

Granulomas hepáticos

MIQUEL BRUGUERA^a Y ROSA MIQUEL^b

^aServicio de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Concepto

Un granuloma es un agregado de histiocitos, asociado a menudo con otras células inflamatorias, claramente delimitado del parénquima vecino, que se desarrolla en respuesta a agentes externos, bacterias o cuerpos extraños, principalmente^{1,2} (fig. 1). La mayor parte de granulomas hepáticos no se acompañan de lesiones de carácter hepatítico, por lo que no es apropiada la denominación de hepatitis granulomatosa, que debería substituirse por la de granulomas hepáticos.

Epidemiología

Se encuentran granulomas en un 2-10% de las biopsias hepáticas¹. La frecuencia de su detección depende de la población estudiada, de la prevalencia de las distintas causas de granulomas en cada área geográfica y de la frecuencia con que se efectúan biopsias hepáticas percutáneas para el diagnóstico de las enfermedades fébriles o con alteración de las enzimas hepáticas en un determinado hospital³. El examen de cortes seriados de las biopsias hepáticas aumenta las posibilidades de detectar granulomas.

Puntos clave

- Las causas más frecuentes de granulomas hepáticos son la tuberculosis y la sarcoidosis.
- En aproximadamente el 10-15% de los granulomas hallados en una biopsia hepática no se alcanza el diagnóstico etiológico.
- El hallazgo de granulomas exige efectuar de forma sistemática tinciones para bacilos resistentes al alcohol (tinción de Ziehl Neelsen), hongos (plata metenamina) y parásitos (PAS diastasa).
- La mayoría de granulomas no se acompañan de lesiones inflamatorias, por lo que el término hepatitis granulomatosa no es apropiado.

Expresión clínica

En muchos casos, la clínica es la propia de la enfermedad que da lugar a la formación de los granulomas, por ejemplo fiebre y malestar general en el caso de una enfermedad infecciosa. En otros casos, la presencia de granulomas no da lugar a sintomatología, pero sí a una elevación de las enzimas hepáticas, especialmente las de colestasis, **gammaglutamil transpeptidasa** y fosfatasa alcalinas. En muchos casos el hallazgo de granulomas constituye una sorpresa, ya que para el clínico no había ninguna presunción de su existencia.

Los métodos de imagen no muestran anomalías características, aunque pueden verse a veces calcificaciones en la radiografía de abdomen

Patogenia

Los granulomas son consecuencia de una reacción inmune mediada por células, ejercida por el sistema mononuclear fagocítico frente a una sustancia extraña o un antígeno. El proceso de transformación de los macrófagos en células epitelioides depende de la secreción de interferón gamma y de factor de necrosis tumoral beta por linfocitos T cooperadores activados en respuesta a la presencia de antígenos o de cuerpos extraños retenidos⁴.

Tipos histológicos

Hay distintos granulomas según el tipo y disposición de las células que los componen^{4,6}.

Granulomas epitelioides

Son agregados bien circunscritos de histiocitos de citoplasma amplio y de aspecto parecido al de las células epiteliales, por lo que se denominan células epitelioides, rodeados a menudo por una corona de linfocitos (fig. 1). Las células epitelioides son macrófagos activados que han perdido sus propiedades fagocíticas y han desarrollado actividad sintética y secretoria con producción de citocinas. Contienen a veces células multinucleadas formadas por la fusión de algunas células epitelioides. En algunas de ellas los núcleos se agrupan de forma compacta e irregular (células gigantes de tipo de cuerpo extraño) y en otras en la periferia de la célula

