

# Hepatitis granulomatosa, descifrando un soslayado espectro: enfoque basado en un caso clínico

## Granulomatous hepatitis, deciphering an elusive spectrum: a clinical case-based approach

Julián Rondón-Carvajal,<sup>1\*</sup>  Óscar Reyna-Carrasco,<sup>2</sup>  Melissa Lara-Viáfara.<sup>3</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Rondón-Carvajal J, Reyna-Carrasco O, Lara-Viáfara M. Hepatitis granulomatosa que descifra un soslayado espectro: enfoque basado en un caso clínico. *Revista colomb. Gastroenterol.* 2023;38(3):383-391. <https://doi.org/10.22516/25007440.980>

<sup>1</sup> Médico internista, Pontificia Universidad Javeriana. Profesor ocasional, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico internista, Pontificia Universidad Javeriana. Profesor ocasional, Departamento de Medicina Interna, Universidad Libre. Cali, Colombia.

<sup>3</sup> Médica residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Universidad Libre. Cali, Colombia.

\*Correspondencia: Julián Rondón-Carvajal.  
[julian.rondon@udea.edu.co](mailto:julian.rondon@udea.edu.co)

Fecha recibido: 14/10/2022

Fecha aceptado: 13/12/2022



### Resumen

La hepatitis granulomatosa es una entidad histopatológica bien definida que se caracteriza por la presencia de agregados de macrófagos modificados (de aspecto epiteliode) y otras células inflamatorias que se acumulan luego de la exposición persistente a antígenos, lo que induce una respuesta inmunitaria celular mediada por la liberación de varias citocinas (entre las que se destacan el interferón gamma [INF- $\gamma$ ], el factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ] y la interleucina 12 [IL-12]) que estimulan la fusión de células mononucleares para culminar en la formación de células gigantes multinucleadas con un borde circundante de linfocitos y fibroblastos. Representa entre el 2 % y el 15 % de todos los estudios anatomopatológicos de hígado, en el curso por lo general de un patrón bioquímico de tipo infiltrativo o colestásico. Se propone un enfoque práctico a partir de un caso clínico retador de un paciente con fiebre de origen desconocido en una zona de incidencia intermedia para tuberculosis, como lo es Colombia.

### Palabras clave

Granuloma, hepatitis, sarcoidosis, tuberculosis, fiebre de origen desconocido.

### Abstract

Granulomatous hepatitis is a well-defined histopathologic entity characterized by aggregates of modified macrophages (epithelioid in appearance) and other inflammatory cells that accumulate after persistent exposure to antigens. It induces a cellular immune response mediated by the release of various cytokines (including interferon-gamma [INF- $\gamma$ ], tumor necrosis factor-alpha [TNF- $\alpha$ ], and interleukin 12 [IL-12]) that stimulate mononuclear cell fusion, culminating in the formation of multinucleated giant cells with a surrounding border of lymphocytes and fibroblasts. It represents between 2% and 15% of all pathological liver studies, usually during an infiltrative or cholestatic biochemical pattern. A practical approach is proposed based on a challenging clinical case of a patient with a fever of unknown origin in an intermediate incidence area for tuberculosis, such as Colombia.

### Keywords

Granuloma, hepatitis, sarcoidosis, tuberculosis, fever of unknown origin.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 35 años, afrodescendiente, natural del litoral pacífico colombiano, sin antecedentes relevantes. Consultó por un cuadro clínico de 1 año de evolución consistente en dolor abdominal difuso, que posteriormente se

localizó en el hipocondrio derecho. Además, tuvo una fiebre objetiva persistente de 3 meses de evolución, pérdida ponderal no cuantificada y adenopatías axilares de predominio derecho, subcentimétricas, no dolorosas. En el examen físico no se encontraron masas ni organomegalias. Negaba viajes recientes o consumo de medicamentos alopáticos u homeopáticos.

Dentro del abordaje diagnóstico inicial, llamaba la atención un patrón bioquímico hepático de tipo infiltrativo (**Tabla 1**). La ecografía hepatobiliar descartó una dilatación de la vía biliar intra- o extrahepática, sin masas o colecciones en el parénquima hepático. Ante la persistencia de la fiebre, se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen contrastada, en la que se observaron múltiples lesiones focales hipodensas en el lóbulo hepático derecho, no sugestivas de abscesos (**Figura 1**).

