orales. Típicamente los hallazgos patológicos incluyen además de la reacción granulomatosa a nivel de los espacios porta, el infiltrado tisular por eosinófilos. Corroboraron la desaparición de los granulomas con la suspensión del medicamento causante.

Jori y col (50), previamente habían descrito la asociación de hepatitis granulomatosa e hidralazina.

Levy y col (51) describió un caso de hepatitis granulomatosa asociada a carbanazepina.

Finalmente, a este respecto es importante señalar la existencia de hepatitis granulomatosa como una complicación tardía de la inmunoterapia con BCG.

Como es conocido, el bacilo de Calmette y Guérin (BCG) ha sido empleado como un agente inmunoterapéutico en el tratamiento de una variedad de neoplasias malignas. Se habían descrito efectos colaterales mínimos y fácilmente autolimitados, sin embargo, Flippin publicó un caso de granulomas hepáticos en un paciente con melanoma, que había recibido la BCG. El mecanismo patogénico a través del cual es explicable tal fenómeno podría estar en relación a una reacción de

hipersensibilidad a varios componentes antigénicos asociados con la preparación de la MCG. Esto no está adecuadamente de terminado (52, 53).

HEPATITIS GRANULOMATOSA DE CAUSA NO DETERMINADA.

De acuerdo con las citas bibliográficas (9, 10 y 11), - el porcentaje de hepatitis granulomatosa en las que a pesar de estudio exhaustivo no se determina su causa, varía del 12 al 26%.

Ciertamente, como refiere McMaster (49), el número de - hepatitis granulomatosas incluidas en este capítulo sería me nor, si se investigara profundamente en relación a la ingestión de drogas y fenómenos de hipersensibilidad.

En una revisión efectuada por Simon y Welff, de 13 pa- cientes con hepatitis granulomatosa asociada a fiebre prolon- gada de origen desconocido, en 12 pacientes nunca se pudo - identificar la causa. El tratamiento con esteroides y posteriormente con antifíbricos no tuvo resultado favorable (54).

TABLA I

CAUSAS DE HEPATITIS GRANULOMATOSA

I.- CONOCIDAS

1. SARCOIDOSIS

2. INFECCIOSAS

- a). Micobacterias
- b). Micosis
- c). Bacterias
- d). Espiroquetas
- e). Parásitos
- f). Enfermedad de Whipple
- g). Rickettsias: fiebre Q
- h). Mononucleosis infecciosa

3. ENFERMEDAD HEPATICA COEXISTENTE

- a). Hepatitis viral
- b). Cirrosis
- c). Cirrosis biliar primaria
- d). Infiltración grasa

4. HIPERSENSIBILIDAD

- a). Beriliosis
- b). Sulfonamidas
- c). Fenilbutazona
- d). Alopurinol
- e). Halotano
- f). Granulomatosis alérgica

5. NEOPLASIAS

6. ENFERMEDAD DE CROHN

II.- DESCONOCIDAS

III.- MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 20 casos de hepatitis granulomatosa de etiología no determinada y se efectuó correlación clínica a través de análisis del expediente. Todas las biopsias se efectuaron en el Hospital General del Centro Médico Nacional del INSS y los pacientes correspondían al Servicio de Gastroenterología. La forma de obtener el fragmento de tejido hepático fue variable, a través de la vía percutánea, por pori tos co sc op ia o bien durante el transoperatorio.

Es un estudio retrospectivo y las biopsias constituyen parte de las efectuadas en el lapso comprendido de enero de 1977 a junio de 1982.

Fueron 9 casos correspondientes al sexo femenino y 11 al masculino. El intervalo de edad de los pacientes fue de 20 a 60 años con un promedio de 41.3 años.

Las indicaciones para afectar la biopsia hepática se anotan en la Tabla I e incluyeron en 11 casos (55 %) el diagnóstico de fiebre en estudio 2 de los cuales, tenían los cri ter ios de Petersdorf y Beeson para considerarla de origen no determinado. En 2 casos (10%) por evidencia de síndrome icterico y en los 7 restantes (35%) por alteraciones de las pruebas de función hepática.