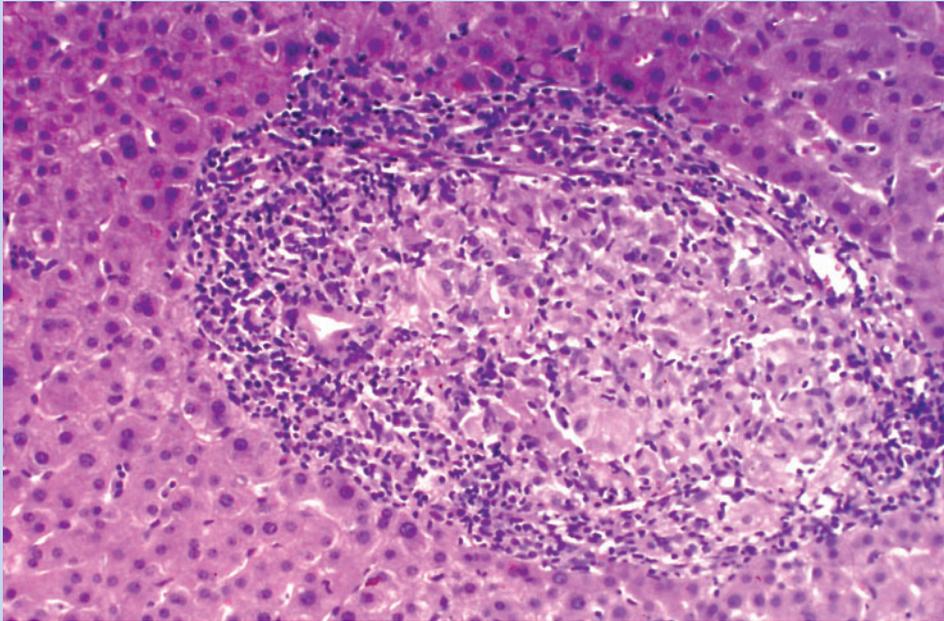


Figura 1. Granuloma epitelióide rodeado por una corona de linfocitos.

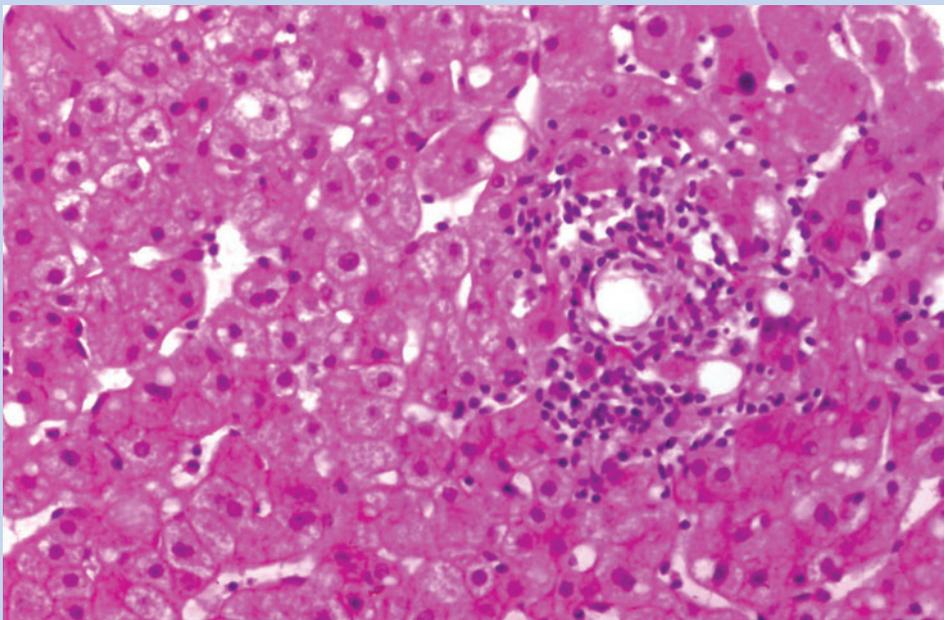


Figura 2. Lipogranuloma. Un agregado de linfocitos y algún macrófago rodean una vacuola clara central.

(células gigantes tipo Langhans). El tipo de células gigantes no aporta ninguna información sobre la etiología del granuloma. Los granulomas epitelioides pueden mostrar necrosis de la parte central (granulomas necrotizantes) y estar rodeados por tejido conjuntivo, e incluso estar hialinizados.

Granulomas linfohistiocitarios/ microgranulomas

Están formados por agregados focales de linfocitos y macrófagos, sin células epitelioides. Generalmente son inespecíficos y traducen la existencia de necrosis focales de células hepáticas.

Lipogranulomas

Son acumulaciones de linfocitos y macrófagos dispuestos alrededor de una vacuola grasa procedente de hepatocitos con grasa que han presentado una necrosis (fig. 2).

