

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "DR. A. A. ABALLI", CIUDAD DE LA HABANA

Hepatitis granulosa en niños

Por los Dres.:

ENRIQUE MORENO JIMENEZ,* MARIA E. GARCIA GARCIA**
y NESTOR ACOSTA TIELES***

Moreno Jiménez, E. y otros. *Hepatitis granulosa en los niños*. Rev Cub Ped 53: 6, 1981.

Se revisaron las 204 biopsias hepáticas existentes en el departamento de anatomía patológica del hospital pediátrico docente "Dr. A. A. Aballi", realizadas a igual número de pacientes en el período comprendido entre los años 1977 al 1979. En las ocho biopsias en que se encontraron alteraciones granulomatosas se hicieron análisis histicos minuciosos en busca de la posible causa. De las 8 historias clínicas de estos pacientes se extrajeron los elementos que permitieron el diagnóstico etiológico definitivo. Se exponen los resultados obtenidos y se comparan con los de las literaturas médicas nacional y extranjera. Se insiste en la importancia de la biopsia hepática en el diagnóstico de esta entidad.

INTRODUCCION

Hemos tenido la oportunidad de estudiar pacientes con síndromes febriles y hepatopatías de causa no precisada, así como hepatitis de evolución tórpica o prolongada, que en algún momento necesitaron de la biopsia hepática por punción percutánea. En el análisis anatomopatológico de las muestras encontramos, entre otros resultados, formaciones granulomatosas que nos obligó a revisar la literatura médica con la finalidad de precisar el origen de este fenómeno hepático. Así encontramos que los trabajos extranjeros y nacionales que

consultamos, sólo referían los resultados en enfermos adultos, nunca en niños. Motivados por este hallazgo y teniendo en cuenta el índice de niños con hepatitis granulomatosa en nuestro hospital, emprendimos este sencillo análisis del cual exponemos sus resultados.

MATERIAL Y METODO

Se analizaron las 204 biopsias hepáticas realizadas a igual número de pacientes hospitalizados en nuestro centro durante los años 1977, 1978 y 1979.

De las 204 biopsias realizadas se separaron las que presentaban granulomas, para su profundidad y en detalle realizar un análisis anatomopatológico.

Se solicitaron las historias clínicas de los ocho pacientes con el diagnóstico histico de hepatitis granulomatosa, y de las mismas se obtuvieron:

* Especialista de I grado en pediatría. Instructor de la Facultad de Medicina No. 2, ISCM-H.

** Residente de 3er. año de pediatría.

*** Especialista de I grado en anatomía patológica. Profesor auxiliar de la Facultad de Medicina No. 2, ISCM-H.

- nombre y apellidos
- edad, sexo y raza
- lugar de procedencia
- motivo de ingreso
- evolución
- estudios indicados y sus resultados

Se obtuvo la incidencia de la entidad en nuestro centro, y se determinaron las causas de la reacción granulomatosa en nuestros pacientes, atendiendo a los hallazgos anatomopatológicos, los resultados de los diferentes estudios y la evolución clinicoterapéutica.

RESULTADOS

Pudimos en todos los pacientes llegar a conclusiones sobre el origen de su afección (cuadro I).

El diagnóstico de tuberculosis se hizo sin demostrar el bacilo en el contenido gástrico o en los cortes hísticos del hígado. En uno de los pacientes se consideró la prueba de Mantoux hiperérgico que además fue flictenular; tres convivientes bacilíferos y presencia de una lesión neumónica de tipo inflamatoria que con tratamiento específico antituberculoso curó. En el segundo paciente se consideró la prueba de Mantoux, positiva, que presentaba un síndrome febril prolongado que desapareció con tratamiento específico; la biopsia evolutiva tenía una gran mejoría hística.

En los dos pacientes con sífilis, una adquirida y otra congénita, el VDRL cualitativo fue positivo y el cuantitativo mostró valores de 2 dils en el primero y 32 dils en el segundo. En ambos se demostraron los contactos enfermos.

