

ENFERMEDAD HEPATICA GRANULOMATOSA

La enfermedad hepática granulomatosa se define por los hallazgos histológicos en la biopsia hepática, e indica la presencia de una enfermedad sistémica subyacente. Puede presentarse con un panel hepático anormal pero sin síntomas.

Los granulomas están presentes en el 2% a los 10% de todas las biopsias de hígado examinados, y de ellos, el 13% al 36% no tienen una etiología detectable.

HISTOPATOLOGIA

Un granuloma es una lesión que se caracteriza por una acumulación de células mononucleares, principalmente macrófagos, con un borde circundante con fibroblastos y linfocitos. La lesión puede o no estar bien circunscrita, pero está separada del tejido adyacente no afectado. Pueden localizarse en cualquier parte del lóbulo hepático, pero la participación de diferentes sitios es útil en el diagnóstico diferencial de enfermedades específicas.

Los granulomas se desarrollan a lo largo del tiempo como una respuesta inmunológica a estímulos antigénicos exógenos y / o endógenos. Las células mononucleares, como los macrófagos, son activadas por varias citoquinas. Estos macrófagos activados se parecen a las células epiteliales y se llaman células epitelioides. Los macrófagos pueden fusionarse para formar células gigantes multinucleadas.

Los granulomas se forman a través de la interacción de una variedad de células inmunes, principalmente entre los linfocitos T (TH) auxiliares CD4 y los macrófagos. Los linfocitos T suelen producir una reacción a través de la vía TH1 o TH2 (TH1 con tuberculosis y Sarcoidosis temprana, TH2 con infecciones parasitarias). El tipo TH1 se caracteriza tradicionalmente por producir IFN- γ y TNF, mientras que TH2 está marcada clásicamente por IL-4, IL-5 e IL-13.

La epidemiología de los granulomas hepáticos

En las últimas décadas ha cambiado debido a varios factores que incluyen (1) la identificación del virus de la hepatitis C (VHC) y su reconocimiento como una posible causa de granulomas hepáticos; (2) la disminución de la incidencia de granulomas relacionados con agentes oportunistas en pacientes con VIH o SIDA desde la introducción de la terapia antirretroviral; (3) el crecimiento mundial en el trasplante de hígado, con posible enfermedad hepática granulomatosa asociada; y (4) la creciente lista de agentes terapéuticos, que pueden causar granulomas hepáticos debido a una respuesta de hipersensibilidad

Tipos de granulomas hepáticos: Granulomas de vaciamiento, caracterizados por necrosis central; granulomas no caseificantes, no tienen necrosis central; Granulomas del anillo de fibrina, caracterizados por la característica histológica de una vacuola central con un anillo de fibrina, rodeado de células epitelioides; y lipogranulomas, que contienen una vacuola lipídica central.

Categorías morfológicas:

- **Granulomas epitelioides**, con o sin necrosis. Los necrotizantes tienen una etiología infecciosa, estos a menudo no respetan la arquitectura del hígado
- Abscesos estrellados con inflamación granulomatosa asociada. Se asocia con etiologías infecciosas.
- Inflamación granulomatosa con o sin inflamación supurativa. Se debe sospechar ciertas etiologías infecciosas. Su presentación con daño hepatocelular se asocia con lesión hepática inducida por fármacos
- Microgranulomas. Se trata de 3 a 7 células en sección transversal, a menudo mezcladas con otras células inflamatorias y / o hepatocitos apoptóticos
- Agregados de macrófagos espumosos. Suele deberse a una infección, en pacientes inmunocomprometidos. Puede haber muy poca respuesta inflamatoria adicional asociada
- Granulomas de anillo de fibrina. Consiste en un granuloma epitelioides con una vacuola lipídica central rodeada por un anillo de fibrina. Se describe en asociación con la fiebre Q, (leishmaniasis, tétanos de Rickettsia, fiebre de boutonneuse, enfermedad de Hodgkin, reacción alopurinol, toxoplasmosis, infección por citomegalovirus, mononucleosis, Infección por micobacteria avium-intracelular, y fiebre tifoidea)
- Lipogranulomas. Estos contienen lípidos y están asociados con aceites minerales en los alimentos. Se asocian con la enfermedad del hígado graso y con la infección por hepatitis C