Granulomas en anillo (o tipo donut)

Se caracterizan por una vacuola clara central (vacuola de grasa) rodeada por linfocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, y en su periferia por hebras de fibrina, procedentes de la necrosis de la pared sinusoidal (fig. 3).

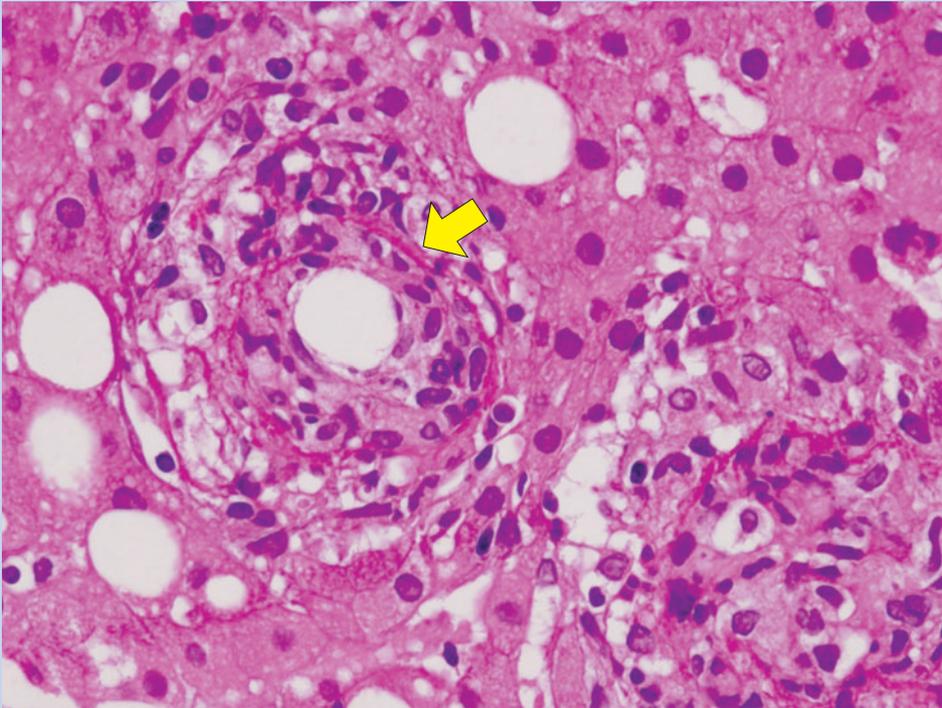


Figura 3. Granuloma en donut, constituido por un agregado de macrófagos y linfocitos que rodean una vacuola clara central y con presencia de un fino anillo de fibrina (flecha).

Causas

En la tabla 1 se enumeran las causas descritas de granulomas hepáticos.

Las más frecuentes son la sarcoidosis y la tuberculosis^{3,4}. En los pacientes con sarcoidosis, se detectan granulomas epitelioides en el hígado de más del 80% de casos, a menudo asociados a hepatomegalia y esplenomegalia. Su localización en gran número de espacios porta puede causar hipertensión portal presinusoidal por afectación de las ramas venosas portales o colestasis por destrucción de los conductos biliares interlobulillares⁷.

En los pacientes con tuberculosis, la incidencia de granulomas hepáticos depende de la forma clínica de tuberculosis. Se observan en más del 90% de los pacientes con formas diseminadas, pero sólo en el 25% de las circunscritas al pulmón. También son frecuentes los granulomas en el hígado de los pacientes con esquistosomiasis, lepra lepromatosa, fiebre Q y brucelosis. Más frecuentes que estas enfermedades, como causa de granulomas hepáticos, son la enfermedad de Hodgkin, la cirrosis biliar primaria y las hepatitis medicamentosas⁹ (tabla 2).

