

11227

2e/ 20.



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Hospital General del Centro Médico Nacional

Instituto Mexicano del Seguro Social

"GRANULOMAS HEPATICOS"

T E S I S

Que para obtener el título de:

MEDICO INTERNISTA

Presenta la Doctora:

María Guadalupe Fabián San Miguel

Director de Tesis: DR. ALBERTO LIFSHITZ QUINZBERG



México, D. F., Marzo de 1985

FALLA DE ORIGEN



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 N D I C E

- RESUMEN ESPAÑOL -----	1
- RESUMEN INGLÉS -----	2
- INTRODUCCION -----	3
- MATERIAL Y METODO -----	4
- RESULTADOS -----	6
- DISCUSION -----	12
- BIBLIOGRAFIA -----	21

- - -

GRANULOMAS HEPATICOS

Resumen

Se identificaron granulomas hepáticos en 334 de 10,606 necropsias efectuadas en 17 años (3.15%) y en 153 de aproximadamente 4,000 biopsias hepáticas realizadas en 20 años. El estudio de los otros órganos en la autopsia permitió hacer el diagnóstico de tuberculosis en una proporción que es el doble de lo que se encontró en los casos identificados por biopsia de hígado (73% vs 36%). A diferencia de estudios realizados en otros países, la sarcoidosis fue excepcional. Un análisis de los datos clínicos de 53 casos identificados por biopsia hepática como granulomas del hígado reveló que no existen diferencias importantes entre las distintas causas de los granulomas; todos se manifestaron principalmente por fiebre crónica, ataque al estado general, hepatomegalia y muy pocas manifestaciones de insuficiencia hepática. Los datos de laboratorio más constantes fueron hiperbilirrubinemia leve y elevación en suero de la fosfatasa alcalina y de la transaminasa oxalacética. En 20 de los 53 casos se pudo atribuir la lesión hepática a tuberculosis y en 8 a fármacos. Seis casos se catalogaron como idiopáticos; estos casos no fueron muy diferentes clínicamente de aquellos en los que fue posible identificar la causa.

HEPATIC GRANULOMATA

Abstract

Hepatic granulomata were identified in 334 out of 10,606 necropsies made in a seventeen years period (3.15%) and in 153 out of about 4,000 liver biopsies made in twenty years. The broad organ examination that necropsy implies made it possible to diagnose tuberculosis in about the double in autopsy than in biopsy material (73% vs 36%). In contrast with studies made in other countries sarcoidosis was found only exceptionally. In other part of the study an analysis of 53 cases diagnosed by means of liver biopsy as hepatic granulomata -- showed that there were no important differences in clinical findings between the different causes of granulomata; all of them originated mainly chronic fever, malaise, hepatomegaly and very few data of liver failure. More common laboratory findings included slight hyperbilirrubinemia, and high levels of serum alkaline phosphatase and of glutamic-oxalacetic transaminase. In twenty of the 53 cases hepatic granulomata could be attributed to tuberculosis and in eight to drugs. Six cases were classified as idiopathic since all studies made to assign them a cause were negative.

El granuloma es una variedad de inflamación crónica focal, caracterizada por infiltración de histiocitos o células epitelioideas, con células gigantes o sin éstas (1,2). En vista de que el granuloma es una lesión inespecífica, el diagnóstico etiológico sólo se puede establecer, de manera inequívoca, cuando se demuestra el agente causal y en un gran número de casos esto no es factible por medio del examen histológico.

Los granulomas se observan en 3 a 10 por ciento de las -- biopsias hepáticas que se realizan en un hospital general -- (3,4) para investigar la causa de fiebre de evolución prolongada (5), o de síntomas y anormalidades de laboratorio que sugieren enfermedad del hígado. Como este órgano puede estar afectado por numerosas enfermedades que ocasionan inflamación granulomatosa (6,7), el clínico deberá indagar en forma sistemática las causas más comunes de esta alteración en su medio de trabajo, cuando en la biopsia no existan hallazgos específicos; deberá tomarse en cuenta además la llamada "hepatitis granulomatosa idiopática" que, en opinión de algunos autores (8,9), puede constituir una entidad nosológica definida.