Los diagnósticos definitivos se establecieron en cada caso de acuerdo a los hallazgos clínicos e histológicos, apoyados en los datos de laboratorio y gabinete. En algunos -

casos, por cultivo de los microorganismos involucrados en el proceso inflamatorio generalizado. Además, en los casos de tuberculosis, en la respuesta favorable al tratamiento específico.

De los 11 casos de fiebre en estudio, los diagnósticos definitivos se exponen en la Tabla II. En 5 casos se documentó la existencia de tuberculosis y de éstos, en uno fue de tipo miliar, en uno pulmonar y en los 3 restantes extrapulmonar. En 2 casos el diagnóstico fue de brucelosis; en uno de enfermedad de Hodgking y en uno de linfoma linfocítico. En 2 casos (18%) no fue posible determinar la causa de la hepatitis granulomatosa.

En todos los casos previos, se encontró hipoalbuminemia que varió de 1.8 a 3.6 g/l con promedio de 2.92 g/l; así mismo, en todos se apreció hiperglobulinemia de tipo policlonal e inversión de la relación A/G. La fosfatasa alcalina se encontró sensiblemente elevada en todos los casos, con variaciones entre 1.5 a 12 veces el valor normal. Las elevaciones más importantes correspondieron a un caso de brucelosis, a la enfermedad de Hodgkin y al linfoma linfocítico. La vía de abordaje para la obtención del tejido fue en 3 casos percutánea y en 8 por peritoneoscopia. De esta última, se había reportado el estudio como normal en 7 casos y en uno con caracteres macroscópicos de esteatosis hepática. En

7 casos se efectuó hepatograma y se demostró la existencia de hepatoesplenomegalia.

De los 2 casos con síndrome icterico, en uno el diagnóstico definitivo fue de cirrosis biliar primaria y al tiempo de la primera biopsia (incluida en este estudio), se encontraba en fase I-II. Tenía franco patrón obstructivo en las pruebas funcionales hepáticas. Esta paciente finalmente falleció al cabo de 5 años, en manifestaciones de encefalopatía hepática. El otro caso, fue catalogado como colestasis intrahepática. Tenía marcadores positivos de la hepatitis B, el AgsHB y el AcCHB. El cuadro histológico mostró cambios compatibles con hepatitis. Además, el VDRL y el FTA fueron también positivos.

Dos pacientes presentaron dolor abdominal de corta evolución y localizado al hipocondrio derecho. Fueron sometidos a colecistectomía y con el antecedente de elevación de las cifras de fosfatasa alcalina a 3 y 4 veces el valor normal, se tomó biopsia hepática en caña. De acuerdo a la descripción, los caracteres macroscópicos del hígado, fueron normales.

En 5 enfermos, la indicación de la biopsia hepática fue por alteración de las pruebas de función hepática; un caso correspondió a hepatitis alcohólica, 3 a cirrosis y uno a fibrosis intersticial y centrolobulillar.

De los 5 enfermos en quienes se hizo el diagnóstico de

tuberculosis ya sea de tipo miliar, extrapulmonar o pulmonar, en ninguno se identificó el BAAR en el espécimen de la biopsia mediante tinciones especiales. Así mismo, en ninguno se efectuó cultivo del tejido para BAAR. En 2 enfermos se identificó el bacilo en la expectoración y en uno en la orina.

Desde el punto de vista clínico de los 5 pacientes con tuberculosis, 3, tenían hepatomegalia y solo un esplenomegalia. Todos los pacientes cursaban con hipoalbuminemia e hiperglobulinemia policlonal. La elevación en las cifras de la fosfatasa alcalina varió de 1.2 a 3.5 del valor normal, con promedio de 2.5 veces. Los 5 tuvieron acelerada la velocidad de sedimentación globular y uno presentaba anemia hipocrómica. El paciente con tuberculosis miliar falleció y no logró cultivarse el BAAR en la expectoración. No se determinó la subespecie de Mycobacterium. La respuesta al tratamiento antifímico fue favorable en 4 enfermos. Cedió el síndrome febril y la fosfatasa alcalina cayó a límites cercanos a la normalidad.