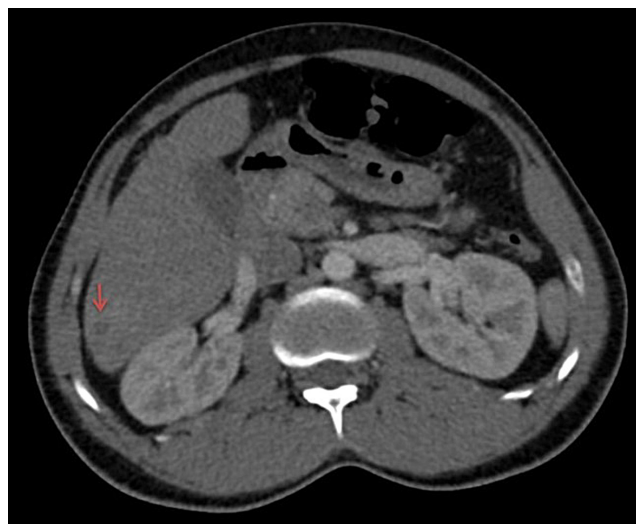
**Tabla 1.** Bioquímica básica

| Parámetro                | Resultado | Valor de referencia      |
|--------------------------|-----------|--------------------------|
| Leucocitos               | 7620      | 4500-10 000/ $\mu$ L     |
| Neutrófilos              | 4750      | 1400-6500/ $\mu$ L       |
| Linfocitos               | 2240      | 1200-3400/ $\mu$ L       |
| Eosinófilos              | 70        | 0-700/ $\mu$ L           |
| Monocitos                | 340       | 0-1200/ $\mu$ L          |
| Basófilos                | 50        | 0-200/ $\mu$ L           |
| Hemoglobina              | 15        | 12,5-16 g/dL             |
| Plaquetas                | 246 000   | 150 000-450 000/ $\mu$ L |
| PCR                      | 42,9      | 0-5 mg/L                 |
| Procalcitonina           | 0,087     | 0 ng/mL                  |
| Bilirrubina directa      | 1,81      | 0-0,3 mg/dL              |
| Bilirrubina indirecta    | 0,04      | 0-1,1 mg/dL              |
| Bilirrubina total        | 1,85      | 0,2-1,3 mg/dL            |
| ALT                      | 41,2      | 14-54 U/L                |
| AST                      | 40,8      | 15-41 U/L                |
| Fosfatasa alcalina       | 701       | 38-128 U/L               |
| PT                       | 11,3      | 10,1-11,8 s              |
| Albúmina                 | 4,4       | 3,5-5,2 g/dL             |
| ECA                      | 31,7      | 9-97 U/L                 |
| Calcio en orina 24 horas | 197,87    | 100-249 mg/24 h          |

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; ECA: enzima convertidora de la angiotensina; PCR: proteína C-reactiva; PT: tiempo de protrombina. Elaborada por los autores.

Luego de dos semanas de estudios no concluyentes, se decidió llevarlo a biopsia hepática (**Figura 2**). Las tinciones PAS, Gomory, Grocott para hongos, Ziehl-Neelsen para bacterias ácido-alcohol resistentes (BAAR), Gram y Warthin-Starry fueron negativos, al igual que la reacción en cadena de polimerasa múltiple y el cultivo en medio líquido

para *Mycobacterium tuberculosis*, con un tiempo de incubación de 42 días.

