

11237  
24  
77



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PEDIATRIA**

Hospital Infantil de México

"Federico Gómez"

**"GRANULOMATOSIS HEPATICA"**

Presentación de un caso y Revisión de la Literatura

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A

**DRA. ISABEL CRISTINA GIL BELALCAZAR**

**DIRECTOR DE TESIS**  
**DR. DEMOSTENES GOMEZ BARRETO**



México D. F.

Marzo de 1988

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

## C O N T E N I D O

- INTRODUCCION
- PRESENTACION DEL CASO CLINICO
- DISCUSION
- CONCLUSIONES
- BIBLIOGRAFIA

## I N T R O D U C C I O N

Inflamación granulomatosa es reconocida como una entidad distinta desde el principio del siglo XIX y ha continuado siendo de interés desde entonces. (1)

La granulomatosis es una reacción inflamatoria inespecífica secundaria al estímulo de antígenos producidos por una variedad de agentes (1-2-3), anatómopatológicamente es reconocida como una organización compacta de fagocitos mononucleares maduros (linfocitos, monocitos y células plasmáticas), que no necesariamente están acompañados de fisonomía de necrosis. (1-2) Para la formación del granuloma es necesario un estímulo sostenido dentro de la lesión. (1-3)

El hígado por ser un órgano con abundantes células del sistema fagocítico mononuclear y tener una función de detoxicación, se convierte en uno de los sitios donde la formación de granulomas es frecuente. Clínicamente es poco reconocido el diagnóstico de granulomatosis he-

pática, sin embargo estudios refieren frecuencia de 4 a 10% de todos los especímenes de hígado que llegan a un servicio de patología. (3-4-5-6-)

La hepatitis granulomatosa no es una enfermedad, ni una reacción patológica producida por una variedad de agentes (infecciosos, sarcoidosis, enfermedades primarias del hígado, intoxicaciones, reacción a drogas, inmunodeficiencias, neoplasias y otras. (7-8-11-12-13-17-18)

El presente caso es considerado de interés por tratarse de un paciente de edad pediátrica, en donde al parecer la entidad es menos frecuente y no existen estudios en la literatura accesibles sobre la frecuencia, diagnóstico etiológico y tratamiento. El presente caso resalta las anteriores apreciaciones y pretende sensibilizar al pediatra para que considere el diagnóstico. En el país y en el Hospital Infantil de México, no existen publica

ciones previas en este grupo de edad.

PRESENTACION DEL CASO CLINICO

Femenina de cinco años de edad, procedente de Ecatepec Morelos (Estado de México). No se referían antecedentes heredofamiliares ni personales de importancia. Fue inmunizada contra la tuberculosis a la edad de recién nacida. Consulta por primera vez al 2-II-87, refiriendo fiebre de un mes de evolución, intermitente, cuantificada hasta en 40°C; hiporexia y ataque al estado general con pérdida de peso. Al examen físico se encontró adenopatías generalizadas y hepato esplenomegalia. Se ingresa al servicio de oncología bajo la sospecha de proceso mieloproliferativo. La biometría hemática mostraba pancitopenia, se practicó médula ósea que reporta síndrome hemofagocítico; la paciente evoluciona estable y se da de alta. Dieciocho días después persiste febril, con mayor ataque al estado general y aumento de la hepato-esplenomegalia; se ingresa al servicio de infectología II; se realizan estudios para tuberculosis, fiebre tifoidea,

brucelosis, hepatitis, toxoplasmosis, mononucleosis, pa  
ludismo, siendo todos negativos; se obtiene informe de  
un tfo tuberculoso; a los 15 días es dada de alta sin  
establecer diagnóstico. El 10-IV-87 persiste con fie -  
bre continua, cuantificada hasta en 39°C. su estado ge-  
neral muestra mayor compromiso, aduigazada, con palidez  
generalizada; Peso: 16 Kg., (percentila: -25), Talla:  
103 cm. (percentila: -25), Cardiopulmonar: ruidos car-  
díacos rítmicos sin soplos, pulmones claros bien venti-  
lados sin estertores, abdomen globoso, con red venosa  
colateral, blando depresible, con hígado a 8x9x8 cm.  
PDRCD LMC; bazo a 5x4x4 cm. PDRC1 LMC, resto sin compro  
miso; el laboratorio reporta Hb: 9.7 gr/dl; leucocitos:  
2500, linfocitos: 44.6%; segmentados: 33%; bandas: 1%;  
monocitos: 9%; PFH BD: 0.1 mg; BI: 0.2% mg; BT: 0.3;  
TGD: 3060 mg; TGP: 1050 mg; BAAR en lavado gástrico y  
orina negativo; PPD: negativo; precipitinas para M. tu  
berculoso: negativo; VDRL: negativo; se realiza ultra-  
sonografía abdominal la cual solo confirma hepatomegaly