De los 2 pacientes con diagnóstico definitivo de brucelosis, en uno los títulos del antígeno fueron progresivamente altos hasta alcanzar 1:3200 y en el otro, el hemocultivo demostró la presencia de Brucella melitensis. Los 2 tenían fiebre de más de un mes de evolución. El patrón de electroforesis de proteínas fue semejante al observado en la tuber-

culosis y solo en un caso las cifras de fosfatasa alcalina alcanzaron 12 veces el valor normal. Ambos cursaron con anemia hipocrómica y acelerada la velocidad de sedimentación globular. La respuesta al tratamiento a base de tetraciclina y estreptomicina fue favorable. El síndrome febril desapareció y la fosfatasa alcalina alcanzó niveles normales.

Los casos de enfermedad de Hodgkin en estadio IV y a linfoma linfocítico cursaban con hepatoesplenomegalia tanto clínica como gammagráficamente y desde el punto de vista bioquímico mostraban solo elevación de las cifras de fosfatasa alcalina 6 a 8 veces el valor normal. El paciente con enfermedad de Hodgkin tenía anemia hipocrómica y leucopenia; así mismo, fueron identificadas las células de Reed-Sternberg en el aspirado de la médula ósea. La respuesta al tratamiento con quimioterapia fue favorable. Del paciente con linfoma linfocítico, no fue posible continuar su evolución. En ambos, la peritoneoscopia había reportado el estudio normal.

En 7 casos, las pruebas de función hepática mostraban evidencia de daño crónico, con hipocolesterolemia, hipalbuminemia e inversión de la relación A/g. En 4, la fosfatasa alcalina mostró valores de 1,4 a 3,8 veces el valor normal y correspondieron a los casos con hepatopatía por alcohol. En uno de ellos (caso No. 15), el paciente fue sometido a hemicolectomía derecha por hemorragia a través de la arteria ileo-ceco-apendicículo-cólica ante la sospecha de lesión angio

displásica y en los cortes histológicos definitivos se logró identificar inclusión de citomegalovirus en el endotelio de los vasos a nivel de las úlceras de colon ascendente. Se reportó así mismo, colitis isquémica aguda y crónica ulcerada. En los granulomas del hígado no se apreciaron los cuerpos de inclusión.

En 4 casos, no logró identificarse la causa de la hepatitis granulomatosa, lo cual corresponde a un 20%. De éstos, 2 enfermos continuaban con fiebre prolongada de causa indeterminada y los otros 2 correspondieron a los intervenidos quirúrgicamente con toma de biopsia hepática en cuña.

Finalmente y, de acuerdo con la clasificación anotada previamente en relación a las causas de la hepatitis granulomatosa, en este estudio tenemos los diagnósticos que se anotan en la Tabla III.

Se aprecia que en 7 casos (35%) los granulomas eran de etiología infecciosa; en 7 casos (35%) estaban asociados con enfermedad hepática de fondo; en 2 casos (10%) con linfonas y en 4 casos (20%) no fue posible determinar su causa.

IV.- DISCUSION

De acuerdo con los estudios de revisión efectuados previamente, según lo referido por Guckian y Mir-Madjlessi, es evidente la gran variedad de causas en relación a la hepatitis granulomatosa. Ciertamente, como ya ha sido descrito, esta entidad constituye un proceso patológico que en la gran mayoría de los casos no se tiene sospecha clínica.