El paciente con brucelosis presentó título de aglutinación de 1:160, y aunque no pudimos precisar la forma de adquisición de la enfermedad, curó con tratamiento específico.

La paciente con enfermedad por inclusión citomegálica tenía clínicamente un síndrome mononucleósido y se le encontraron células de inclusión en la saliva.

El último paciente con causa infecciosa fue ingresado con una intensa eosinofilia. No se le realizó biopsia, pero sí laparoscopia. El resultado enviado del IGE confirmó la sospecha clínica: presencia de larva migrans visceral.

Sólo encontramos un niño con reacción granulomatosa que no respondía a una infección o infectación. Presentaba hepatitis moderadamente agresiva.

El total de hepatitis granulomatosa en nuestra serie representó el 3,9% del total de las biopsias realizadas.

Al ingreso (cuadro II), cinco pacientes presentaban fiebre (62,5%) que osci-

CUADRO I

CAUSAS DE LA HEPATITIS GRANULOMATOSA

A) Infecciosas	Pacientes	%
1. Tuberculosis	2	25
2. Sífilis	2	25
3. Brucelosis	1	12,5
4. Citomegalovirus	1	12,5
5. Larva Migrans	1	12,5
B) Coexistiendo con enfermedad del hígado		
1. Hepatitis viral	1	12,5

CUADRO II

MOTIVO DE INGRESO

Caso	Síntomas y signos
1	Fiebre de evolución prolongada
2	Fiebre y hepatoesplenomegalia
3	Hepatoesplenomegalia y dolor abdominal
4	Fiebre y sarampión
5	Hepatitis
6	Fiebre por posible hepatitis viral
7	Fiebre y hepatoesplenomegalia
8	Eosinofilia intensa

laba de 38 a 39 grados centígrados; no todas las historias clínicas recogían los días con fiebre antes del ingreso; todos en sala tuvieron fiebre desde 15 días (sífilis congénita) hasta casi cuatro meses (TB con lesión no demostrable). En tres pacientes (37,5%) se encontraron hepatoesplenomegalia, y más tarde apareció en otros tres (75% en total). El hígado aumentó en siete pacientes (87,5%) y el bazo en seis (75%). Recogimos sólo en tres pacientes adenomegalias patológicas: la paciente con el citomegalovirus y los dos pacientes con sífilis.

Entre los síntomas y signos (cuadro III) informados durante la evolución, los

CUADRO III
PRINCIPALES SINTOMAS Y SIGNOS

Síntoma y signo	No. de pacientes	%
1. Fiebre	8	100
2. Palidez cutaneomucosa	8	100
3. Hepatoesplenomegalia	6	25
4. Dolor abdominal	6	75
5. Anorexia y astenia	5	62,5
6. Ictero	4	50
7. Vómitos	4	50
8. Adenomegalias	3	37,5

CUADRO IV
ESTUDIOS DE LABORATORIO

	Normal	Patológica	No realizada
<i>A) Función hepática</i>			
● Bilirrubina	4	4	—
● Transaminasa	4	4	—
● Timol	2	6	—
● Fosfatasa alcalina	3	2	3
● Colesterol	4	—	4
● Lípidos totales	2	—	6
● Tiempo de protrombina	5	3	—
● Fibrinógeno	2	1	5
● Proteínas totales y fraccionadas	1	3	4
● Electroforesis de proteínas	3	2	3
<i>B) Otros específicos</i>			
● Mantoux	2	2	4
● BAAR en contenido gástrico	2	—	6
● VDRL	3	2	3
● Prueba aglutinación Brucelosis	3	1	4
● Citomegalovirus en saliva	3	1	4
● Intubación duodenal	1	—	7
● Paul Bunnell	3	1	4
● Test Davidsohn	4	—	4
● Prueba intracutánea de Frenkel	2	—	6

más constantes fueron: fiebre, palidez cutaneomucosa, hepatoesplenomegalia y dolor abdominal.

No encontramos complicaciones por la hepatitis granulomatosa; en aquellos pacientes en quienes aparecieron, fueron secundarias a la enfermedad causal o la terapéutica indicada.