Los objetivos de este estudio son conocer las causas más comunes de la hepatitis granulomatosa en nuestro medio; investigar la presencia de datos clínicos o histológicos que puedan

orientar al diagnóstico etiológico cuando el examen microscópico no demuestre el agente causal, y señalar la conducta del clínico en presencia de estos casos.

MATERIAL Y METODO:

El estudio se dividió en dos partes. En la primera se revisaron los protocolos de las necropsias realizadas de 1963 a 1980 y los informes de las biopsias y piezas quirúrgicas estudiadas de 1963 a febrero de 1984, en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General, Centro Médico Nacional, IMSS. Se seleccionaron todos los casos con granulomas hepáticos, de los que se obtuvo información sobre la edad y el sexo de los pacientes y el diagnóstico elaborado.

En la segunda parte, de los casos diagnosticados por biopsia hepática se revisaron 53 expedientes clínicos. La selección de estos casos dependió de la disponibilidad de expedientes con información útil. De ellos se investigaron el tiempo de evolución del padecimiento que motivó la biopsia hepática, los síntomas predominantes, las alteraciones encontradas en la exploración física, las anomalías de laboratorio relevantes, la terapéutica empleada y la respuesta a ésta. En los 53 casos el diagnóstico etiológico se estableció de acuerdo con los siguientes criterios: a) tuberculosis, cuando se demostraron bacilos ácido alcohol-resistentes en la

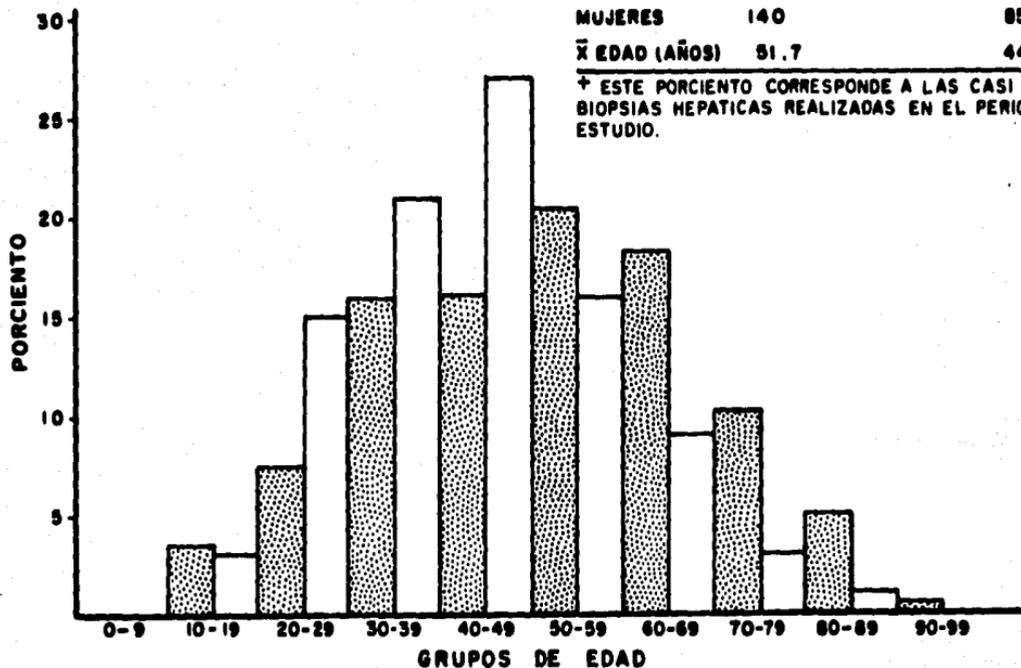
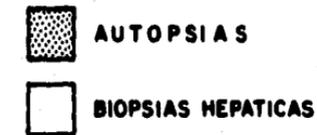
biopsia del hígado o en alguna secreción, o si la inflamación granulomatosa se acompañó de necrosis caseosa, o si hubo lesiones pulmonares sugestivas de tuberculosis pulmonar en el estudio radiológico, o si se presentó mejoría con tuberculostáticos; b) tifoidea, si se aisló Salmonella typhi en sangre o médula ósea o si hubo un cuadro clínico compatible, asociado a títulos de la reacción de Widal que ascendieran progresivamente con diferencias mayores de una dilución y con títulos superiores a 1:160, aunados a la respuesta al tratamiento convencional; c) brucelosis, cuando se identificó la bacteria en sangre o médula ósea, o cuando la reacción de Huddleson mostró un comportamiento similar al mencionado en el inciso anterior y hubo mejoría con el tratamiento; d) cirrosis biliar primaria, en pacientes con colestasis crónica asociados a la permeabilidad de las vías biliares extrahepáticas y alteraciones histológicas características; e) otros diagnósticos nosológicos se establecieron con los criterios convencionales.