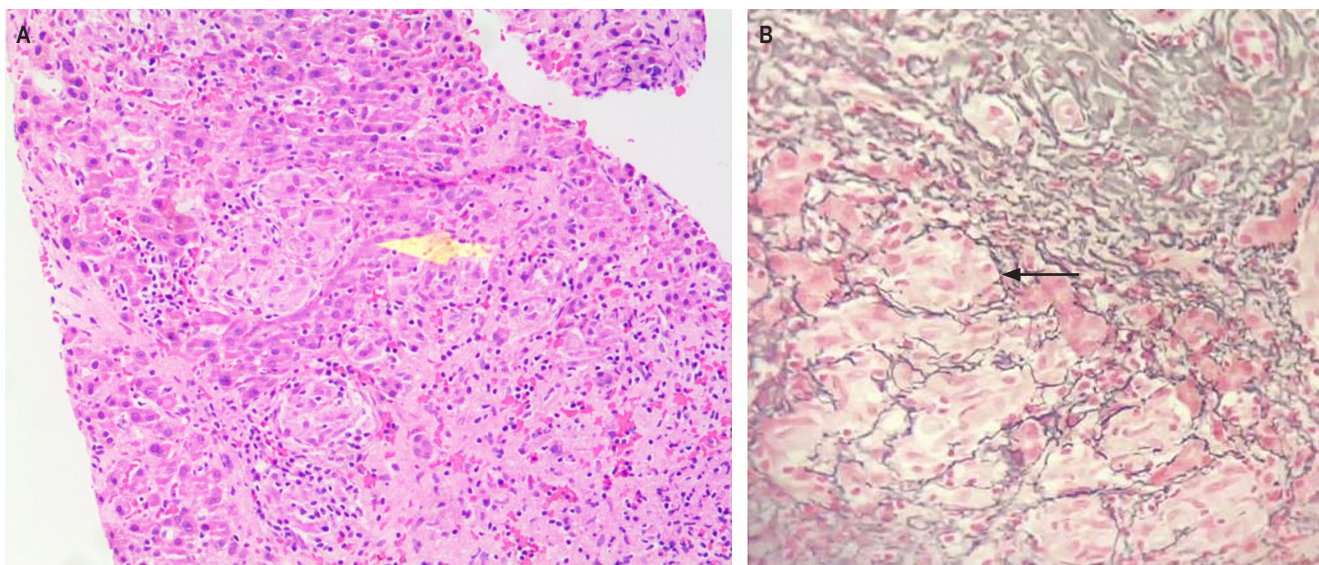


**Figura 1.** TAC de abdomen contrastada (corte axial). Se observan lesiones hipodensas en el lóbulo hepático derecho, con realce periférico con el medio de contraste de hasta 26 x 29 mm. Vesícula biliar y vías intra- y extrahepáticas de características normales (flecha roja). Cortesía del Servicio de Radiología e Imágenes Diagnósticas, IDIME. Consorcio Clínica Nueva Rafael Uribe Uribe. Cali, Colombia.

Teniendo en cuenta el grupo étnico, la distribución periportal de los granulomas y la ausencia de caseificación en los mismos, se consideró la sarcoidosis como diagnóstico diferencial, por lo que se solicitaron niveles de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y calcio en orina de 24 horas (a pesar de su baja sensibilidad); se complementó con una TAC de alta resolución (TACAR) de tórax (**Figura 3**), además de un lavado broncoalveolar por fibrobroncoscopia con estudios citológicos y microbiológicos negativos.

Se ampliaron estudios para causas infecciosas, autoinmunes y misceláneas en el contexto de fiebre de origen desconocido (**Tablas 2 y 3**). Aunque el primer reporte de la prueba de Mantoux (PPD) fue de 0 mm, un segundo estudio realizado a las 2 semanas se interpretó en 9 mm (efecto *booster* en caso probable), por lo que se decidió iniciar el tratamiento tetraconjugado con HRZE (H: isoniazida, R: rifampicina, Z: pirazinamida, E: etambutol) por al menos dos meses dada la disponibilidad de ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) en el contexto de una probable tuberculosis con compromiso hepático localizado a pesar de la ausencia de estudios microbiológicos confirmatorios (cultivos para *M. tuberculosis* negativos en el lavado broncoalveolar y muestra de tejido hepático) y adenopatías calcificadas en la ventana mediastinal de TACAR de tórax.

El paciente presentó mejoría de los síntomas (desaparición de picos febriles y dolor abdominal) y normalización del perfil bioquímico hepático pasados 14 días desde el inicio de la



**Figura 2.** Biopsia hepática. **A.** Los cortes muestran el parénquima hepático con numerosos granulomas pequeños, que son frecuentes en la región periportal, constituidos por numerosos agregados compactos de células epitelioides con escaso infiltrado linfocitario alrededor, sin necrosis (hematoxilina y eosina, 100x); no se observaron hongos o micobacterias en las coloraciones de PAS y Ziehl-Neelsen (flecha amarilla). **B.** En la coloración de retículo se observa un manguito de fibrosis alrededor de los granulomas (flecha negra). Los hallazgos morfológicos corresponden a una hepatitis granulomatosa (tinción de sal de plata, 40x). Cortesía de la Dra. María Mercedes Mendoza, médica patóloga, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

terapia empírica antituberculosa, sin llegar a recibir ningún esteroide sistémico, como inicialmente se había planteado. A la fecha, viene en seguimiento ambulatorio por medicina interna e infectología, con una buena respuesta clínica y normalización de perfil bioquímico hepático.

## DISCUSIÓN

El enfoque de la fiebre de origen desconocido siempre será un reto para el clínico. Aunque hasta el 70% de causas obedecen a procesos infecciosos, en ocasiones las pistas son confusas, lo que obliga a dirigir estudios de acuerdo con detalles dinámicos tanto del examen físico como de las ayudas diagnósticas, dentro de los que se destaca la biopsia hepática<sup>(1)</sup>, de gran utilidad en países considerados endémicos para tuberculosis como Colombia, donde la prevalencia alcanza los 26 casos por millón de habitantes, con una tasa de incidencia de 22,6 casos por cada 100 000<sup>(2)</sup> y cuya presentación extrapulmonar se presenta hasta en el 15% de casos y se asocia a compromiso pulmonar al momento del debut en cerca del 11% de los mismos; la prevalencia de compromiso hepático en tuberculosis activa se estima en 1%<sup>(2,3)</sup>.