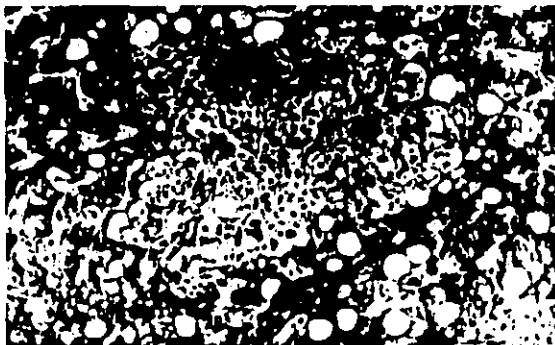


nomegalia descartándose neoplasias o procesos obstructivos posthepáticos, Camagrama hepático: glándula hepática con gran aumento de tamaño, la concentración del radiofármaco es irregular; bazo aumentado de tamaño. Diagnóstico: Hepato-esplenomegalia e insuficiencia hepatocelular, Se realiza sesión conjunta con los servicios de oncología, radiología, infectología y cirugía decidiéndose toma de biopsia hepática vía transcutánea. Se realiza esta el día 14-IV-87, la cual en su descripción microscópica reporta: cortes histológicos con un solo espacio porta, con leve infiltrado mononuclear y en el lobulillo lesiones Nodulares constituidas por histiocitos epiteliales y linfocitos que constituyen granulomas y sustituyen al parénquima; en el resto del lobulillo existe también infiltrado mononuclear multifocal, hiperplasia de células de kupffer y cuerpos acidófilos escasos; también se observa esteatosis micro y macrovesicular difusa con extensión menor al 25%. Diagnóstico: HEPATITIS GRANULOMATOSA. Las tinciones para hongos, virus de la hepatitis B

y *Mycobacterium tuberculosis* fueron negativos. Se indicó tratamiento con Isoniacida, Etambutol y Estreptomicina con evolución satisfactoria, desaparece la fiebre, mejoran sus condiciones generales y se reduce en forma importante la hepato-esplenomegalia, es dada de alta el 16-VI-87, continuándose vigilancia por la consulta externa del Servicio de Contagiosos donde posteriores evoluciones mostraron remisión completa. El tratamiento antifímico fue dado por nueve meses.

**PATOLOGIA:**

Cortes histológicos con solo espacio porta, con leve infiltrado mononuclear y en el lobulillo lesiones modulares constituidas por histiocitos epitelioides y linfocitos que constituyen granulomas y sustituyen el parénquima; estos muestran tamaño variable y no tienen necrosis; en el resto del lobulillo existe también infiltrado mononuclear multifocal, hiperplasia de células de Kupffer y cuerpos acidófilos escasos; también se observa esteatosis micro y macrovesicular difusa con extensión menor al 25%. DIAGNOSTICO: HEPATITIS GRANULOMATOSA .



## D I S C U S I O N

La hepatitis granulomatosa ha sido reportada especialmente a edades adultas. (4-15-16). En los estudios de población abierta se informa que la presentación varía de los 19 a los 80 años. (4-5)

Esta entidad puede presentarse en formas clínicas muy variables, sin embargo, fiebre de larga evolución, dolor abdominal y fatiga son los síntomas más frecuentes; en nuestro paciente la fatiga y la fiebre fueron manifestadas. Al examen físico hepato-esplenomegalia y linfadenopatías son los signos más frecuentemente reportados. Otros signos menos frecuentes son Eritema nodoso y meningismo (15-16); si bien en nuestro caso no se reporta linfadenopatías, la presencia de hepato y esplenomegalia fue manifiesta. La literatura refiere formas severas con hepatitis grave, ictericia y datos de hipertensión porta. (26-21) El laboratorio observa hasta en un 75% anemias