Diagnóstico

La detección de uno o más granulomas en una biopsia hepática obliga a aplicar una estrategia determinada para el diagnóstico de su etiología (tabla 3)¹⁰. En la mayoría de los casos es conveniente efectuar una serie de tinciones para descartar la presencia de microorganismos, como la de Ziehl Neelsen para identificar bacilos resistentes a ácido alcohol, PAS diastasa para reconocer parásitos y hongos, y plata metenamina para teñir hongos. En el caso de que estas tinciones den un

Tabla 1. Causas de granulomas hepáticos

Mecanismo de producción	Ejemplos
Infecioso	Bacterias: micobacterias, <i>Brucella</i> , B. de Hansen, <i>Yersinia</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Listeria</i> Virus: citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis C Hongos: histoplasma, <i>Candida</i> , <i>Actinomyces israeli</i> , <i>Criptococcus</i> Riquetsia: <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Rickettsia conori</i> Parásito: <i>Esquistosoma mansoni</i> , <i>toxoplasma</i> , <i>Toxocara canis</i> Espiroqueta: <i>Treponema pallidum</i>
Inmunológico	Sarcoidosis Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante Trasplante hepático Enfermedad de Crohn Vasculitis
Cuerpos extraños	Talco, silicona, bilis, aceite mineral, berilio
Neoplásico	Linfoma de Hodgkin Carcinoma hepatocelular Carcinoma renal
Medicamentoso	Alopurinol, hidantoínas, fenilbutazona, carbamazepina, quinidina, procainamida, mesalamina, diltiazem, hidralazina, sulfonamidas

resultado negativo, se debe valorar una serie de características del granuloma, como su situación topográfica dentro del lobulillo, las células que lo componen, si hay inclusiones celulares o depósitos de otro material o si hay necrosis en el interior del granuloma, y si tienden a unirse con granulomas vecinos (coalescencia). La aplicación de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tejido hepático puede revelar la presencia de ácido desoxirribonucleico de virus (virus Epstein-Barr, citomegalovirus [CMV]), bacterias (*Yersinia*, micobacterias, *Listeria*) o protozoos (*Toxoplasma gondii*), de biopsias que contenían granulomas¹¹.
 La secuencia de preguntas que se indica a continuación puede facilitar la identificación de la etiología de un granuloma hepático en muchas ocasiones.

¿Se ve la causa del granuloma en su interior?

En primer lugar, debe investigarse si se reconoce el agente causal del granuloma en su interior cuando se examina la biopsia. Ello sucede cuando se ve un huevo de *Esquistosoma mansoni*¹² o restos de él (fig. 4), o si las tinciones para bacilos u hongos permiten reconocer el agente infeccioso, como *Candidas*, o micobacterias, o finalmente si se identifican cuerpos extraños, como partículas de silicona o talco, al examinar la biopsia con microscopia de luz polarizada^{5,13}. En estos casos, la etiología del granuloma aparece clara desde el punto de vista histológico.

¿Se ve alguna característica típica de una etiología concreta?

En algunas ocasiones no se reconoce en el interior del granuloma la causa que lo ha provocado, pero alguna característica de éste, como su situación, su forma o su contenido, indica la etiología (tabla 3). Cuando el granuloma se sitúa en un espacio porta alrededor de un conducto biliar con lesión de su epitelio

Tabla 2. Características de granulomas que pueden ser útiles para el diagnóstico etiológico

Característica	Posibles causas
Necrosis	Tuberculosis, histoplasmosis, brucelosis
Eosinófilos	Fármacos, parasitosis
Fibrosis hialina	Sarcoidosis
Necrosis purulenta	Enfermedad por arañazo de gato, <i>Yersinia</i>
Macrófagos en empalizada	Fasciola, <i>Larva migrans</i> , <i>Yersinia</i>
Anillo de fibrina	Fiebre Q, hepatitis A, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, alopurinol

(colangitis destructiva), el diagnóstico de cirrosis biliar primaria es muy plausible^{14,15}. La coalescencia de varios granulomas en distintas fases de maduración, especialmente en las áreas portales, indica su naturaleza sarcoide^{4,7}. La presencia de una vacuola clara central, formada por grasa, y de un anillo fibrinoide es característico de la fiebre Q¹⁶, aunque granulomas en forma de donut también se han descrito en casos aislados de hepatitis A¹⁷, mononucleosis¹⁸, infección por CMV¹⁹, infecciones bacterianas^{20,21} y en la toxicidad por alopurinol²². La presencia de necrosis en el centro del granuloma indica tuberculosis o infección por hongos. Si el granuloma se sitúa en la vecindad de una arteria dañada, debe considerarse el diagnóstico de una vasculitis²³.