Así mismo, alrededor del 15% de las biopsias hepáticas reportarán hepatitis granulomatosa, entidad que abarca una amplia gama de entidades de tipo infeccioso o no infeccioso; en esta última categoría se incluyen causas



**Figura 3.** TAC de tórax contrastada (ventana mediastinal). Se evidencian adenopatías subcarinales calcificadas de 12,9 mm x 12,8 mm e hiliares derechas de aspecto residual (flecha roja). Cortesía del Servicio de Radiología e Imágenes Diagnósticas, IDIME. Consorcio Clínica Nueva Rafael Uribe Uribe. Cali, Colombia.

autoinmunes, toxicidad inducida por fármacos o idiopáticas. La epidemiología depende de la zona geográfica y de las condiciones sociodemográficas de la población. Coash y colaboradores<sup>(4)</sup> informaron que el 66% de casos eran secundarios a una enfermedad sistémica, 28% a trastornos

**Tabla 2.** Estudios microbiológicos

| Parámetro                                                        | Resultado              | Valor de referencia |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|
| Tuberculina (PPD); segunda muestra                               | 9 mm                   | < 10 mm             |
| Hemocultivos #3                                                  | Negativos              |                     |
| Detección de <i>M. tuberculosis</i> (PCR) en bloque de parafina  | No detectable          |                     |
| Tinción de Gram en BAL                                           | Negativo               |                     |
| Baciloscopia en BAL                                              | Negativo               |                     |
| KOH en BAL                                                       | Negativo               |                     |
| Cultivo para hongos en BAL                                       | Negativo               |                     |
| Cultivo para micobacterias en BAL y muestra de tejido hepático   | Negativo a los 42 días |                     |
| <i>Toxoplasma gondii</i> , anticuerpo IgM                        | No reactivo            |                     |
| <i>Toxoplasma gondii</i> , anticuerpo IgG                        | No reactivo            |                     |
| Prueba de avidéz toxoplasma IgG                                  | No reactivo            |                     |
| Antígenos febriles                                               | Negativos              |                     |
| <i>Rickettsia rickettsii</i> IgG                                 | No reactivo            |                     |
| <i>Rickettsia rickettsii</i> IgM                                 | No reactivo            |                     |
| <i>Coxiella burnetii</i> fases 1 y 2, anticuerpos IgG            | No reactivo            |                     |
| HBsAg                                                            | No reactivo            |                     |
| Anti-VHC                                                         | No reactivo            |                     |
| ELISA para VIH ½                                                 | No reactivo            |                     |
| Anticuerpo <i>antiBrucella</i> IgM                               | Negativo               |                     |
| Anticuerpos <i>antiBrucella</i> IgG                              | Negativo               |                     |
| Anticuerpos totales <i>antiBrucella</i> , prueba rosa de Bengala | Menor de 25            |                     |

Anti-VHC: anticuerpos contra el virus de la hepatitis C; ELISA: enzimmunoanálisis de adsorción; FBC/BAL: fibrobroncoscopia + lavado broncoalveolar; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; KOH: hidróxido de potasio; PPD: prueba cutánea de derivado proteico purificado; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Elaborada por los autores.

**Tabla 3.** Estudios de autoinmunidad

| Parámetro                                                  | Resultado         | Valor de referencia |
|------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|
| ANA                                                        | 1:160 patrón AC-4 | < 1:80              |
| Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA-c y ANCA-p) | No reactivo       |                     |
| AMA                                                        | No reactivo       |                     |
| Complemento C3                                             | 252               | 88-165 mg/dL        |
| Complemento C4                                             | 58,2              | 14-44 mg/dL         |

AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares. Elaborada por los autores.

hepáticos primarios y 6% idiopáticos. Entre sarcoidosis, infección por micobacterias, colangitis biliar primaria y hepatotoxicidad por medicamentos se encuentra el 75% del total de causas descritas<sup>(3,5)</sup>.

En presencia de granulomas epitelioides (diferenciación homogénea de macrófagos activados en células secretoras de citocinas, sin inclusiones), la presencia o no de necrosis orientará un enfoque clínico dirigido. Luego de un estudio sistemático que permita excluir las causas infecciosas y no infecciosas más frecuentes, entre el 13% y el 36% de casos se considerarán idiopáticos, lo que se asocia a buen pronóstico<sup>(5)</sup>.

Según la presencia de algunos grupos celulares específicos, es posible cercar el umbral diagnóstico; de este modo, la presencia de células plasmáticas en el manto linfocítico sugiere compromiso hepático por sífilis, mientras que numerosos eosinófilos podrían indicar una hipersensibilidad a medicamentos o una enfermedad parasitaria como esquistosomiasis<sup>(6)</sup>. En el caso de tuberculosis con compromiso hepático, se describe en la mayoría de los casos la formación de granulomas de mayor complejidad (granulomas inmunes) compuestos por macrófagos transformados en histiocitos epitelioides rodeados por linfocitos T y B diferenciados en células plasmáticas<sup>(6,7)</sup>; sin embargo, a partir de extensas series de casos, se prefiere clasificar el compromiso hepático por tuberculosis en dos escenarios: como parte de una presentación miliar y como enfermedad localizada, que puede dividirse a su vez en tuberculosis focal o nodular (incluidos absceso hepático o tuberculomas) y en la forma tubular (afectación del conducto intrahepático). El espectro clínico de la tuberculosis hepática localizada va desde el absceso hepático tuberculoso hasta el pseudotumor tuberculoso, la tuberculosis hepática primaria, la hepatitis tuberculosa, la colangitis tuberculosa y la tuberculosis de la vía biliar, lo que genera cierta confusión en la clasificación y el significado clínico de esta enfermedad. Por lo anterior, surge una clasificación práctica de la tuberculosis hepática propuesta por Álvarez en 1998<sup>(8)</sup>, quien la divide de la siguiente manera:

- Tuberculosis miliar (50%-80% de los casos): consiste en la afectación hepática como parte de una tuberculosis miliar generalizada, sin signos o síntomas relevantes para el hígado.
- Hepatitis tuberculosa: se presenta con fiebre inexplicable, con o sin ictericia leve y hepatomegalia, granulomas caseificantes o no caseificantes en la biopsia hepática y mejoría con el tratamiento antituberculoso.
- Tuberculosis hepatobiliar: se presenta con signos y síntomas relevantes para el tracto hepatobiliar e incluye dos subtipos: el primero sin afectación de las vías biliares, que se presenta como nódulos solitarios o múltiples, tuberculomas y abscesos hepáticos tuberculosos; y el segundo con afectación de las vías biliares que provoca ictericia obstructiva, ya sea por el aumento

de tamaño de los ganglios que rodean las vías biliares o por la afectación granulomatosa de la pared ductal que produce estenosis inflamatoria. Incluye también la tuberculosis hepática primaria en forma de masa, que simula un carcinoma intrahepático o un colangiocarcinoma hiliar, por lo que la importancia del diagnóstico histopatológico es crítica.

De igual forma, la localización de los granulomas en la muestra de patología puede orientar el diagnóstico; por ejemplo, en casos de colangitis biliar primaria y sarcoidosis se observan cerca de las tríadas portales, mientras que los granulomas inducidos por fármacos están más a menudo mal definidos y se encuentran dentro de los lóbulos hepáticos<sup>(4,9)</sup>; en el caso del compromiso hepático por tuberculosis, la localización de los granulomas es variable y se puede extender por todo el lóbulo, con frecuencia cerca de las tríadas portales, donde tienden a unirse hasta en las áreas centrilobulares. Además, la morfología de los granulomas es inespecífica teniendo en cuenta que otras enfermedades granulomatosas pueden producir lesiones similares en la pared de la vena hepática central<sup>(7,9)</sup>.

Finalmente, en el escenario de granulomas epitelioides, la presencia o no de necrosis, así como de *caseum* orientarán decididamente el enfoque diagnóstico y terapéutico en el tiempo. En el caso de la tuberculosis, a medida que los granulomas aumentan de tamaño, puede desarrollarse una necrosis de caseificación central con la formación de una cápsula alrededor de los mismos luego de la transformación de histiocitos en fibroblastos. Por lo general, las tinciones o los cultivos ácido-alcohol resistentes son positivos en el 0% al 59% de las biopsias hepáticas<sup>(10)</sup>, pero es más probable que las micobacterias se encuentren en los granulomas con necrosis caseosa<sup>(6,9)</sup>, lo que explica los estudios microbiológicos negativos en nuestro caso, teniendo en cuenta los hallazgos histopatológicos descritos<sup>(10)</sup>.

Los cultivos proporcionan la mayor evidencia de tuberculosis hepática, pero la sensibilidad puede ser inferior al 10%<sup>(9,10)</sup>. Así mismo, la PCR para el ADN de *M. tuberculosis* tiene una sensibilidad del 53% al 88% y una especificidad del 96% al 100% para detectar la tuberculosis hepática, por lo que un reporte negativo no descarta este diagnóstico<sup>(10)</sup>. Algunos pacientes con tuberculosis pueden tener resultados negativos de la PCR del tejido hepático debido a la escasez de micobacterias o a la posible naturaleza reactiva de los granulomas hepáticos<sup>(8,10)</sup>.

Por su parte, la sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa crónica caracterizada por granulomas epitelioides no caseificantes que afectan a múltiples órganos del cuerpo. Afecta con frecuencia a los pulmones, los ganglios linfáticos y el hígado, pero puede afectar a cualquier órgano del cuerpo. La afectación hepática por sarcoidosis es al menos

dos veces más frecuente en los afroamericanos que en los caucásicos y ocurre entre el 11% y el 80%, la mayoría de manera asintomática<sup>(11)</sup>.

Entre el 50% y 79% de las biopsias hepáticas en pacientes con sarcoidosis muestran evidencia de granulomas hepáticos. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y el prurito; solo el 10% cursa con hepatomegalia y menos del 5% se presenta con ictericia aislada<sup>(10)</sup>; la hipertensión portal se observa hasta en un 3% de los casos<sup>(11,12)</sup>. Existen 3 categorías histológicas de sarcoidosis hepática: colestática, necroinflamatoria y vascular<sup>(12)</sup>. La histología típicamente reporta granulomas epitelioides no necrotizantes, aunque se han descrito granulomas necrotizantes en el contexto de la sarcoidosis<sup>(12,13)</sup>.