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

con cifras de leucocitos variables que van de leucopenias hasta leucocitosis. La eosinofilia se reporta en un 50% de los pacientes con etiología de sarcoidosis y hasta en un 35% de las causas desconocidas, siendo en cambio muy poco frecuente cuando la etiología es tuberculosa. (15-16) Como se piensa ocurrió en el paciente nuestro. Las pruebas de función hepática muestran más frecuentemente elevación de fosfatasa alcalina y con menor frecuencia incremento de bilirrubinas y transaminasas. (24) Nuestro caso mostró incremento de los niveles de fosfatasa alcalina al igual que las transaminasas, con bilirrubinas normales. Otras pruebas como turbidos de tímolo y cepalina flocculación fueron alteradas en la mitad de los pacientes; (15) hipergamaglobulinemia, colesterol elevado y alteraciones de las pruebas de coagulación pueden ser reportadas. (6) El diagnóstico etiológico de esta reacción inflamatoria solo se puede establecer inequívocamente mediante la demostración del agente causal. En gran número de casos esto no es posible

mediante el estudio histológico aislado; esto en algunas ocasiones orienta hacia una etiología determinada por su típica apariencia morfológica, como sería el granuloma con necrosis caseosa que se presenta en la tuberculosis (6-7) o el granuloma en forma de dona con su típico anillo fibrinoide que se presenta en la fiebre Q (8) sin embargo aún estas características no son del todo específicas. Esto hace de la lesión granulomatosa una entidad de diagnóstico difícil.

Dentro de las causas más comunes de hepatitis granulomatosa se mencionan:

#### INFECCIOSAS:

Tuberculosis y otras micobacterias

Lepra

Histoplasmosis, criptococosis y otras micosis

Brucelosis

Tularemia

Salmonelosis  
Actinomicosis y otras bacterias  
Fiebre Q  
Esquistosomiasis  
Fascioliasis  
Ascariasis y otras parasitosis

**SARCOIDOSIS****ENFERMEDADES PRIMARIAS DEL HIGADO:**

Cirrosis biliar primaria  
Cirrosis postnecrótica  
Hepatitis crónica activa  
Obstrucción biliar  
Cirrosis nutricional y otras

**REACCION A DROGAS:**

Sulfonamidas  
Penicilina

Alopurinol  
Halotano  
Hidralazina  
Procainamida  
Alfametilidopa  
Fenilbutazano y otras

**INMUNODEFICIENCIAS:**

Enfermedad granulomatosa crónica de la infancia  
Hipoproteinoglobulinemia

**NEOPLASIAS:**

Enfermedad de Crohn  
Colitis ulcerativa  
Granuloma eosinofílico del pulmón  
Cuerpos extraños y otras (7-8-11-12-17-18)

El diagnóstico de HEPATITIS GRANULOMATOSA IDIOPATICA se "



establece cuando no es posible enmarcar dentro de ninguno de los diagnósticos anteriores.

En Estados Unidos de Norte América e Inglaterra la causa más común de granulomatosis hepática es la sarcoidosis, siguiéndole en importancia la tuberculosis, ambas sumando las dos terceras partes de todos los casos.

(4-10)

En México en un estudio hecho en el Hospital General de Centro Médico Nacional, (b) fueron revisadas 400 biopsias hepáticas, de estas 153 resultaron ser hepatitis granulomatosa y de estas en el 36% se hizo el diagnóstico de tuberculosis. Los otros diagnósticos fueron el de salmonelosis, cirrosis biliar primaria, brucelosis y enfermedad de hodgkin. En 6 casos no se logró el diagnóstico y fueron clasificadas como idiopáticas. En una revisión de casos de patología hepática en el Instituto Nacional de Nutrición, (9) 4.7% de todas las biop -

nias hepáticas resultaron ser hepatitis granulomatosa. Los diagnósticos finales fueron: tuberculosis (40%), sin diagnóstico (17%), salmonelosis (6.8%), obstrucción de vías biliares (6.8%). Otros diagnósticos fueron el de mononucleosis, varicela, brucelosis y fiebre Q.

En el presente caso al ordenar los antecedentes, los datos clínicos del padecimiento y los resultados de laboratorio orientan hacia una etiología infecciosa. Esta se confirma al obtener una médula ósea con reporte de síndrome hemofagocítico, el cual es un padecimiento benigno pero potencialmente fatal caracterizado por proliferación de histiocitos maduros en médula ósea que muestra una fagocitosis importante de plaquetas, leucocitos y eritrocitos y ha sido descrito solo asociado a infecciones de diversa etiología. (25)

Observando lo que la literatura reporta con mayor po-

sibilidad tanto para nuestro medio como por el grupo estario del paciente la primera posibilidad era la etiología tuberculosa, esta se sugirió aún más al descartar otras infecciosas como salmonelosis, hepatitis, brucelosis etc. Y al obtener la información del combe positivo lo que permitía iniciar terapia antituberculosa sin poder confirmar la etiología. La evolución de la paciente fue satisfactoria egresando en buenas condiciones y los controles han mostrado normalidad, con lo que consideramos, la sospecha clínica se confirmó.