Los estudios de laboratorio (cuadro IV) fueron indicados atendiendo a la impresión diagnóstica y la evolución en cada paciente; es por ello que muchos de éstos no fueron realizados en la mitad o más de los niños. Los resultados estuvieron en concordancia con la enfermedad causal.

En el 50% de los pacientes hubo adecuada correlación entre el diagnóstico definitivo y las impresiones hísticas. Se recomendó en los pacientes descartar la TB y resultó que presentaban TB activa pulmonar sin complicaciones y TB con lesión no demostrable. En los restantes se aconsejó descartar la sífilis y la brucelosis; en ambos, las pruebas específicas indicadas fueron positivas.

El pronóstico no estuvo dado por la lesión granulomatosa, sino por la enfermedad que le dio origen en nuestra casuística la evolución fue satisfactoria.

Sólo tuvimos un lactante (cinco eran preescolares y dos escolares). Hubo igual cantidad de hembras que de varones. Fenotípicamente el 50% era de la raza blanca; un 25% mestizo, y el otro de la negra. Cinco niños procedían del área rural y tres de la urbana.

Aunque no necesita comentarios, queda esclarecido que sin la realización de la biopsia hepática es imposible diagnosticar la hepatitis granulomatosa, pues presenta características clínicas que la identifiquen.

DISCUSION

Es difícil, casi imposible, dar una definición corta y satisfactoria de un granuloma: es una variedad de inflamación crónica caracterizada por lesiones que tienden a ser circunscritas, forma-

das por células de origen histiocitario, variedad migratoria del sistema reticuloendotelial que aparecen como una reacción altamente específica, de carácter defensivo, y que no constituyen un verdadero exudado. No se acompañan de cambios vasculares de tipo inflamatorio, y en su constitución pueden estar presentes otras células como las plasmáticas. Pueden o no existir necrosis central de caseificación o fibroide y fibrosis. No hay cambios evidentes de la estructura lobular ni perturbación funcional efectiva.¹⁻⁴

Esta reacción hística puede ser estimulada por muchos agentes causales y, a su vez, un agente causal puede producir una amplia variedad de patrones hísticos.^{1,4,6} En nuestra casuística los pacientes tuberculosos no presentaron el mismo patrón hístico, aunque se reunían casi los mismos elementos celulares; alteraciones específicas como el balonamiento de los hepatocitos, presencia de células plasmáticas y eosinófilos; la necrosis central y otras, se presentaron en enfermedades distintas.

Etiológicamente hemos visto clasificarla en infecciosa y no infecciosa, de causa conocida o desconocida. Todos los autores no señalan el total de las entidades, y algunos sólo se refieren a situaciones específicas. Se ha señalado la aparición de la granulomatosis como complicación de la inmunoterapia con BCG⁷ y en el desarrollo de la hipogammaglobulinemia.⁸ De forma curiosa encontramos que cuerpos extraños (suturas, material necrótico, etc.) sólidos o semifluidos, orgánicos o inorgánicos, muertos o vivos, pueden desencadenar esta reacción.^{1,9} No siempre es posible llegar a demostrar la causa, aunque felizmente, pudimos detectarla en toda nuestra serie.¹⁰⁻¹²

Como mecanismos patogénicos se han invocado reacciones de defensa de una inmunidad tardía o celular en diferentes infecciones, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, reacciones tóxicas o metabólicas.^{10,11,13,14,15,17}

No produce manifestaciones clínicas específicas; la sintomatología está re-

lacionada con la enfermedad causal. Igual sucede con las distintas alteraciones de los análisis de laboratorio.^{2,13,18,14,15,19,20,7,8,21,16,4,22,5,11,5,17,23} Obtuvimos un porcentaje parecido en el resultado patológico de la bilirrubina, transaminasas, estudio de la anemia y en las alteraciones de las proteínas plasmáticas o de la electroforesis de proteínas; no fue así con la fosfatasa alcalina, colesterol y timol.