Puesto que este análisis es retrospectivo, el diagnóstico de granulomas hepáticos por drogas se consideró exclusivamente como probable; se atribuyó la enfermedad a algún fármaco cuando su administración precedió, en corto tiempo, al inicio de los síntomas y si el fármaco en cuestión correspondía a alguno de los que se han informado en la literatura como --

causantes de esta variedad de lesión inflamatoria hepática -- (7). En virtud de que hipotéticamente cualquier medicamento puede originar una reacción de este tipo (10) se incluyeron también algunos casos en los que se descartaron otras causas y pareció existir, a juicio de los autores, una relación entre el uso del medicamento y la aparición del cuadro clínico, aún cuando no existieran informes previos relacionados con ese fármaco. Finalmente, en algunos casos no fué posible demostrar la etiología, a pesar de haberse realizado un estudio clínico y de laboratorio completos y se calificaron como idiotpáticos.

RESULTADOS:

En el cuadro 1 aparecen los datos de edad, sexo y número total de casos con granulomas hepáticos en el material de estudio y en el cuadro 2 los diagnósticos establecidos en el estudio histológico. Destaca que en casi las tres cuartas partes del total de los casos de autopsia se hizo el diagnóstico de tuberculosis y que en 22% de los casos de necropsia no fué posible identificar el agente causa. De 147,949 especímenes quirúrgicos estudiados en los 21 años, aproximadamente 4,000 correspondieron a biopsias hepáticas y en éstos se encontraron 153 casos con granulomas. A diferencia de lo que se observó en el material de autopsia, en cerca de la mitad de los



GRANULOMAS HEPATICOS. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

DATO	AUTOPSIAS (n = 10 606)	ESPECIMENES QUIRURGICOS (n = 147 949)
NUMERO DE CASOS	334 (3.15%)	193 (3.8%) [†]
HOMBRES	194	88
MUJERES	140	85
\bar{X} EDAD (AÑOS)	51.7	44.3

† ESTE PORCIENTO CORRESPONDE A LAS CASI 4000 BIOPSIAS HEPATICAS REALIZADAS EN EL PERIODO DE ESTUDIO.

GRANULOMAS HEPATICOS. DIAGNOSTICOS ESTABLECIDOS

ETIOLOGIA	AUTOPSIAS		BIOPSIAS	
	NUMERO	(n= 334) PORCIENTO	NUMERO	(n= 153) PORCIENTO
TUBERCULOSIS.	243	73	55	36
NO DETERMINADO.	74	22	75	49
REACCION CUER- PO EXTRAÑO.	4	1	7	5
PARASITOS NO - IDENTIFICADOS.	4	1	-	-
SALMONELOSIS.	3	.9	4	3
SARCOIDOSIS.	1	.3	3	2
BRUCELOSIS.	-	-	3	2
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA.	1	.3	2	1
ENFERMEDAD HODG KIN.	-	-	2	1
OTROS.	4*	1	2+	1

* Hubo un caso de cada uno de las siguientes causas: esporotricosis, coccidioidomicosis, criptococosis, y micosis generalizada (Candida albicans)

+ Un caso correspondió a linfoma no Hodgkin y otro a vasculitis.

casos no hubo elementos histológicos suficientes para hacer un diagnóstico etiológico y sólo en 36% de los casos se hizo el diagnóstico de tuberculosis.