En las últimas décadas se han realizado importantes avances para definir mejor las características clínicas, radiológicas, inmunológicas y patológicas de la sarcoidosis, teniendo presente que se trata de un diagnóstico de exclusión. El diagnóstico de la sarcoidosis se basa en tres criterios principales: presentación clínica compatible con la sarcoidosis, presencia de inflamación granulomatosa no necrosante en una o más muestras de tejido y exclusión de causas alternativas de enfermedad granulomatosa<sup>(11,14)</sup>, y es un verdadero reto su diagnóstico en países en desarrollo con una elevada carga de tuberculosis, donde se asume muchas veces como última opción.

Sin embargo, cuando no se observa necrosis caseosa y la tinción ácido-alcohol resistente de las muestras de biopsia es

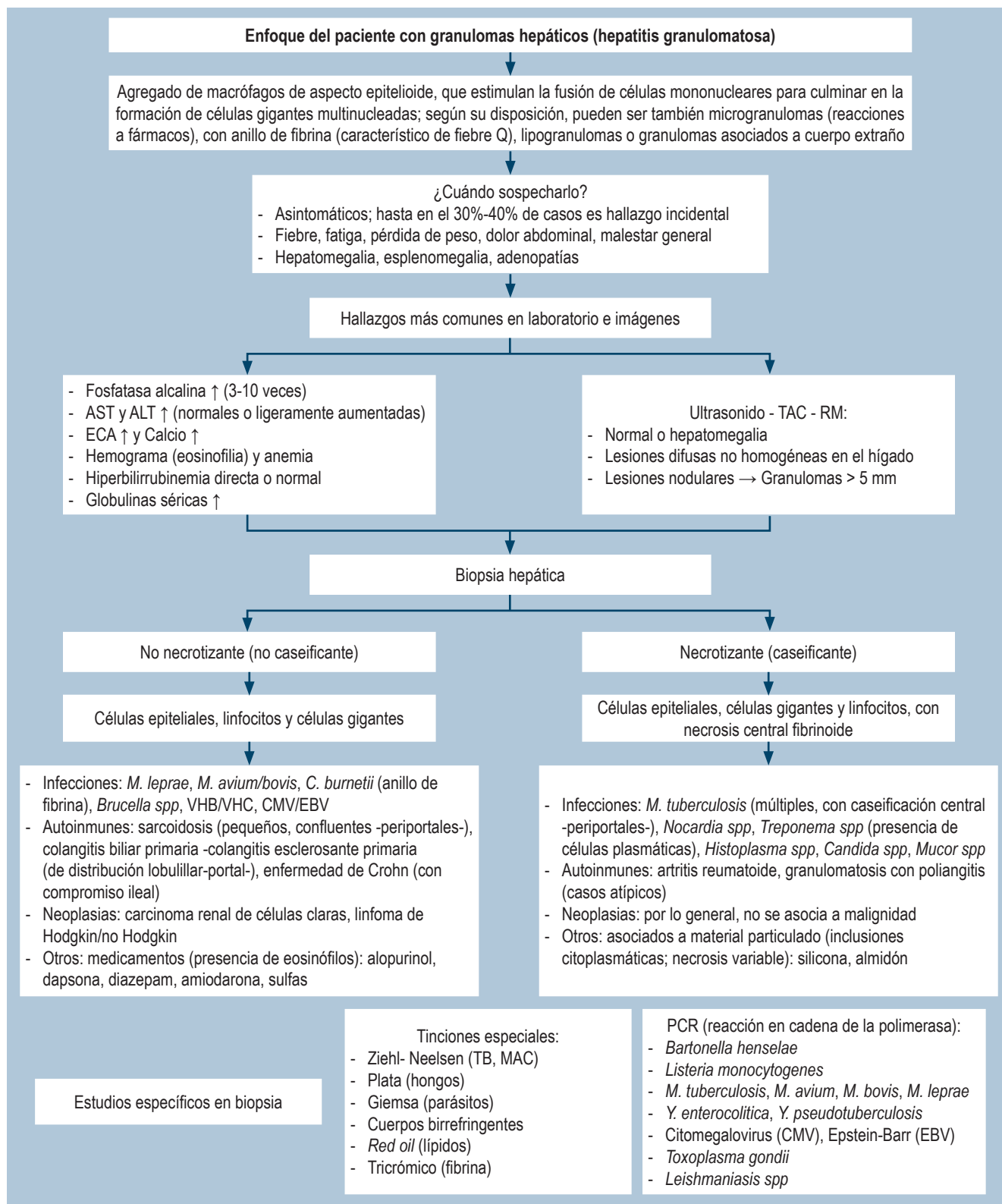
negativa, un paciente con sospecha de infección tuberculosa puede ser clasificado erróneamente como sarcoidosis<sup>(15)</sup>, por lo que se sugiere apoyarse en estudios histopatológicos, dado que las lesiones cavitarias predominantes en el lóbulo pulmonar superior favorecen el diagnóstico de tuberculosis, hallazgo que se produce apenas en el 3% de los casos de sarcoidosis<sup>(15,16)</sup>; de igual forma, se debe tener presente que los casos reportados de sarcoidosis hepática describen en principio compromiso pulmonar por sarcoidosis<sup>(17)</sup>, a diferencia de la tuberculosis, que sí puede tener una presentación órgano-específica, incluso por fuera del escenario de diseminación hematogena propio de la forma miliar.