### C O N C L U S I O N E S

El presente caso, resalta las dificultades que existen para establecer el diagnóstico de hepatitis granulomatosa en nuestro medio. Es de suma importancia conocer epidemiológicamente el orden de frecuencia de los diferentes agentes causales, para hacer la adecuada elección de un tratamiento de prueba en caso de que no sea posible integrar un diagnóstico específico, como sucedió en la presente publicación.

Un enfoque subjetivo general nos orientó hacia la posibilidad tuberculosa lográndose una terapia exitosa.

## REFERENCIAS:

- 1.- Adams DO: The granulomatous inflammatory response. Am J Pathol 1976;84:164.
- 2.- Robins, Cotram, Kumar: Pathologic basis of disease. Third edition: Saunders Company, 1984:216.
- 3.- Harrington, Ramirez, Bermudez: Granulomatous hepatitis. Rev Infec Dis 1982;43:638-653.
- 4.- Harvey, Simon, Wolff: Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin. A study of 13 cases. Medicine 1973;52(1):1-21.
- 5.- Alagille D, Odievre M: Liver and biliary tract disease in children. Wiley medical 1978.
- 6.- San Miguel et al: Granulomas hepáticos. Rev gastroenterología de México 1985; 50: 101-106.
- 7.- Patel: Granulomatous hepatitis due to microbacterium scrofulaceum: A report of a case. Gastroenterology 1981;81: 156-158.
- 8.- Thung et al: Granulomatous hepatitis in Q fever. The Mount Sinai Journal Medicine 1986;53:283-285.
- 9.- Torres: Granulomas hepáticos. Tesis 1984, INN.
- 10- Pechas, Ligumski, Eliakim. Idiopathic granulomatous hepatitis with prolonged course: Effect of corticosteroid therapy. Digestion 1978;17:46-55

- 11-Roberts, Thomson, Anders : Granulomatous hepatitis and cholangitis associated giardiasis. Gastroenterology 1982; 83:480-483.
- 12-Laman: The presence of granulomatous hepatitis due to brucella melitensis. J Infect 1983; 14:606-607.
- 13-Clarke et al: Cytomegalovirus granulomatous hepatitis. Am J Med 1979; 66:264-269.
- 14-Vanderberg, Maroun: Granulomatous hepatitis in a patient with previously treated histiocytic lymphoma. Canadian Medicine Association Journal 1983; 132 : 1390-1393.
- 15-James, Guckiam, Perry : Granulomatous hepatitis, An Analysis of 63 cases and review of the literature. Ann Intern Med 1966; 1081-1100.
- 16-Shee CO, Crenner R : Idiopathic granulomatous hepatitis and abdominal pain. Gastroenterology 1980; 56: 342-343.
- 17-Bradley DW, Fields HA: Granulomas in Hodgkin disease. Human Pathol 1982; 13(1): 87
- 18-Ktt R, Mc Master, Gordon R: Drug induced granulomatous hepatitis. Lab Invest 1981; 44(1): 61-73.
- 19-Subashi et al: Hepatic involvement in pulmonary tuberculosis. Am Rev Resp Dis 101:941-948

- 20-Korn R, Kellow W: Hepatic involvement in extrapulmonary tuberculosis. Am J Med 1959;10:60-71.
- 21- Hunt J et al: Granulomatous hepatitis: A complication of BCG immunotherapy. The Lancet 1973;10:820-821.
- 22-Popper. Granulomatous hepatitis. In progress of liver diseases 1976;5:609.
- 23-Guckian JL, Perry JE: Granulomatous hepatitis of unknown etiology. Am J Med 1968 ;44:207-215.
- 24-Chandra P, Chaudhery SA, Rosner F: Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leucocytes and erythrocytes. Arch Intern Med 1975;135:989-991
- 25-Weintraub M et al: Histiocytic hemophagocytosis in primary tuberculosis. Arch Intern Med 1984;2055-2056.