De los 53 casos revisados en la segunda parte del estudio 26 fueron mujeres y 27 hombres, con promedio de edad de 42 años y con una amplitud de 18 a 83 años. Casi todos tenían síntomas crónicos, y el tiempo de evolución osciló de 18 días a 10 años, con promedio de 377 días. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron fiebre, astenia, anorexia, hepatomegalia, esplenomegalia y dolor abdominal (Cuadro 3). Sólo una tercera parte de los enfermos tuvo ictericia, aún cuando 78% de ellos presentó elevación leve de las bilirrubinas séricas (Cuadro 4); el promedio de bilirrubinas totales fué 3.04 mg con límites entre 0.54 mg y 10 mg. También fueron comunes la elevación de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas séricas. En 30 de los 35 casos en los que se efectuó centelleograma hepato-esplénico se observaron anomalías que variaron de crecimiento del hígado con captación irregular del radionúclido a defectos múltiples de captación.

En 39 de los 53 casos estudiados hubo elementos que permitieron diagnosticar con relativa certeza la causa de los granulomas. De nuevo, la tuberculosis fué la causa más fre--

CUADRO 3DATOS CLINICOS EN 53 CASOS DE GRANULOMAS HEPATICOS

<u>D A T O :</u>	<u>NUMERO DE CASOS</u>	<u>PORCIENTO</u>
MUJERES	26	49
HOMBRES	27	51
EDAD: 42 AÑOS.		
DURACION PROMEDIO DE SINTOMAS: 378 DIAS.		
AMPLITUD: 18 DIAS A 10 - AÑOS.		
FIEBRE.	37 (42) ⁺	88
ASTENIA-ANOREXIA.	35 (43)	81
HEPATOMEGALIA	34 (45)	75
ESPLENOMEGALIA	19 (31)	61
DOLOR ABDOMINAL	27 (48)	56
ADENOMEGALIAS	15 (30)	50
ICTERICIA	10 (29)	34
PERDIDA DE PESO	12 (52)	23
DIARREA.	8 (48)	16

+ () el número de casos en que se registró la existencia o no de la manifestación clínica, a la izquierda los casos en que existió el síntoma.

CUADRO 4

ANORMALIDADES DE LABORATORIO EN 53 CASOS DE GRANULOMAS HEPATICOS.

11.

EXAMEN DE LABORATORIO	NUMERO DE CASOS	PORCIENTO
- ELEVACION DE BILIRRUBINA DIRECTA.	29 (37)+	78%
- ELEVACION DE FOSFATASA - ALCALINA.	25 (35)	71%
- ELEVACION DE TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA	22 (34)	64%
- ANEMIA	24 (45)	53%
- ELEVACION DE TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA.	18 (34)	52%
- ALTERACION EN PRUEBAS DE COAGULACION.	15 (37)	40%
- LEUCOCITOSIS.	14 (37)	37%
- HIPERCOLESTEROLEMIA	4 (23)	17%
- HIPOCOLESTEROLEMIA	6 (36)	16%
- LEUCOPENIA	5 (38)	13%
- ELEVACION DE BILIRRUBINA INDIRECTA.	3 (34)	9%
- EOSINOFILIA	1 (37)	2.7%

+ () el número de casos en que se registró la existencia o no de la manifestación clínica, a la izquierda los casos en que existió el síntoma.

cuenta (20 casos). Además hubo casos de salmonelosis, cirrosis biliar primaria, brucelosis, enfermedad de Hodgkin y reacción por cuerpo extraño (Cuadro 5). Un caso se diagnosticó como sarcoidosis por los datos histológicos y el comportamiento clínico, aunque no se logró confirmar tal diagnóstico.

Ocho pacientes habían recibido medicamentos a los que se atribuyó la inflamación granulomatosa; un caso fué tratado con fenilbutazona, uno con metildopa y dos con diacepam. En dos casos se sugirió que la tolbutamida fué el fármaco responsable, en uno la cimetidina y en otro la bromoergocriptina.

En seis de los 53 casos no fué posible identificar una causa de los granulomas hepáticos y se catalogaron como idiopáticos. Cuatro fueron hombres y dos mujeres; su edad osciló entre 22 y 44 años con promedio de 36. El tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas también fué prolongado, de cuatro y medio meses a siete años. Los síntomas, signos y anomalías de laboratorio fueron idénticos a los casos con etiología conocida. (Cuadro 6).