La evolución dependerá exclusivamente de la enfermedad causal, desapareciendo el granuloma si a la misma se le puede poner tratamiento.

Las complicaciones son poco frecuentes,^{24,18,14,25,10,4,6,26,12} y se informan insuficiencia hepática, hipertensión portal y cirrosis. Nosotros no tuvimos que lamentar la presencia de estas alteraciones.

Señalamos —al igual que otros autores— que las manifestaciones clínicas más frecuentes durante la evolución son: fiebre, hepatoesplenomegalia o hepatomegalia aislada, y el resto de las alteraciones patológicas ocupan diferentes niveles.

Para el diagnóstico de esta entidad es indispensable la biopsia hepática. Sin embargo, en ocasiones, el análisis histico no es satisfactorio y esto puede atribuirse a la pequeñez del fragmento, a la distribución de las lesiones, el estado evolutivo, y al empleo de coloraciones.^{21,4,6}

La incidencia fluctúa entre el 2% al 10% de las biopsias hepáticas realizadas;^{14,20,21,5,6,17} la nuestra es del 3,9%.

Puede existir una correlación histórica, clínica y de laboratorio en la búsqueda de la posible causa,^{2,20,20} y es así en el 50% en nuestra casuística.

No parece haber predilección por la edad, sexo y raza.¹⁴

Por último, queremos referirnos a los resultados obtenidos en otros tres hospitales pediátricos de Ciudad de La Habana, con los cuales quisimos establecer una comparación:

—“William Soler”: 53 biopsias realizadas (ninguna positiva).

—“Pedro Borrás Astorga”: 39 biopsias realizadas (una positiva).

—“Centrohabana”: 5 biopsias realizadas (una positiva).

Debe convertirse la biopsia hepática, en el paciente pediátrico, siempre que esté indicada, en un estudio complementario de más frecuente indicación. Debemos considerar este proceder ante todo síndrome febril prolongado y las hepatopatías de causa no precisada.

Precisamos que el diagnóstico causal de la hepatitis granulomatosa puede sospecharse históricamente, siempre que el análisis sea en detalle.

SUMMARY

Moreno Jiménez, E. et al. *Granular hepatitis in children*. Rev Cub Ped 53: 6, 1981.

Two hundred and four hepatic biopsies existing at the Anatomopathological Department, “Dr. Angel A. Aballí” Pediatric Teaching Hospital, performed to the same number of patients from 1977 to 1979, were reviewed. In eight biopsies where granulomatosis alterations were found, meticulous histological analysis were performed searching their possible cause. From the eight clinical histories of these patients, elements that allowed definitive etiological diagnosis were extracted. The results obtained are exposed and compared with those from national and world medical literature. Stress is made on the important: of hepatic biopsy for this entity diagnosis.

RÉSUMÉ

Moreno Jiménez, E. et al. *Hépatite granuleuse chez l'enfant*. Rev Cub Ped 53: 6, 1981. Les auteurs ont révisé les 204 biopsies existant dans le département d'anatomie patho-

logique de l'hôpital pédiatrique d'enseignement "Dr. A. A. Aballi", réalisées chez un nombre similaire de patients dans la période comprise entre les années 1977 et 1979. Ils ont réalisé des analyses tissulaires minutieuses des huit biopsies qui ont montré des altérations granulomateuses, à la recherche de la possible cause. A partir des huit dossiers de ces patients, on a obtenu les éléments qui ont permis le diagnostic étiologique définitif. Les résultats obtenus sont signalés et comparés avec ceux rapportés dans la littérature médicale nationale et étrangère. L'accent est mis sur l'importance de la biopsie hépatique dans le diagnostic de cette entité.

РЕЗЮМЕ

Морено, Хименес, Э. и др. Грануляционный гепатит у детей.
Rev Cub Ped 53: 6, 1981.