Las categorías de estados de enfermedad que pueden afectar al hígado con granulomas son las siguientes:

1. Sarcoidosis
2. Autoinmune
3. Enfermedades infecciosas
4. las drogas
5. cáncer
6. Idiopática.

Causas no infecciosas:

Sarcoidosis

Es una de las causas más comunes de granulomas hepáticos en los Estados Unidos. Una enfermedad sistémica de etiología desconocida que puede o no ser autoinmune, común en los jóvenes afroamericanos. La sarcoidosis afecta a muchos órganos y Sistemas, sobre todo los pulmones, seguido del sistema gastrointestinal, en el hígado, a menudo se identifican granulomas hepáticos.. Ocasionalmente, se observa trombosis de la vena porta y / o cirrosis.

El diagnóstico de la sarcoidosis hepática se basa en la presentación clínica, el perfil bioquímico y las características de los granulomas hepáticos.

El paciente puede tener un historial conocido de sarcoidosis o puede tener signos y síntomas relacionados con la enfermedad pulmonar crónica, como tos o falta de aire. La implicación de otros sistemas orgánicos, como los ojos o la piel, puede proporcionar una pista para el diagnóstico. Desde un punto de vista bioquímico, los pacientes con frecuencia muestran niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica y γ glutamiltransferasa (GGT). Se pueden observar elevaciones leves en el nivel de bilirrubina, pero son menos comunes. Además, las células epitelioides del granuloma hepático en la sarcoidosis a menudo secretan una enzima convertidora de angiotensina (ECA), y los niveles de ECA se elevan en el 75% de los pacientes. El granuloma hepático en la sarcoidosis es no necrotizante basado en el tracto portal y no es reparador. Colestasis intrahepática crónica (destrucción masiva de los ductos biliares interlobares) o hipertensión portal.

El diagnóstico de sarcoidosis se debe hacer primero excluyendo las otras causas de los granulomas hepáticos y luego documentando la participación extrahepática. En 75% de los casos, se realiza biopsia de piel, ganglios linfáticos o bronquios, la cual resulta positiva

Generalmente, no se recomienda el tratamiento de la sarcoidosis hepática, a pesar de los niveles elevados de fosfatasa alcalina. Si los pacientes tienen evidencia de hipertensión portal y cirrosis, se puede considerar un ciclo corto de corticosteroides. En la colestasis intrahepática crónica, se puede considerar la administración de ursodiol y proponer un trasplante de hígado en la etapa terminal aunque en algunos pacientes, la sarcoidosis reaparece después del trasplante. El sangrado gastrointestinal recurrente puede tolerarse aunque si se puede prevenir mediante la administración de propranolol o escleroterapia endoscópica de várices esofágicas.

Autoinmune

Otra causa común de granulomas hepáticos en los Estados Unidos es la cirrosis biliar primaria (PBC). Una enfermedad principalmente de mujeres de mediana edad, los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar una fatiga y / o prurito progresivos. La PBC puede estar asociada con otros trastornos autoinmunes como el síndrome de sicca o Sjogren, el síndrome de CREST, y los pacientes pueden tener síntomas relacionados, como sequedad de ojos y / o boca, acidez estomacal o síndrome de Raynaud. El perfil bioquímico es similar a la sarcoidosis; Los pacientes típicamente tienen niveles elevados de fosfatasa alcalina y GGT. Los niveles de bilirrubina a menudo no se elevan al inicio del curso y, por lo general, solo se observan niveles modestos de elevaciones incluso en la enfermedad avanzada.

