

Hepatitis granulomatosa (material agregado por Diana)

Hima Doppalapudi ; Johnathon T. Markus ; Utsav Parekh .

Introducción

La hepatitis granulomatosa se refiere a la presencia de granulomas en el hígado. Se le atribuyen múltiples etiologías, siendo la sarcoidosis y la colangitis biliar primaria las causas más comunes en Estados Unidos, y la tuberculosis a nivel mundial. Los granulomas también pueden ser hallazgos incidentales, especialmente con el uso cada vez mayor de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), pero lo más frecuente es que se asocian a un proceso sistémico subyacente. Las manifestaciones pueden incluir dolor y sensibilidad en el cuadrante superior derecho del abdomen, elevación de la fosfatasa alcalina y las transaminasas, hiperbilirrubinemia, ictericia o fiebre. El tratamiento se centra en la causa subyacente.

Etiología

Los granulomas hepáticos tienen una amplia gama de etiologías que pueden ser infecciosas o no infecciosas. Las causas más comunes de hepatitis granulomatosa incluyen sarcoidosis, colangitis biliar primaria (CBP), tuberculosis y daño hepático inducido por fármacos. La sarcoidosis y la colangitis biliar primaria son las causas más comunes en los EE. UU., mientras que la tuberculosis es la más común a nivel mundial. Se ha descrito que numerosos fármacos, incluidos agentes hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas, antiepilépticos como la fenitoína, antibióticos como la penicilina, sulfonamidas, alopurinol, diltiazem, amiodarona, hidralazina y la exposición a sustancias tóxicas como el berilio y la sílice, están asociados con hepatitis granulomatosa, probablemente debido a reacciones de hipersensibilidad.

También se ha encontrado que el talco, el bario y la silicona provenientes de procedimientos terapéuticos y diagnósticos están asociados con esta afección. Otras causas incluyen la infección crónica por hepatitis B y C, la terapia con bacilo de Calmette-Guérin (BCG), la brucelosis, la lepra, la histoplasmosis, la coccidioidomicosis, la esquistosomiasis, el absceso hepático amebiano, el linfoma y el granuloma maligno. También puede ser idiopática. El término “hepatitis granulomatosa idiopática” generalmente se refiere a un síndrome de fiebres prolongadas, mialgias, artralgias y hepatoesplenomegalia con presencia de granulomas hepáticos de etiología incierta.

Epidemiología

Los granulomas hepáticos son frecuentes, ya que el hígado es muy rico en células reticuloendoteliales, las cuales se encuentran en aproximadamente el 2% al 10% de las biopsias hepáticas. Desafortunadamente, pueden ser el resultado de una reacción inespecífica a numerosos estímulos nocivos y dificultan el diagnóstico. Alrededor del 10% al 36% de los granulomas hepáticos pueden resultar idiopáticos tras una evaluación exhaustiva. La sarcoidosis sistémica se asocia con afectación

hepatoesplénica en aproximadamente el 50% al 70% de los casos. Los granulomas en la cirrosis biliar primaria (CBP) están presentes en el 25% al 50% de los pacientes.

Mycobacterium tuberculosis (TB) también puede causar granulomas hepáticos, con una incidencia del 25 % en la tuberculosis pulmonar y de hasta el 90 % en la tuberculosis miliar. La tuberculosis y la sarcoidosis son las causas más comunes y representan entre el 50 % y el 65 % de los casos de hepatitis granulomatosa. La hepatitis granulomatosa asociada a histoplasmosis se encuentra comúnmente en áreas endémicas del medio oeste y centro del país, como el valle del río Ohio, donde representa aproximadamente el 12 % de los casos. La coccidioidomicosis es común en el suroeste de los Estados Unidos.

Fisiopatología

Debido a su rica irrigación sanguínea y a la abundancia de células de Kupffer (macrófagos sinusoidales estrellados), el hígado es un sitio muy común para la formación de granulomas. Las células de Kupffer ayudan a eliminar partículas extrañas mediante fagocitosis y pinocitosis. Cuando los macrófagos no logran eliminar el estímulo inflamatorio, se inicia un proceso inflamatorio adicional, que resulta en la agregación de macrófagos alrededor del origen del estímulo. Esta agregación, junto con un manguito periférico de linfocitos, forma un foco inflamatorio llamado granuloma.

Histopatología

Los granulomas hepáticos se pueden clasificar en cuatro variantes principales: caseificantes, no caseificantes, en anillo de fibrina y lipogranulomas. Los granulomas tuberculosos y otros granulomas infecciosos suelen tener centros necróticos con aspecto de queso, por lo que se denominan caseificantes. La sarcoidosis se caracteriza clásicamente por granulomas no caseificantes. Las variantes en anillo de fibrina presentan células epitelioides en un anillo de fibrina circundante con una vacuola central. Estos granulomas en anillo de fibrina se observan en infecciones, pueden ser inducidos por fármacos o en el linfoma de Hodgkin. Los lipogranulomas se caracterizan por una vacuola lipídica central y se observan en la ingestión de aceite mineral o en la esteatosis hepática. En la cirrosis biliar primaria (CBP), los granulomas rodean los conductos biliares dañados. Los granulomas en la fiebre Q se caracterizan típicamente por un anillo fibrinoide eosinofílico con un espacio claro central que encierra una vacuola de grasa. La presencia de abundantes eosinófilos puede sugerir una reacción inducida por fármacos. Sin embargo, también se observan en infecciones parasitarias, así como en la enfermedad de Hodgkin.