DISCUSION:

Los resultados de este estudio, al igual que los de otras series (9, 11-13, 16) muestran que los granulomas hepáticos se presentan a cualquier edad y afectan por igual a

CUADRO 5DIAGNOSTICO EN 53 CASOS DE GRANULOMAS HEPATICOS IDENTIFICADOS
POR BIOPSIA HEPATICA

DIAGNOSTICO	NUMERO	PORCIENTO
TUBERCULOSIS	20	37.7%
MEDICAMENTOS	8	15%
SALMONELOSIS	6	11.3%
NO DETERMINADO	6	11.3%
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	5	9.4%
BRUCELOSIS	3	5.6%
ENFERMEDAD DE HODGKIN	2	3.7%
CUERPO EXTRAÑO	2	3.7%
SARCOIDOSIS	1	1.8%

CUADRO 6GRANULOMAS HEPATICOS DE ETIOLOGIA NO DETERMINADA

SEXO MASCULINO: 4 casos EDAD: 34.5 años
 SEXO FEMENINO: 2 casos EDAD: 37.5 años
 AMPLITUD DE EDAD DE AMBOS SEXOS: 22-44 años, \bar{X} 36 años
 DURACION: 20 días a 7 años \bar{X} 4.5 meses

D A T O	NUMERO DE CASOS	PORCIENTO
HEPATOMEGALIA	5/6	83%
FIEBRE	4/5	80%
HIPOALBUMINEMIA	4/5	80%
ESPLENOMEGALIA	3/4	75%
ICTERICIA	2/3	66%
ELEVACION FOSFATASA ALCALINA	3/5	60%
ELEVACION DE TRANSAMINASA - GLUTAMICO PIRUVICA.	2/4	50%
HIPERGLOBULINEMIA	2/5	40%
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	2/6	33%
ELEVACION DE TRANSAMINASA -- GLUTAMICO OXALACETICA	1/6	16%

hombres y mujeres. Su frecuencia en material de necropsias y biopsias hepáticas también coincide con la de otras publicaciones.

Con excepción del dolor abdominal (17), hepatomegalia, fiebre y síntomas generales inespecíficos, los granulomas hepáticos no originan otras manifestaciones clínicas que pudieran revelar su existencia. Las anomalías de laboratorio también son inespecíficas; las más comunes son aquellas que traducen la presencia de un proceso inflamatorio subyacente: aumento de la velocidad de sedimentación globular, elevación de las proteínas con incremento de la fracción alfa 2 en el electroforetograma e hipergamaglobulinemia de tipo policlonal (6, 7, 18). Quizá el dato más constante es la elevación de la fosfatasa alcalina. Por lo común no hay ictericia y la elevación de las bilirrubinas es poco notable. El centelleograma hepático y esplénico puede ser un estudio de escrutinio útil, pues en 85% de los casos se observaron alteraciones.

En términos generales se puede establecer el diagnóstico nosológico basado exclusivamente en la imagen histológica en 35 a 45% de los casos, como se infiere de este y de otros trabajos publicados (19). No obstante que se han descrito cerca de 100 causas de granulomas en el hígado (7), en la ma-

yoría de las series publicadas (11, 14, 16, 19) las más frecuentes han sido tuberculosis, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, algunas micosis y un grupo de casos, que fluctúa entre 5 y 35% en los que la etiología no puede ser determinada (9, 11, 16). La frecuencia de estos padecimientos varía de una serie a otra por varios factores: la época en que se efectuó el estudio, el tipo de población estudiada, el material analizado (biopsias o autopsias) y las diferencias geográficas. En esta serie, a diferencia de lo descrito en otras publicaciones (9, 13, 16, 20, 21), la tuberculosis fué la causa más común y en ningún caso se confirmó el diagnóstico de sarcoidosis.

En estudios realizados en Estados Unidos de Norteamérica (9, 13) e Inglaterra (16) la causa más frecuente ha sido la sarcoidosis. Existe controversia acerca de la existencia de esta entidad en nuestro medio y los pocos casos publicados han tenido manifestaciones exclusivamente pulmonares (22); en opinión de Maddrey, el criterio para establecer el diagnóstico de sarcoidosis ha sido la presencia de granulomas por lo menos en dos tejidos (hígado, piel, ganglio linfático, pulmón u ojo), la incapacidad para demostrar la etiología del granuloma mediante cultivo de expectoración o jugo gástrico, o mediante tinciones especiales en el tejido obtenido por biopsia

para bacilos ácido-alcohol resistentes y hongos, y la negatividad de las pruebas cutáneas y de la historia ocupacional, - con cuadro clínico compatible con sarcoidosis (23). Con este criterio, algunos de los casos estudiados por nosotros podrían corresponder a esta entidad, aunque quedaron incluidos en el 22% de los casos en los que aún en el estudio necrópsico no fué posible identificar la etiología de los granulomas.