¿Disponemos de información clínica que haga verosímil una etiología?

Cuando el granuloma no tiene ninguna particularidad especial, pero se alcanza un diagnóstico a través de un contexto clínico, por ejemplo fiebre y adenopatías en la enfermedad de Hodgkin²⁴. En los pacientes tratados con un fármaco del que se sabe que puede causar granulomas, debe sospecharse en primer lugar esta etiología, especialmente si se ven eosinófilos en su interior²⁵. Si se obtiene la positividad de algún resultado en las pruebas de laboratorio que sea característica de alguna enfermedad particular, como la de los anticuerpos antimitocondria-

Tabla 3. Sistemática diagnóstica

<p>Primer paso: examen del granuloma buscando el agente causal en su interior Huevos o restos de huevo de esquistosoma en la preparación teñida con hematoxilina eosina Examen con microscopia de polarización para buscar cuerpos extraños birrefringentes, como talco o silicona Solicitar tinciones de Ziehl Neelsen, plata metenamina y PAS</p>
<p>Segundo paso: examen de las tinciones especiales Buscar bacilos resistentes a ácido-alcohol, hongos, parásitos</p>
<p>Tercer paso: valorar las características del granuloma Si son coalescentes, sospechar sarcoidosis Si hay localización portal y centrado por un conducto biliar dañado, sospechar una CBP Si tiene forma de donut, considerar fiebre Q si el paciente tiene fiebre Si hay eosinófilos, pensar en granuloma por medicamentos</p>
<p>Cuarto paso: valorar los datos clínicos Anamnesis de consumo de fármacos Radiografía de tórax para buscar lesiones tuberculosas y si hay adenopatías mediastínicas (sarcoidosis) Si presenta fiebre con adenopatías, pensar en enfermedad de Hodgkin Examinar los resultados de serología viral (virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis C, citomegalovirus), anticuerpos antimitocondriales y serología brucelar Se debe proceder al paso siguiente cuando no se ha alcanzado el diagnóstico en el paso anterior</p>

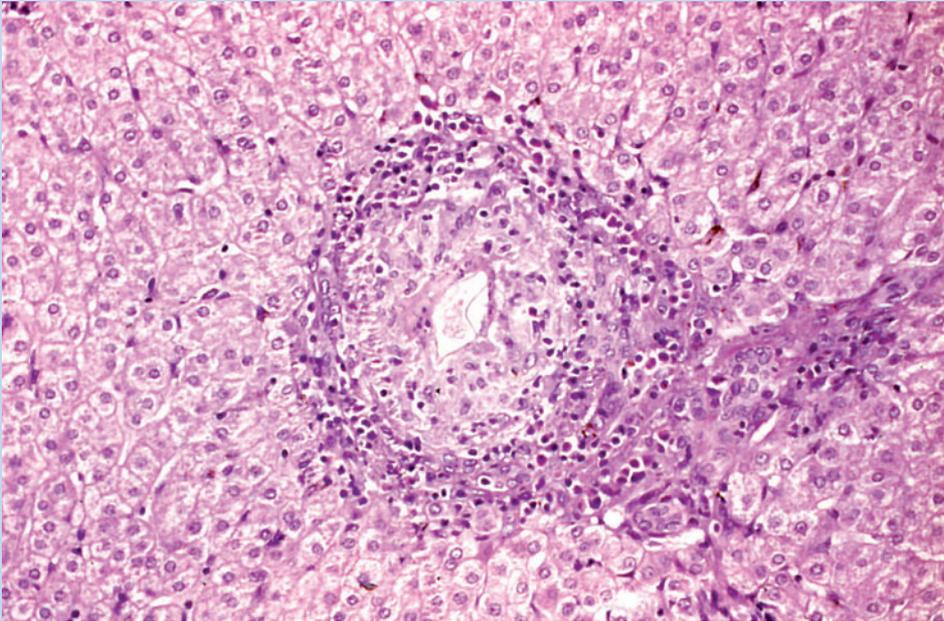


Figura 4. Granuloma esquistosomiásico. En el interior del granuloma se aprecian restos del huevo del parásito.

les en un paciente con colestasis bioquímica, que es específico de la cirrosis biliar primaria, o en la serología para algún agente infeccioso, como *Brucella*, *Listeria*, bacilo de Hansen, *Yersinia*, *Bartonella henselae* o *Treponema pallidum* en un paciente con fiebre, el diagnóstico de la causa del granuloma se puede efectuar con elevada probabilidad de acertar²⁶⁻²⁸.