Es de llamar la atención, y esto ya ha sido referido, la forma de presentación clínica, como en el presente estudio, en el 55% de los casos se hizo evidente como síndrome febril y en el 18% llenaba los criterios para considerarla como de origen indeterminado. Tal como lo señalaron Simon y Wolff (54), de 200 enfermos con fiebre de origen oscuro, 13, 6.5% tenían hepatitis granulomatosa y en 12 de ellos nunca pudo definirse la causa. En estos enfermos, la etiología infecciosa alcanzó el 63.6% y correspondieron a tuberculosis y brucelosis. El 18.1% fue tanto para la etiología neoplásica, representada por linfoma y para las de causa indeterminada. En los enfermos con esta presentación, los datos de laboratorio más constantes fueron la elevación de las cifras de fosfatasa alcalina, así como la hiperglobulinemia de tipo policlonal. El apoyo en los exámenes de gabinete no es consistente, si acaso, solo el hepatograma. De ahí la importancia de efectuar una historia clínica muy cuidadosa, efectuar pruebas de función hepática completas y, si la indi

cación existe, efectuar biopsia hepática y cultivo de la misma, como lo señaló Rubin (8). Realizar desde luego, si existe hepatitis granulomatosa, tinciones especiales para BAAR y hongos (16).

Se hace énfasis que en los casos de tuberculosis, no fue posible identificar el bacilo en los cortes de tejido, a pesar de haberse encontrado en 2 de ellos en la expectoración y en uno en la orina. Solo en un caso de tuberculosis miliar, fue posible identificar en los cortes definitivos de autopsia la presencia de necrosis caseosa.

En los 2 casos de brucelosis, el diagnóstico no dejó lugar a dudas y los hallazgos histopatológicos fueron exclusivamente de hepatitis granulomatosa, sin evidencia de otras alteraciones, tales como abscesos, según lo descrito (21). La evolución fue satisfactoria con el tratamiento específico, desapareciendo el síndrome febril. Hubiera resultado muy interesante haber efectuado nueva biopsia hepática, para corroborar la desaparición de los mismos.

En relación a la hepatitis granulomatosa asociada a enfermedad hepática coexistente, ciertamente y tal como lo describe Madjlessi (11), en nuestro estudio en el 35% de los casos no se encontró ninguna otra etiología, por lo que es factible que su presencia sea explicada por el problema hepático de fondo. En verdad, hasta nuestro alcance no podemos determinar si tienen un común denominador, o son independien-

tes. No existe explicación satisfactoria al respecto. Salvo, en el caso de cirrosis biliar primaria, en donde existe una relación directa entre su aparición y los fenómenos de autoinmunidad que aparecen en esta entidad. Este caso fue seguido en su evolución y la paciente falleció con manifestaciones de encefalopatía hepática. En la literatura no se encontró asociación entre las lesiones por alcohol, no en estado de cirrosis, sino en forma de hepatitis y las descritas como lesiones tempranas, como son la fibrosis intersticial y centrolobulillar, en el presente estudio, tuvimos 2 casos.

En el 10% de los casos, la hepatitis granulomatosa se encontró asociada a linfomas: un caso de enfermedad de Hodgkin y uno de linfoma linfocítico. Ambos se presentaron como fiebre en estudio y en el primer caso fue factible determinar el estadio al identificarse las células de Reed-Sternberg en el aspirado de médula ósea.

En 4 casos, 20% y de acuerdo a lo referido (10, 11), no fue posible determinar su etiología, 2 casos continuaron con fiebre que desde luego llenaba los criterios de Petersdorf y Beeson para considerarla como de origen obscuro y los otros 2 casos correspondieron a 2 pacientes a quienes se tomó biopsia en cuña transoperatoria durante una colecistectomía y cuya única alteración en las PTH consistía en elevación de la fosfatasa alcalina.

No se investigó en relación a la ingestión de medicamen

tos y de acuerdo con lo referido por McMaster (49), encontró en 95 casos de hepatitis granulomatosa, que 28 de ellos (29%) correspondían a hipersensibilidad por drogas, que ya han sido anotadas.

De todo lo anterior se desprende, la importancia de protocolizar el estudio del paciente con hepatitis granulomatosa y de tener en mente las causas más frecuentes para que, - de acuerdo con la historia clínica, el estudio sea encausado adecuadamente. Es importante resaltar lo referente a la hipersensibilidad a medicamentos, que ciertamente podrían explicar por lo menos las alteraciones granulomatosas en los enfermos que no tienen una causa evidente.