Los pacientes con PBC tienen un anticuerpo antimitocondrial positivo (AMA) en más del 90% de los casos. También se pueden observar niveles elevados de inmunoglobulina (Ig) M en suero. Según la histología, los granulomas hepáticos se parecen a los observados en la sarcoidosis. Sin embargo, los pacientes con PBC también pueden tener inflamación del conducto biliar (colangitis) en la biopsia de hígado.

La CBP causa colestasis crónica debido a la destrucción autoinmune del epitelio biliar intrahepático y puede conducir a cirrosis e insuficiencia hepática. Donde ya ocurre la cirrosis hay ausencia de los granulomas

El diagnóstico de PBC se sugiere por la presencia de síntomas, como fatiga progresiva y prurito en una mujer de mediana edad. Se observa un perfil colestásico. La positividad de AMA y / o los niveles elevados de IgM permiten un diagnóstico definitivo.

El tratamiento de la PBC involucra ácido ursodeoxicólico (13–15 mg / kg / d en dosis divididas). El tratamiento no es curativo y la afección puede continuar progresando y desarrollar cirrosis. Otras enfermedades autoinmunes en las que se han descrito granulomas hepáticos incluyen la enfermedad de Crohn y la granulomatosis de Wegener (poliangitis)

Otras causas no infecciosas:

Los granulomas en aloinjertos de hígado después de un trasplante de hígado son casos relativamente raros.

Los granulomas por cuerpo extraño requieren pocas interacciones de linfocitos T y están compuestos casi en su totalidad por macrófagos que forman células gigantes como parte de la inmunidad innata. Ej., Talco en usuarios de drogas intravenosas o material de sutura después de la cirugía).

Lipogranuloma se han asociado con la ingestión de aceite mineral. El lipogranuloma se caracteriza por gotitas de grasa rodeadas de macrófagos y linfocitos.

Enfermedades infecciosas

La enfermedad infecciosa es la causa más común de granulomas hepáticos en los países en desarrollo. La mayoría de los granulomas infecciosos son epitelioides y algunos tienen necrosis. Los granulomas de anillo de fibrina son una variante inusual se asocian con la fiebre Q (*Coxiella burnetii*), toxoplasmosis; Infecciones por salmonela, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr

Los organismos raramente se ven en tinciones especiales; por lo tanto, los cultivos, las pruebas serológicas y las pruebas moleculares son modalidades diagnósticas útiles.

Tuberculosis

Los granulomas hepáticos se observan en aproximadamente el 20% de los pacientes con tuberculosis pulmonar, aproximadamente el 75% de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y más del 90% de los pacientes con tuberculosis miliar. Puede haber síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso, anorexia y sudores nocturnos.

El perfil bioquímico típicamente revela un nivel elevado de fosfatasa alcalina y GGT, los niveles de bilirrubina pueden estar elevados pero las elevaciones generalmente no son prominentes. Los granulomas hepáticos generalmente forman necrosis caseosa con células gigantes, se encuentran en el tracto portal, la resolución a menudo muestra fibrosis y calcificación, se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de un tratamiento empírico de corticosteroides.

La demostración de bacilos por medio de tinción de Ziehl-Neelsen se obtiene en solo del 25% al 60% de los casos. Recientemente, el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue capaz de detectar *M. tuberculosis* con una sensibilidad de 88 % y una especificidad del 100%

Complejo de *Mycobacterium avium-intracellulare*

El complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) se asocia con granulomatosis hepática y se observa en pacientes inmunocomprometidos, como los que tienen VIH. En pacientes con un perfil bioquímico colestático y fiebres, se debe considerar un diagnóstico de MAC, particularmente si el paciente es VIH positivo y si se ha confirmado una granulomatosis hepática en la biopsia hepática.