No hay información clínica o histológica útil

Cuando ni el examen morfológico del granuloma, ni los hallazgos clínicos o serológicos permiten alcanzar el diagnóstico etiológico del granuloma, nos debemos conformar con hacer el diagnóstico de granuloma de causa desconocida. Esto ocurre con una frecuencia entre el 10 y el 15% de los granulomas en las series más amplias⁹. En los últimos años se ha señalado una frecuencia relativamente alta de granulomas inespecíficos en biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis C crónica, tratados o no con interferón²⁹⁻³², y algunos después de un trasplante hepático por una cirrosis causada por el virus de la hepatitis C³³. En estas circunstancias, el hallazgo de los granulomas, generalmente casual, en una biopsia hepática efectuada por alguna otra indicación, no debe impulsar a efectuar exploraciones complejas. En el caso de granulomas hallados como lesión fundamental en biopsias hepáticas efectuadas para diagnóstico de alguna manifestación clínica, como fiebre, o analítica, como elevación de la fosfatasa alcalina, deberá procederse a utilizar otros recursos para alcanzar el diagnóstico.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- **Kleiner DE. Granulomas in the liver. Semin Diagn Pathol. 2006;23:161-9.**
- Bruguera Cortada M. Granulomas of the liver. En: Weisntein WM, Hawkey CJ, Bosch J, editors. Clinical Gastroenterology and Hepatology. London: Elsevier Mosby; 2005.
- Wainwright H. Hepatic granulomas. Europ J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:93-5.
- **Lefkowitz. Hepatic granulomas. J Hepatol. 1999;30(Suppl 1):40-5.**
- **Ishak K. Granulomas of the liver. En: Ioachim HL, editor. Pathology of granulomas. New York: Raven Press; 1983. p. 307-70.**
- Ferrell LD. Hepatic granulomas: a morphologic approach to diagnosis. Surg Pathol. 1990;3:87-106.
- Ishak KG. Sarcoidosis of the liver and the bile ducts. Mayo Clin Proc. 1998;73:467-72.
- Asada Y, Hayashi T, Sumiyoshi A, Aburaya M, Shishime E. Miliary tuberculosis presenting as fever and jaundice with hepatic failure. Hum Pathol. 1991;22:92-4.
- Gaya DR, Thorburn D, Oien KA, Morris AJ, Stanley AJ. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. J Clin Pathol. 2003;56:850-3.
- **Denk H, Scheuer PJ, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, et al. Guidelines for the diagnosis and interpretation of hepatic granulomas. Histopathology. 1994;25:209-18.**
- Drebber U, Kasper HU, Ratering J, Wedemeyer W, Schirmacher P, Dienes HP, et al. Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis - a study of 442 cases. Liver Intern. 2008;28:828-34.
- Bica I, Hamer DH, Stadelcker MJ. Hepatic schistosomiasis. Infect Dis Clin North Am. 2000;3:583-604.
- Leong ASY, Disney APS, Gowe DV. Spallation and migration of silicone from blood-pump tubing in patients on hemodialysis. N Engl J Med. 1982;306:135-40.
- Lee RG, Epstein O, Jauregui H, Sherlock S, Scheuer PJ. Granulomas in primary biliary cirrhosis: a prognostic feature. Gastroenterology. 1981;81:983-6.
- Nakanuma Y, Ohta G. Quantitation of hepatic granulomas and epithelioid cells in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 1983;3:423-7.
- Pellegrin M, Desbol G, Auvergnat JC, Familiades J, Faure H, Guiu M, et al. Granulomatous hepatitis in Q fever. Hum Pathol. 1980;11:51-7.
- Ponz E, Garcia Pagan JC, Bruguera M, Bruix J, Rodes J. Hepatic fibrin-ring granulomas in a patient with hepatitis A. Gastroenterology. 1991;100:269-70.
- Nenert M, Mavie P, Dubuc N, Deforges L, Zafrani ES. Epstein-Barr virus infection and hepatic fibrin-ring granulomas. Hum Pathol. 1988;19:608-10.
- Lobdell DH. Ring granulomas in cytomegalovirus hepatitis. Arch Pathol Lab Med. 1987;111:881-2.
- Font J, Bruguera M, Perez Villa F, Ingelmo M. Hepatic fibrin-ring granulomas caused by *Staphylococcus epidermidis* generalized infection. Gastroenterology. 1987;93:1449-51.