En nuestro caso, nos valimos del juicio clínico para decantarnos por un caso de tuberculosis con compromiso hepático aislado luego de descartar sarcoidosis de acuerdo con las guías vigentes<sup>(17,18)</sup>, considerando que se trataba de un escenario probable de infección latente por *M. tuberculosis* en un país con incidencia intermedia-alta para la misma, lo que explica además el hallazgo de granulomas no caseificantes y la imposibilidad de aislamiento microbiológico definitivo. A continuación se enuncian hallazgos histopatológicos que permiten discernir entre sarcoidosis<sup>(19)</sup> y otras enfermedades granulomatosas (sobre todo tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas) con la aclaración de que no hay descripciones patognomónicas para cada entidad (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Claves anatomopatológicas para el diagnóstico de sarcoidosis<sup>(19,20)</sup>

| A favor de la sarcoidosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | En contra de la sarcoidosis                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Presencia de granulomas<br>- Numerosos<br>- Ausentes, pero con fibrosis nodular hialinizada sugestiva de un granuloma resuelto (células gigantes multinucleadas dispersas pueden ser detectadas)                                                                                                                                                  | - Pocos granulomas<br>- Ausentes                                                                                                                                                                                                |
| Morfología del granuloma<br>- Colecciones compactas y estrechamente formadas de grandes histiocitos "epitelioides" y células gigantes multinucleadas. Los granulomas tienden a ser NO necróticos o focales o con mínima necrosis isquémica<br>- Fibrosis que comienza en la periferia con extensión central del granuloma con o sin calcificación | - Colecciones poco organizadas de fagocitos mononucleares/células gigantes multinucleadas<br>- Necrosis extensa<br>- Necrosis sucia (con desechos nucleares)<br>- Granulomas empalmados                                         |
| Localización de la lesión<br>- Perilinfático: alrededor de haces broncovasculares y tabiques fibrosos que contiene las venas pulmonares y pleura visceral cercana<br>- En angitis sarcoidea y granulomatosis necrosante: angitis granulomatosa con invasión de la pared vascular<br>- Infiltrado linfocítico circundante escaso                   | - Falta de distribución linfangítica<br>- Granulomas intraalveolares<br>- Infiltrado inflamatorio circundante robusto (incluye linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas)<br>- Folículos linfoides secundarios |
| Tinciones y cultivo<br>- Negativos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | - Positivos                                                                                                                                                                                                                     |
| Características clínicas multidisciplinarias<br>- Compromiso intra- y extratorácico                                                                                                                                                                                                                                                               | - Solo compromiso extratorácico                                                                                                                                                                                                 |

Tomado de: Crouser ED et al. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(8):e26-51; Lim EJ et al. Med J Aust. 2008;188(3):166-7.



**Figura 4.** Enfoque del paciente con hepatitis granulomatosa. AST: aspartato-aminotransferasa; ALT: alanina-aminotransferasa; ECA: enzima convertidora de angiotensina; MAC: *Mycobacterium avium complex*; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; TB: tuberculosis; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C. Elaborada por los autores.

Finalmente, se propone un algoritmo diagnóstico para el enfoque sistemático de la hepatitis granulomatosa, que incluye desde el hallazgo incidental en el paciente con fosfatasa alcalina persistente elevada, hasta el soslayado espectro de la fiebre de origen desconocido en países del trópico, como el nuestro (**Figura 4**).

## CONCLUSIONES

La hepatitis granulomatosa es una entidad propia que integra causas infecciosas, autoinmunes, neoplásicas y tóxicas. Es fundamental descartar la infección por *M. tuberculosis* en países en vías de desarrollo, dado que la terapia inmunosupresora empírica en caso de infección activa puede ser catastrófica. La afectación hepática localizada puede producirse en la infección primaria, en cuyo caso no hay evidencia de infección previa, o como reactivación de tuberculosis latente, a modo de granulomas no caseificantes, paucibacilares, que pueden residir en los lobulillos o en los tractos portales.

El compromiso hepático en tuberculosis por lo general involucra diseminación hematógena; sin embargo, existen reportes de caso de compromiso órgano-específico en el hígado. En casos sospechosos, se sugiere realizar estudios combinados en biopsia hepática: Ziehl-Neelsen para

BAAR, cultivos y amplificación por PCR para *M. tuberculosis* para aumentar la sensibilidad y especificidad (80% y 100%, respectivamente), aunque el riesgo de tuberculosis viene determinado por el país de origen del paciente y el tiempo que haya pasado allí antes de emigrar. En caso de persistir la sospecha diagnóstica a pesar de las pruebas microbiológicas directas negativas (directo, cultivo y PCR), se sugiere complementar con pruebas mediadas por inmunidad celular, teniendo en cuenta que tanto la prueba de Mantoux como el IGRA pueden ser negativos hasta en el 20% de casos de tuberculosis activa. Esto aplica sobre todo cuando hay fiebre de origen desconocido, en el que muchos casos obedecen a formas latentes de tuberculosis en sujetos con o sin condiciones de inmunosupresión subyacente.