V.- CONCLUSIONES

1. La hepatitis granulomatosa constituye una entidad patológica con una gran variedad de causas.
2. En el presente estudio, el 35% estuvo asociada a enfermedades infecciosas, siendo las más frecuentes la tuberculosis y la brucelosis.
3. Es importante recalcar la asociación de hepatitis granulomatosa a enfermedad hepática de fondo. En este estudio tal asociación fue encontrada en el 35%.
4. La asociación de hepatitis granulomatosa a neoplasias, fue evidente en el 10% de nuestros casos y fundamentalmente a linfomas.
5. No fue posible determinar la causa de la hepatitis granulomatosa en el 20% de los casos.
6. Es interesante señalar que en el 55% de nuestros casos, la manifestación predominante fue al síndrome febril.
7. Es evidente la importancia del estudio histológico y el cultivo de la biopsia hepática en los enfermos con síndrome febril de larga evolución.
8. Se sugiere el estudio mediante protocolo de estos enfermos.

TABLA IINDICACIONES DE BIOPSIA HEPATICA

	<u>No. Casos</u>
PIEBRE EN ESTUDIO	11
ICTERICIA	2
ALTERACIONES EN PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS	
Por alcohol	5
desconocida	2
TOTAL	20

TABLA IIPIEBRE EN ESTUDIO

DIAGNOSTICO	No. CASOS
-------------	-----------

TUBERCULOSIS	
Miliar	1
Pulmonar	1
Estrapulmonar	3
BRUCELOSIS	2
ENFERMEDAD DE HODGKIN	1
LINFOMA LINFOCITICO	1
INDETERMINADO	2
TOTAL	11

TABLA III
 HEPATITIS GRANULOMATOSA
 REVISION DE 20 CASOS

CAUSA	No. CASOS
<u>INSPECCIOSA</u>	
Tuberculosis	5
Brucelosis	2
<u>ENFERMEDAD HEPATICA COEXISTENTE</u>	
Hepatitis por virus B	1
Cirrosis hepática	3
Hepatitis alcohólica	1
Fibrosis intersticial y centrolobulillar	1
Cirrosis biliar primaria	1
<u>NEOPLASIAS</u>	
Enfermedad de Hodgkin	1
Linfoma linfocítico	1
<u>NO DETERMINADA</u>	<u>4</u>
TOTAL	20



FIG. 1 LESION GRANULOMATOSA EN EL PARENQUIMA HEPÁTICO



FIG. 2 LESION GRANULOMATOSA CON NECROSIS CASOSA

BIBLIOGRAFIA

1. Adams, D. The Granulomatous Inflammatory Response: A -
 Review. Am. J. Path. 1976, 84:164.
2. Robbins, S.L. Enfermedades Infecciosas. Editado por S.
 Robbins: Tratado de Patología. 3a. Edición. Boston. -
 Edición Interamericana, 1968. pp 302-314.
3. Edmondson H. and Schiff L.- Needle Biopsy of the liver.
 Edited by Leon Schiff: Diseases of the Liver. Ed. 4a. -
 Philadelphia, J.B. Lippincott, 1975, pp 247-271.
4. Fauci A. S. and Wolff S.M.- Granulomatous Hepatitis. -
 Edited by H. Popper and F. Schaffner: Progress in Liver
 Diseases. Ed. 4a. New York. Grune & Stratton 1976, pp -
 609-621.
5. Epstein W.L.: Granulomatous Hypersensitivity. Prog. -
 Allergy 1967, 11: 36.
6. Warren, K.S. Granulomatous Inflammation. Edited by I. -
 Lapow and W. Ward: Inflammation: Mechanisms and Control.
 New York. Academic Press, 1972, pp 203-222.
7. Epstein W.L. and Krasnobrod H.: The origin of epithe-
 lioid cells in experimental granulomas of man.
 Lab. Invest. 1968, 18: 190.
8. Rubin E.: Interpretation of the liver biopsy. Diagnostic
 criteria. Gastroenterology 1963, 45: 400.
9. Wagoner G., Anton A. et al.: Needle biopsy of the liver.
 VII. Experiencias with granulomas. Gastroenterology --