21. Marazuela M, Moreno A, Yebra M, Cerezo E, Gomez-Gesto C, Vargas JA. Hepatic fibrin-ring granulomas: A clinicopathological study of 23 patients. *Hum Pathol.* 1991;22:607-13.
22. Vanderstigel M, Zafrani ES, Lejone JL, Schaeffer A, Portos JL. Allopurinol hypersensitivity syndrome as a cause of hepatic fibrin-ring granulomas. *Gastroenterology.* 1986;90:188-90.
23. Baysler L, Roblot P, Ramassamy M, Silvain C, Levillain P, Becq-Giraudon B. Hepatic fibrin-ring granulomas in giant cell arteritis. *Gastroenterology.* 1993;105:272-3.
24. O'Connell MJ, Schimpff SC, Kirschner RH, Abt AB, Wiernik PH. Epithelioid granulomas in Hodgkin's disease: a favourable prognostic sign? *JAMA.* 1975;233:886-9.
25. McMaster KR, Hennigar GR. Drug-induced granulomatous hepatitis. *Lab Invest.* 1981;44:61-73.
26. Cervantes F, Carbonell J, Bruguera M, Force L, Webb S. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Post Med J.* 1982;58:346-50.
27. Chen TSN, Drutz DJ, Whelan GE. Hepatic granulomas in leprosy. Their relation to bacteremia. *Arch Pathol Lab Med.* 1976;100:182-5.
28. Murray FE, O'Loughlin S, Dervan P, Lennon JR, Crowe J. Granulomatous hepatitis in secondary syphilis. *Ir J Med Sci.* 1990;159:53-4.
29. Mert A, Tabak F, Ozaras R, Tahan V, Senturk H, Ozbay G. Hepatic granulomas in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33:342-3.
30. Glazer E, Ejaz A, Coley CJ II, Bednarek K, Theise ND. Fibrin ring granuloma in chronic hepatitis C: virus related vasculitis and/or immune complex disease. *Semin Liver Dis.* 2007;27:227-30.
31. Harada K, Minato H, Hiramatsu K, Nakanuma Y. Epithelioid cell granulomas in chronic hepatitis C: immunohistochemical character and histologic markers of favourable response to interferon therapy. *Histopathology.* 1998;33:216-21.
32. Ozaras R, Tahan V, Mert A, Uraz S, Kanat M, Tabak F, et al. The prevalence of hepatic granulomas in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:449-52.
33. Emile JF, Sebah M, Feray C, David F, Reynes M. The presence of epithelioid granulomas in hepatitis C virus - related cirrhosis. *Hum Pathol.* 1993;24:1095-7.
34. Vakiani E, Hunt KK, Mazziotta RM, Emond JC, Brown RS, Lefkowitz JH, et al. Hepatitis C-associated granulomas after liver transplantation. Morphologic spectrum and clinical implications. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:128-34.
35. McGluggage WG, Sloan JM. Hepatic granulomas in Northern Ireland: a thirteen year review. *Histopathology.* 1994;25:219-28.
36. Alcantara-Payawal DE, Matsumura M, Shiratori Y, Okudaira T, Gonzalez R, Lopez RA, et al. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* using polymerase chain reaction assay among patients with hepatic granuloma. *J Hepatol.* 1997;27:620-7.
37. Valla D, Pessegueiro-Miranda H, Degott C, Lebrec D, Rueff B, Benhamou JP. Hepatic sarcoidosis with portal hypertension. A report of seven cases with a review of the literature. *Q J Med.* 1987;63:531-44.