En países en vías de desarrollo, se sugiere siempre llevar a cultivo para *M. tuberculosis* las muestras compatibles con hepatitis granulomatosa. Una vez fijado en formalina y parafina, el tejido no puede cultivarse, pero la PCR para *M. tuberculosis* puede realizarse y arrojar un diagnóstico en diferido: no siempre se observan BAAR o granulomas con necrosis de caseificación; si no se puede excluir la tuberculosis, se puede justificar un ensayo de terapia tetraconjugada antituberculosa convencional desde dos meses hasta un año, con un seguimiento estricto del perfil bioquímico hepático y de la condición clínica del paciente.

## REFERENCIAS

- Holtz T, Moseley RH, Scheiman JM. Liver Biopsy in Fever of Unknown Origin. *J Clin Gastroenterol*. 1993;17(1):29-32. <https://doi.org/10.1097/00004836-199307000-00009>
- Mora C, Bastidas Goyes AR, Patiño J, Vera JD, Beltrán A, Mutis C, et al. Prevalencia de tuberculosis latente determinada mediante la prueba de derivado proteico purificado (PPD) en una población de pacientes adultos con artritis reumatoide llevados a terapia biotecnológica. *Rev Colomb Reumatol*. 2021;28(3):178-83. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.08.004>
- Amado Garzón S, Moreno Mercado S, Martínez Vernaza S, Lasso JI, Laserna A. Tuberculosis extrapulmonar, un reto clínico vigente. *Universitas Médica*. 2020;61(4). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-4.reto>
- Coash M, Forouhar F, Wu CH, Wu GY. Granulomatous liver diseases: A review. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(1):3-13. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2011.11.023>
- Gaya DR. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. *J Clin Pathol*. 2003;56(11):850-3. <https://doi.org/10.1136/jcp.56.11.850>
- Choi EYK, Lamps LW. Granulomas in the Liver, with a Focus on Infectious Causes. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(2):231-50. <https://doi.org/10.1016/j.path.2018.02.008>
- James DG. A clinicopathological classification of granulomatous disorders. *Postgrad Med J*. 2000;76(898):457-65. <https://doi.org/10.1136/pmj.76.898.457>
- Álvarez SZ. Hepatobiliary tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13(8):833-9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1998.tb00743.x>
- Almadi MA, Aljebreen AM, Sanai FM, Marcus V, AlMeghaiseeb ES, Ghosh S. New insights into gastrointestinal and hepatic granulomatous disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(8):455-66. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.115>
- Purohit M. Laboratory Diagnosis of Extra-pulmonary Tuberculosis (EPTB) in Resource- constrained Setting: State of the Art, Challenges and the Need. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(4):EE01-6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12422.5792>
- Ayala US, Padilla ML. Diagnosis and treatment of hepatic sarcoidosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006;9(6):475-83. <https://doi.org/10.1007/s11938-006-0004-9>

12. Farooq PD, Potosky DR. The Klatzkin Tumor That Wasn't: An Unusual Presentation of Sarcoidosis. *ACG Case Rep J*. 2016;3(1):e141.  
<https://doi.org/10.14309/crj.2016.114>
13. Judson MA. Hepatic, Splenic, and Gastrointestinal Involvement with Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002;23(6):529-42.  
<https://doi.org/10.1055/s-2002-36517>
14. Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic Sarcoidosis. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(12):1272-80.  
<https://doi.org/10.1097/00000478-199312000-00009>
15. Momah N, Otesile A, Pawa R, Shedlofsky S. Sarcoidosis Presenting as Necrotizing Sarcoid Granulomatosis of the Liver, Sclerosing Cholangitis, and Gastric Ulcer. *ACG Case Rep J*. 2014;1(3):164-6.  
<https://doi.org/10.14309/crj.2014.38>
16. Narula N, Iannuzzi M. Sarcoidosis: Pitfalls and Challenging Mimickers. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:594275.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.594275>
17. Badar F, Azfar SF, Ahmad I, Yasmeen S, Kirmani S. Diagnostic Difficulties in Differentiating Sarcoidosis from Tuberculosis. *Oman Med J*. 2011;26(3):210-1.  
<https://doi.org/10.5001/omj.2011.53>
18. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology*. 1991;179(1):123-32.  
<https://doi.org/10.1148/radiology.179.1.2006262>
19. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):e26-51.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>
20. Lim EJ, Johnson PDR, Crowley P, Gow PJ. Granulomatous hepatitis: tuberculosis or not? *Med J Aust*. 2008;188(3):166-7.  
<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2008.tb01564.x>