Los pacientes inmunocompetentes tienen más granulomas epitelioides clásicos con un infiltrado inflamatorio mixto asociado (linfocitos y granulocitos). Los pacientes que carecen de un sistema inmunitario intacto muestran agregados de macrófagos espumosos sin mucha inflamación

Enfermedades relacionadas con el VIH

Los pacientes con SIDA son vulnerables a las infecciones que están asociadas con la granulomatosis hepática, como la tuberculosis, la MAC y las infecciones por hongos, como la histoplasmosis, la toxoplasmosis y la criptococosis.

Especies de Bartonella: *Bartonella henselae* (enfermedad por arañazo de gato). (1% a 2%) desarrollan una infección diseminada. Las lesiones hepáticas suelen ser múltiples y tienen una linfadenopatía abdominal asociada. La lesión histológica característica consiste en microabscesos estrellados irregulares rodeados por una capa interna de histiocitos en crecimiento, una capa media de células mononucleares y una capa más externa de tejido fibroso grueso. El diagnóstico se completa con la historia del paciente con preguntas específicas relacionadas con la exposición del gato, las manchas de impregnación de plata (Warthin-Starry o Steiner), la inmunohistoquímica, los análisis moleculares y el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas en algunos centros

Brucelosis

Brucella sp se adquiere de animales ya sea por contacto de ganado, cabras y cerdos infectados o por ingestión de productos lácteos no pasteurizados. El síntoma más común es la fiebre. Otros síntomas pueden estar presentes, incluyendo disminución del apetito, fatiga, pérdida de peso y sudores nocturnos. Las aglutininas séricas para la *brucella* son obtenidas como prueba diagnóstica. Los organismos son difíciles de cultivar. Los estudios serológicos y un historial de exposición apropiado son más útiles para hacer el diagnóstico

Fiebre Q

La fiebre Q es causada por la infección con *Coxiella burnetii*, un organismo rickettsial. *Coxiella* se puede adquirir por inhalación, ingestión o por picaduras de garrapatas. La fiebre Q suele presentarse como neumonía con fiebre, mialgias y cefaleas. Si el hígado está involucrado, puede haber granuloma de anillo de fibrina, se caracteriza por un anillo necrótico fibrinoide rodeado de histiocitos y linfocitos. Las tinciones inmunofluorescentes y los estudios serológicos pueden ser muy útiles

Infecciones por hongos

La histoplasmosis y la coccidioidomicosis se encuentran entre las causas más comunes en los Estados Unidos. Los granulomas hepáticos también se pueden observar en la candidiasis, la blastomicosis o la criptococosis. La afectación hepática por *Candida* spp con frecuencia causa inflamación granulomatosa supurativa. Los hongos a menudo son visibles en las secciones de hematoxilina-eosina

de rutina cuando son numerosas, pero el cultivo o el diagnóstico molecular son herramientas más confiables

Esquistosomiasis

Los granulomas a menudo contienen eosinófilos abundantes y se desarrollan varias semanas después de la infección en respuesta a los huevos puestos por los gusanos infecciosos. Clínicamente, esto puede conducir a cirrosis e hipertensión portal. La respuesta granulomatosa suele ser de la variedad TH2, y recientemente se ha demostrado que el bloqueo de IL-13 puede ayudar a prevenir la fibrosis, que es responsable de gran parte de la morbilidad y la mortalidad. El pigmento de esquistosoma, que es un producto del catabolismo de la hemoglobina por los gusanos adultos, a menudo es visible como un pigmento marrón tanto en los granulomas como en las células de Kupffer sinusoidales.

La hepatitis viral crónica B o C:

Los granulomas se han observado raramente en pacientes con infecciones virales crónicas de hepatitis B o C. Los granulomas se describen como epitelioides y no necrotizantes localizados dentro de los lóbulos.

El VEB infecta típicamente las células B, a través del receptor del VEB (CD21). La biopsia hepática muestra con más frecuencia un infiltrado linfocítico sinusoidal leve sin acumulación de células, hemofagocitosis o atipia manifiesta. Por lo general, no hay lesión de hepatocitos ni necrosis, pero pueden presentarse granulomas no necrotizantes (y rara vez granulomas del anillo de fibrina).