- 1953, 25:487.
10. Gackian J. C. and Perry J.E.: Granulomatous Hepatitis. An analysis of 63 cases and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1966, 65: 1081.
 11. Mir-Madjlessi S.H., Farmer R. and Hawk W.: Granuloma--
tous Hepatitis. A review of 50 cases. *Am. J. Gastroenterol.* 1973, 60: 122.
 12. Petersdorf R.G. and Beeson P.B.: Fever of Unexplained origin: report of 100 cases. *Medicine* 1961, 40: 1.
 13. Mc Cusker J.J. and Green R.A.: Generalized non tubercu-
lous mycobacteriosis. Report of two cases. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1962, 86: 405.
 14. Klatskin G.- Hepatitis associated with Systemic Infec-
tions. Edited by L. Schiff: *Diseases of the Liver*. Ed.
4a. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1975, pp 711-754.
 15. Alexander J. and Galambos J.T. Granulomatous Hepatitis. The Usefulness of liver biopsy in the diagnosis of -
Tuberculosis and Sarcoidosis. *Am. J. Gastroenterol.* -
1973, 59: 23.
 16. Yamaguchi S.T. and Braunstein H.: Fluorescent stain for
tubercle bacilli in histologic sections. II. Diagnostic
efficiency in granulomatous lesions of the liver.
Amer. J. Clin. Path. 1965, 43: 184.
 17. Korn R.J., Mellow W.F., Heller P. et al.: Hepatic invol

vesent in extrapulmonary tuberculosis - histologic and functional characteristics.

Am. J. Med. 1989, 27: 60.

18. Patel K.M.: Granulomatous Hepatitis due to *Mycobacterium scrofulaceum*. Report of a case.
Gastroenterology 1981, 81: 156.
19. Stewart C. and Jackson L.: Spleno-hepatic tuberculosis due to *Mycobacterium kansasii*.
Med. J. Aust. 1976, 2: 99.
20. Pardo-Castello V. and Tiant F.R.: Leprosy - The correlation of its chemical, pathologic, immunologic, and bacteriologic aspects.
Jama 1943, 121: 1264.
21. Spink W., Hoffbauer P., Walker W.W., et al: Histopathology of the liver in human Brucellosis.
J. Lab. Clin. Med. 1949, 34: 40.
22. Williams R.K. and Crossely K.: Acute and Chronic Hepatic involvement of Brucellosis.
Gastroenterology 1982, 83: 455.
23. Bruguera M., Cervantes P.: Hepatic Granulomas in Brucellosis.
Ann. Intern. Med. 1980, 92: 571.
24. Mc Calluogh N.B., Eisele C.W.: *Brucella* Hepatitis leading to Cirrhosis of the Liver.

- Arch. Intern. Med. 1951, 88: 793.
25. Braude A.I.: Studies in the pathology and pathogenesis of experimental Brucellosis. I. A comparison of the pathogenicity of *Brucella abortus*, *Brucella mellitensis*, and *Brucella suis* for guinea pigs.
J. Infect. Dis. 1951, 89: 76.
26. Derrick E.H. Q Fever. A new fever entity: clinical features, diagnosis, and laboratory investigation.
Med. J. Aust. 1937, 2: 281.
27. Gerstl B., Movitt E. R. and Skahan J.R. Liver function and morphology in Q Fever.
Gastroenterology 1956, 30: 813.
28. Picchi J., Nelson A. R., Waller E.E. et al.: Q fever - associated with granulomatous hepatitis
Ann. Intern. Med. 1960, 53: 1065.
29. Bernstein M., Edmondson H.A. Harbour B.H. et al.: The liver lesion in Q fever, clinical and pathological feature.
Arch. Intern. Med. 1965, 116: 491.
30. DuPont H.C., Hornick R.B., Levin H.S. et al: Q Fever - Hepatitis.
Ann. Intern. Med. 1971, 74: 198.
31. Mardsen P.D.: Parasitic Diseases of the liver. Edited by L. Schiff: Diseases of the Liver, Ed. 4a. Philadel--