Conviene mencionar que aún en casos de tuberculosis hepática no es común la demostración de los microorganismos en el hígado (24); en éstos se postula que la sobrevivencia del bacilo es menor en el hígado que en el pulmón aún cuando persistan - las manifestaciones de hipersensibilidad (25,26). Es posible que algunos casos catalogados como tuberculosis correspondan a micobacteriosis no tuberculosas, aunque no se cuenta con la identificación bacteriológica de los bacilos causantes. El diagnóstico de tuberculosis se logró establecer exclusivamente con datos histológicos en los casos de necropsia con el doble de la frecuencia con que se hizo por biopsia, lo que expresa la coexistencia de lesiones en otros órganos. La preponderancia de la tuberculosis como causa de granulomas hepáticos en nuestro medio, ha sido confirmada por otros autores (27). En caso de tuberculosis hepática es posible identifi--

car lesiones radiográficas de tórax sugestivas de tuberculo--
sis en 50 a 90% de los casos (25,26).

En otros padecimientos no puede identificarse la causa -
de los granulomas pero existen lesiones asociadas que permi--
ten sugerir el diagnóstico. Si bien la necrosis caseosa pue-
de ocurrir en varias enfermedades como sífilis, brucelosis, -
tularemia, fiebre Q e histoplasmosis (18), en nuestro medio -
su presencia obliga a descartar tuberculosis.

Las otras causas frecuentes de granulomas fueron brucelos
sis, salmonelosis y algunas micosis. No hubo casos de histo-
plasmosis que, en la serie de Mir Madjessi y colaboradores --
(13) fué la segunda causa en frecuencia.

La localización de los granulomas en la vecindad de los
conductos biliares dañados, en casos de colestasis crónica es
característica de cirrosis biliar primaria (28,29). Entre -
las enfermedades hepáticas primarias que pueden acompañarse -
de granulomas están: cirrosis de diversa etiología, hepatitis
por fármacos, obstrucción de vías biliares extrahepáticas y -
colangitis aguda o crónica (30,31); la más común en este estu-
dio y en otros informados previamente es la cirrosis biliar -
primaria, pues comprende 5% de los casos de granulomas hepáti-
cos (32).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

19.

En ocho de nuestros casos los granulomas hepáticos fueron secundarios probablemente a fármacos. El diagnóstico en este grupo de casos se basa en el antecedente de la administración del medicamento (30,33,34) y el estudio histológico puede mostrar infiltración por eosinófilos, aunque este cambio se presenta también en lesiones granulomatosas por parásitos (35,36).

En menos de 2% de los casos se puede encontrar un tumor maligno, el más frecuente es la enfermedad de Hodgkin (16,37, 38); en la mayoría de estos casos es posible identificar las células de Reed Sternberg ó infiltración por células monociticas atípicas (38,39).

Por último, aún después del esfuerzo diagnóstico realizado por el clínico, hasta en 35% de los casos no es posible conocer la etiología; desafortunadamente representan un grupo numeroso, que se ha catalogado como "hepatitis granulomatosa - idiopática" y algunos autores consideran que podría tratarse de una entidad nosológica definida con afección hepática exclusivamente (9). Las características clínicas de los casos de causa desconocida estudiados por nosotros son indistinguibles de las que ocurren en enfermos con lesión de etiología conocida; quizá la única diferencia sea la evolución más prolongada, que tal vez sólo traduce la dificultad diagnóstica. Se ha mencionado que esta enfermedad es una variante de arteritis -

temporal (40), que se trata de sarcoidosis de comportamiento atípico (20) o que los granulomas son secundarios a fármacos (7, 33, 34). Con la información disponible, se puede concluir que no existen elementos objetivos que apoyen estas hipótesis. En un informe reciente (37) se describen tres casos catalogados inicialmente como idiopáticos, que finalmente resultaron ser neoplasias linfoides.