Otras causas infecciosas

Varias otras infecciones se han asociado con granulomas hepáticos. Estos incluyen la enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), la toxoplasmosis, la nocardiosis, la actinomicosis, la salmonelosis, el citomegalovirus y las infecciones por el virus de Epstein-Barr.

Neoplasias:

El linfoma de Hodgkin es la neoplasia maligna más común asociada con la granulomatosis hepática 8 a 17% de los casos. Seguido del linfoma no Hodgkin y en el carcinoma de células renales. Leucemias, adenocarcinomas gastrointestinales y carcinomas hepatocelulares

Los trastornos hematopoyéticos sistémicos se pueden presentar en la biopsia hepática y casos raros de linfoma hepático primario (PHL) puede ser encontrado. El PHL, que se limita al hígado sin compromiso extrahepático, puede presentarse como nódulos solitarios o múltiples. El PHL se define como un linfoma confinado al hígado sin afectación extrahepática y constituye aproximadamente el 0,4% de todos los linfomas extranodales no Hodgkin primarios (NHLs). Afecta más comúnmente a personas de mediana edad, del sexo masculino, que presentan síntomas inespecíficos (fiebre, sudores nocturnos y / o pérdida de peso) y LDH elevada con niveles normales de α -fetoproteína y antígeno carcinoembrionario. La etiología exacta de la PHL es desconocida, pero las infecciones virales crónicas (VHB, VHC, VIH, EBV) y / o la disfunción inmune (es decir, enfermedades autoinmunes o inmunosupresión) pueden jugar un papel en la patogénesis. La mayoría de los PHL son linfomas de células B, siendo el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) el subtipo más común.

Las drogas:

La combinación de inflamación granulomatosa con lesión hepatocelular significativa debe sugerir enérgicamente una lesión hepática asociada al fármaco. Ejemplos de fármacos: sulfa, alopurinol, nitrofurantoína, isoniazida, fenitoína, quinidina, e hidralazina.

Idiopático: Los pacientes pueden tener síntomas como mialgias, artralgias, fiebres y hepatoesplenomegalia. La tasa de sedimentación puede ser muy elevada. Este síndrome se llama hepatitis granulomatosa idiopática. El metotrexato puede considerarse si es sintomático. La hepatitis granulomatosa permanece después de un curso de corticosteroides

Diagnóstico: En enfermedad granulomatosa aun no reconocida, la biopsia hepática es la manera más directa para establecer el diagnóstico. Aun así se debe investigar la causa:

PRIMER PASO: Investigar la muestra de biopsia hepática que orienta el diagnóstico.

SEGUNDO PASO: Historia drogas, exposición a tóxico. (Pensar en reacción de hipersensibilidad).

TERCER PASO: Participación extrahepática

CUARTO PASO: Serologías y hemocultivos

QUINTO PASO: Seguimiento por 3 meses, reinvestigar si hay nuevos o persistentes signos o síntomas

Bibliografía

- Steven L. Flamm. Granulomatous Liver Disease. Clin Liver Dis 16 (2012) 387–396 doi:10.1016/j.cld.2012.03.013
- Stephen M. Lagana, Hepatic Granulomas: Pathogenesis and differential diagnosis. Clin Liver Dis 14 (2010) 605–617 doi:10.1016/j.cld.2010.07.005
- Laura W. Lamps, MD Hepatic Granulomas. A Review With Emphasis on Infectious Causes. Arch Pathol Lab Med—Vol 139, July 2015
- Won-Tak Choi, MD, PhD. Hepatic Lymphoma Diagnosis. Surgical Pathology 11 (2018) 389–402 <https://doi.org/10.1016/j.path.2018.02.003>
- Dominique-Charles Valla, MD HEPATIC GRANULOMAS AND HEPATIC SARCOIDOSIS VOLUME 4 - NUMBER 1 * FEBRUARY 2000