- phia, J. B. Lippincott, 1975, pp 1078 - 1088.
32. Hamilton P. K., Hutchinson H.J. et al.: The pathology -
and pathogenesis of the hepatosplenic disease associated
with Schistosomiasis.
Am. J. Clin. Path. 1959, 32: 18.
33. Roberts-Thomson I.C., Anders F. and Bhathal P.S.: Granu-
lomatous Hepatitis associated with giardiasis.
Gastroenterology 1982, 83: 480.
34. Baker A., Kaplan M., Wolfe H., et al.: Liver disease -
associated with early syphilis.
N. Eng. J. Med. 1971, 284: 1422.
35. Lee R.V., Thornton G., Conn H.: Liver disease associated
with secondary syphilis.
N. Eng. J. Med. 1971, 284: 1423.
36. Reller B.: Granulomatous Hepatitis associated with - -
Acute Cytomegalovirus Infection.
Lancet 1973, 1: 20.
37. Jones J.: Granulomatous Hepatitis due to Candida albicans
in patients with Acute Leukemia.
Ann. Intern. Med. 1981, 94: 475.
38. Weitberg A., Alper J., Diamond I., and Fligiel Z.: - -
Acute Granulomatous Hepatitis in the course of acquired
Toxoplasmosis.
N. Eng. J. Med. 1979, 300: 1093.

39. Rubin E., Schaffner F., Popper H.: Primary Biliary - -
Cirrhosis Chronic Nonsuppurative destructive Cholangitis
Am. J. Pathol. 1965, 46: 387.
40. Lee R.G., Epstein O., Jauregui H. et al.: Granulomas in
Primary Biliary Cirrhosis: A prognostic Feature.
Gastroenterology 1981, 81: 983.
41. Marshall E.K., Donaldson S.S. and Dofman F. R.: Isolated
granulomas in Hodgking's Disease.
N. Eng. J. Med. 1970, 283: 859.
42. Goldstein G.: Sarcoid reaction associated with Phenylbu-
tazone hypersensitivity.
Ann. Intern. Med. 1963, 59: 97.
43. Esperitu C.R., Kim T.S., Levine R.A.: Granulomatous - -
hepatitis associated with sulfadimethoxine hypersensiti
vity.
JAMA 1967, 202: 985.
44. Simons F., Feldman B., and Gerety D.: Granulomatous -
Hepatitis in a patient receiving Allopurinol.
Gastroenterology 1972, 62: 101.
45. Dordal E., Glasgow S. Orlando R. et al.: Fatal Halothane
Hepatitis with transient Granulomas.
N. Eng. J. Med. 1970, 283: 357.
46. Bramlet P., Posalaky Z., and Olson R.: Granulomatous -
Hepatitis as a manifestation of quinidine hypersensiti-

vity.

Arch. Intern. Med. 1980, 140: 395.

47. Goltner D., Chajek T., Rubinger D. et al.: Quinidine - hypersensitivity and liver involvement. A survey of 32 patients.
Gastroenterology 1976, 70: 650.
48. Chajek T., Lehrer B., Goltner D. et al: Quinidine-induced Granulomatous Hepatitis.
Ann. Intern. Med. 1975, 82: 282.
49. McMaster K., and Hennigar G.: Drug-Induced Granulomatous Hepatitis.
Lab. Invest. 1981, 44: 61.
50. Jori G.P., Peschle C.: Hidralazine disease associated - with transient granulomas in the liver.
Gastroenterology 1973, 64: 1163.
51. Levy M.: Granulomatous Hepatitis Secondary to carbanazepine.
Ann. Intern. Med. 1981, 95: 64.
52. Flippin T., Mukherji B., and Dagal Y.: Granulomatous - Hepatitis as a late complication of BCG Immunotherapy.
Cancer 1980, 46: 1759.
53. Augst C.W., Sokal J. E., Jagger B.V.: Complications of BCG vaccination in neoplastic disease.
Ann. Intern. Med. 1975, 82: 666.

54. Sison H. and Wolff S.: Granulomatous hepatitis and - -
prolonged Fever of unknown origin: A study of 13 pa-
tients.
Medicine 1973, 52: 1.