Cuando no es posible identificar la causa después del estudio clínico y de laboratorio y persistan las manifestaciones clínicas, se deberán administrar tuberculostáticos (41,42) porque la causa más común de granulomas hepáticos en México es la tuberculosis. Si después de un lapso de 2 a 3 meses (6) no se obtiene una respuesta favorable está indicado un ensayo terapéutico con corticosteroides (43) con supervisión clínica estrecha para detectar cualquier variación que pudiera sugerir una causa no identificada en el estudio inicial, con un seguimiento de 6 a 12 meses.

1. Adams D. THE GRANULOMATOUS INFLAMMATORY RESPONSE. Am J Pathol. 1976. 84:164-191.
2. Epstein W. THE ORIGIN OF EPITHELIOID CELLS IN EXPERIMENTAL GRANULOMAS OF MAN. Lab Invest 1968;18:190-195.
3. Schiff L. THE CLINICAL VALUE OF NEEDLE BIOPSY OF THE LIVER. Ann Inter Med. 1951;34:948-967.
4. Wagoner G. NEEDLE BIOPSY OF THE LIVER. VIII. EXPERIENCES WITH HEPATIC GRANULOMAS. Gastroenterology 1953;25:487-494.
5. Petersdorf R. FEVER OF UNEXPLAINED ORIGIN: REPORT ON 100 CASES. Medicine. 1961;40:1-30.
6. Fauci A. GRANULOMATOUS HEPATITIS. In H. Popper and F. Schaffner (ed) Progress in liver diseases. Vol. 5 Grune and Stratton, New York. 1976, pp 609-621.
7. Harrington P. GRANULOMATOUS HEPATITIS. Am J Infec Dis 1982;4:638-655.
8. Simon H. GRANULOMATOUS HEPATITIS AND PROLONGED FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: A STUDY OF 13 PATIENTS. Medicine. 1973;52:1-21.
9. Neville E. GRANULOMAS OF THE LIVER. Postgrad Med J. - - 1975;51:361-365.
10. Pérez V. HEPATIC DRUG REACTIONS. In H. Popper and F. Schaffner (ed) Grune and Stratton. New York. 1972, pp: 597.
11. Guckian J. GRANULOMATOUS HEPATITIS. AN ANALYSIS OF 63 CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE. Ann Intern Med. - - 1966;65:1081-1100.
12. Guckian J. GRANULOMATOUS HEPATITIS OF UNKNOWN ETIOLOGY. AN ETIOLOGIC AND FUNCTIONAL EVALUATION. Am J Med 1968; 44:207-215.

.....

13. Mir-Madjlessi S. GRANULOMATOUS HEPATITIS. A REVIEW OF 50 CASES. *Am J Gastroenterol.* 1973;60:122-134.
14. Vilaseca J. HEPATITE GRANULOMATEUSE ETUDE ETIOLOGIQUE DE 107 CAS. *Nouv Presse Med.* 1978;7:3323-3325.
15. Terplan M. HEPATIC GRANULOMAS OF UNKNOWN CAUSE PRESENTING WITH FEVER. *Am J Gastroenterol.* 1971;55:43-49.
16. Cunningham D. HEPATIC GRANULOMAS: EXPERIENCE OVER A 10 YEAR PERIOD IN THE WEST OF SCOTLAND. *Q J Med.* 1982; 202:162-170.
17. Shee C. IDIOPATHIC GRANULOMATOUS HEPATITIS AND ABDOMINAL PAIN. *Postgraduate Med J.* 1980;56:342-343.
18. Sherlock S. HEPATIC GRANULOMAS In S. Sherlock (ed). - *Diseases of the liver and biliary system.* 5th ed. - - Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975. pp - 598-606.
19. Alexander J. GRANULOMATOUS HEPATITIS. THE USEFULNESS OF LIVER BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND SARCOIDOSIS. *Am J Gastroenterol* 1972;4:23-30.
20. Israel H. HEPATIC GRANULOMATOSIS AND SARCOIDOSIS. *Ann Intern Med.* 1973;79:669-678.
21. Bunin J. THE SYNDROME OF SARCOIDOSIS, PSORIASIS, AND GOUT. COMBINED CLINICAL STAFF CONFERENCE AT THE - - NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. *Ann Intern Med.* 1962; 57:1018-1040.
22. Valdez S. SARCOIDOSIS. ESTUDIO DE 26 CASOS CON LESIONES TORACOPULMONARES. *Rev Med IMSS (Mex).* 1982;20:-- 613.
23. Maddrey W. SARCOIDOSIS AND CHRONIC HEPATIC DISEASE: A CLINICAL AND PATHOLOGIC STUDY OF 20 PATIENTS. *Medicine.* 1979;49:375-395.
24. Yamaguchi B. FLUORESCENT STAIN FOR TUBERCLE BACILLI IN HISTOLOGIC SECTIONS. *Am J Clin Path.* 1965;35:184-187.