Historia y Física

Los granulomas hepáticos, por sí solos, suelen ser asintomáticos y pueden no presentar alteraciones en las pruebas de laboratorio ni signos de disfunción hepática. Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la enfermedad sistémica subyacente. Una anamnesis y una exploración física exhaustivas son esenciales para el diagnóstico correcto de la hepatitis granulomatosa. Las manifestaciones pueden ser inespecíficas; sin embargo, debe considerarse la hepatitis granulomatosa en cualquier paciente con dolor y sensibilidad abdominal, especialmente en el cuadrante superior derecho, fiebre

de origen desconocido, hepatomegalia o transaminitis leve. Los síntomas constitucionales como fiebres prolongadas, sudoración nocturna, escalofríos, pérdida de peso, anorexia, mialgias y artralgias son frecuentes, sobre todo en la tuberculosis y la sarcoidosis.

Los pacientes pueden presentar ascitis, angiomas aracniformes, fibrosis hepática con hipertensión portal y cirrosis, como se observa en la CBP, la sarcoidosis o la esquistosomiasis. Los detalles de su historial clínico, como la etnia, los medicamentos actuales o recientes, la exposición a toxinas, los antecedentes familiares, las exposiciones laborales, los viajes recientes y los factores de riesgo de infecciones oportunistas, como el uso de fármacos inmunosupresores o en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pueden ayudar a establecer la etiología. Los viajes recientes a zonas endémicas pueden proporcionar una pista sobre las fuentes infecciosas. La histoplasmosis suele ser autolimitada; sin embargo, puede presentarse como histoplasmosis diseminada progresiva en lactantes o pacientes inmunocomprometidos. Estos pacientes pueden presentar hepatomegalia (62 %) o pruebas de función hepática anormales (84 %). La esquistosomiasis se caracteriza por una cicatrización portal progresiva llamada «fibrosis en tallo de pipa» con esplenomegalia marcada y hemorragia varicosa.

Tratamiento / Manejo

El tratamiento de la hepatitis granulomatosa debe iniciarse teniendo en cuenta la causa subyacente. Los granulomas asintomáticos, incidentales o idiopáticos pueden controlarse mediante evaluaciones de seguimiento periódicas y/o pruebas de función hepática. La mayoría de los pacientes con hepatitis granulomatosa idiopática sintomática responden bien a los corticosteroides. Sin embargo, antes de iniciar la inmunosupresión con corticosteroides, debe descartarse la tuberculosis. El tratamiento con glucocorticoides consiste en prednisona de 20 a 40 mg diarios, cuya dosis se reduce gradualmente durante 4 a 8 semanas. Se puede administrar un segundo ciclo si es necesario. El metotrexato y el infliximab pueden ser alternativas para pacientes en los que los corticosteroides no son de preferencia o están contraindicados. En aquellos que no responden a los corticosteroides, debe considerarse una evaluación adicional para descartar infecciones atípicas, linfoma u otras neoplasias malignas. La interrupción del fármaco o la exposición a la toxina implicada puede resultar en la resolución de los granulomas hepáticos.

El tratamiento de la sarcoidosis hepática se adapta a cada paciente, ya que algunos no requieren un tratamiento específico, mientras que otros necesitan terapia de por vida. Los corticosteroides son la base del tratamiento y también son de primera línea para la hepatitis granulomatosa idiopática. El metotrexato, la cloroquina, la azatioprina y el ácido ursodesoxicólico son agentes de segunda línea en el tratamiento de la sarcoidosis o la hepatitis granulomatosa idiopática. Solo el 5 % de los casos de sarcoidosis con afectación hepática requieren tratamiento, aunque los síntomas debidos a la hipertensión portal requerirán un trasplante de hígado. Sin embargo, la necesidad de un trasplante de hígado es poco frecuente, ya que la mayoría responde bien a la terapia sistémica. Es importante tener en cuenta que el uso de terapia con interferón en pacientes con sarcoidosis y hepatitis C puede provocar el desarrollo o el empeoramiento de la enfermedad granulomatosa. Algunos estudios sugieren que el uso de esteroides en los primeros 6 meses tras la aparición de cualquier manifestación de sarcoidosis puede

aumentar en más del 50% la probabilidad de desarrollar una enfermedad crónica, mientras que menos del 10% de los pacientes que no reciben terapia sistémica requerirán terapia crónica.

El ácido ursodesoxicólico puede ayudar a resolver los síntomas del prurito en la sarcoidosis y la CBP causada por ictericia colestásica. Se ha demostrado que la terapia con ácido ursodesoxicólico reduce la progresión de la CBP y produce una mejoría histológica. Mejora la supervivencia general y la supervivencia sin trasplante. Para aquellos pacientes que se someten a un trasplante de hígado en la CBP, los resultados son excelentes, con una tasa de supervivencia a un año superior al 90 %. Las causas infecciosas dependen de una terapia antibiótica adecuada. Los granulomas asociados a la tuberculosis deben tratarse con rifampicina, isoniazida (INH), pirazinamida y etambutol. Los granulomas asociados a la histoplasmosis y la coccidioidomicosis se tratan con anfotericina o flucitosina. Es importante tener en cuenta que la INH se asocia con daño hepático, por lo que se deben monitorizar regularmente las pruebas de función hepática y renal. La INH debe usarse en combinación con la terapia con piridoxina para prevenir el desarrollo de neuropatía periférica. El tratamiento de la infección asociada a la BCG comprende un régimen farmacológico similar al de la tuberculosis pulmonar activa (rifampicina, isoniazida y etambutol), ya que es sensible a la mayoría de los fármacos antituberculosos, excepto la pirazinamida.