25. Bowry S. HEPATIC INVOLVEMENT IN PULMONARY TUBERCULOSIS. HISTOLOGIC AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS. Am Rev Respir Dis. 1970;101:941-948.
26. Korn R. HEPATIC INVOLVEMENT IN EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS. Am J Med 1959;27:60-71.
27. García-Romero H. FIEBRE CRONICA DE ORIGEN OSCURO. UTILIDAD DE LA BIOPSIA HEPATICA. Rev Gastroenterol. Mex. 1972; 37:136-147.
28. Nakanuma Y. QUANTITATION OF HEPATIC GRANULOMAS AND EPITHELIOID CELLS IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. Hepatology. 1983;3:423-427.
29. Thomas E. CHRONIC INTRAHEPATIC CHOLESTASIS WITH GRANULOMAS AND BILIARY CIRRHOSIS. JAMA 1977;238:337-338.
30. More R. THE PATHOLOGY OF SULFONAMIDE ALLERGY IN MAN. Am J Pathol. 1946;22:703-735.
31. Klatskin G. HEPATIC GRANULOMATA. PROBLEMS IN INTERPRETATION. Ann N Y Acad Sci. 1976;278:427-432.
32. Anonymous. GRANULOMAS OF THE LIVER (editorial). Lancet - 1973;11:1079-1080.
33. Klatskin G. TOXIC AND DRUG INDUCED HEPATITIS. In L. Schiff (ed). Disease of the liver. 2nd ed. Lippincott Co., - - Philadelphia. 1963; pp 539-572.
34. O'Brien D. DEATH FROM HYPERSENSITIVITY DUE TO PHENYLBU-TAZONE. Br Med J. 1954;1:792.
35. Drury R. LARVAL GRANULOMATA IN THE LIVER. Gut. 1962;3:-- 289-294.
36. Khaleque H. HEPATIC GRANULOMA CAUSED BY ASCARIS OVA. J Trop Med Hyg 1963;66:249-251.
37. Aderka D. HODGKIN'S AND NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS MASQUE-- RADING AS "IDIOPATHIC" LIVER GRANULOMAS. Am J Gastroente rol. 1984;79:642-644.
38. Trewby P. LIVER DISEASE AS PRESENTING MANIFESTATIONS OF HODGKIN'S DISEASE. Q J Med. 1979;189:137-150.

39. Sacks E. EPITHELIOID GRANULOMAS ASSOCIATED WITH HODGKIN'S DISEASE. *Cancer*. 1979;41:562-7.
40. Litwack A. GRANULOMATOUS LIVER DISEASE AND GIANT CELL - - ARTERITIS, CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. *Rheumatol* 1977;4:307-312.
41. Frank B. HEPATIC GRANULOMATA. *Arch Intern Med*. 1965;115:-223-234.
42. Fitzgerald H. GRANULOMATOUS HEPATITIS OF OBSCURE ETIOLOGY. DIAGNOSTIC CONTRIBUTIONS OF KVM TESTING AND ANTI TUBERCULOUS THERAPY. *Q J Med*. 1971;40:371-383.
43. Dale D. ALTERNATE DAY PREDNISONE. LEUKOCYTE KINETICS AND - SUSCEPTIBILITY TO INFECTIONS. *N Engl J Med*. 1974;291:1154-1158.