Исследуются 204 гепатических биопсии, имеющиеся в отделении — патологической анатомии клинической педиатрической больницы — "Др. А.А. Абальи", которые были проведены такому же количеству больных в течении периода с 1977 года по 1979 год. В восьми биопсиях, в которых были обнаружены грануломатозные нарушения были проведены тщательные гистические анализы в целях обнаружения возможной причины. Из восьми историй болезни этих — пациентов были взяты элементы, которые позволили поставить окончательный этиологический диагноз. В настоящей работе предлагаются полученные результаты и проводится сравнение этих результатов с результатами, обнаруженными в медицинской литературе как национальной, так и международной. Мы настаиваем на важности проведения гепатической биопсии при постановке диагноза этого заболевания.

BIBLIOGRAFIA

1. *Batule Batule, M.* Granulomatosis hepática. Importancia de la biopsia hepática en su diagnóstico. Tesis de grado. 1965.
2. *Blottrer, C.* Granulomatosis hepatic. *Rev Conf Med Panam* 10: 334, 1963.
3. *Israël, H. L. et al.* Hepatic granulomatosis and sarcoidosis. *Ann Intern Med* 79: 66-78, Nov., 1973.
4. *Medline, A. et al.* Liver granuloma and allopurinil. *Br Med J* (6123) 1320-1, May, 1978.
5. *Mir-Madfflessi, S. H. et al.* Granulomatosis hepatitis. A review of 50 cases. *Am J Gastroenterol* 60: 122-34, Aug., 1973.
6. *Nova, G. et al.* Laparoscopy in granulomatous hepatitis. *Arch Fr Mal App Dig* 61: 417-24, Apr-May, 1972.
7. *Hunt, J. S. et al.* Granulomatosis hepatitis a complication of BSG immunotherapy. *Lancet* 2: 820-1, Oct., 1973.
8. *Vidal Pla, R. et al.* Hipogammaglobulinemia, malabsorption and intestinal and intestinal and hepatic granulomatosis. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 43: 443-50, May, 1974.
9. *Arbert Chacón, C.* Granuloma hepático calcificado por huevos de *Ascaris lumbricoides*. *Rev Cub Cir* 15 (3): 327-33, mayo-junio, 1976.
10. *Guchian, J. C. et al.* Granulomatosis hepatitis of unknown etiology and functional evolution. *Am J Med* 44: 207-15, Feb., 1968.
11. *Mir-Madfflessi, S. H. et al.* Spectrum of hepatic manifestations of granulomatous hepatitis of unknown etiology. *Am J Gastroenterol* 62 (3): 221-9, Sep., 1974.
12. *Terplan, M.* Hepatic granulomas of unknown cause presenting with fever. *Am J Gastroenterol* 55: 43-9, Jan., 1971.
13. *Bordethe, A. et al.* Hepatic granulomas and other hepatic lesions associated with BCG immunotherapy for cancer. *Am J Clin Pathol* 61: 747-52, Jun., 1974.
14. *Danovitch, S. H.* Granulomatosis hepatitis. *Am Fam Physician* G. p. 1: 62-8, Feb., 1970.
15. *Espiritu, C. R. et al.* Granulomatosis hepatitis associated with sulfadimethoxine hypersensitivity. *JAMA* 202: 985-8, Dic., 1967.

16. *Martínez Vázquez, J. M. et al.* Granulomatous hepatitis is acquired toxoplasmosis in adults. *Sem Hosp Paris* 51 (14): 963-5 Mar., 1975.
17. *Roller, L. B.* Granulomatous hepatitis associated with acute cytomegalovirus infection. *Lancet* 1: 20-2 Jun., 1973.
18. *Christoffersen, P. et al.* Lipogranulomas in human liver biopsies with fatty chaga. A morphological biochemical and clinical investigation. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 79: 130-8, 1971.
19. *Hernández, G. C. et al.* Hepatic granulomatosis ir anaiycal aspects. *Rev Clin Esp.* 133: 39-44. Apr., 1975.
20. *Hughes, M. et al.* A histological analysis of granulomatous hepatitis. *J Lin Pathol* 25: 817-20, Sep., 1972.
21. *Josseran, C. et al.* Hepatic granulomatosis from the angle of a general practitioner. *Rev Med Cher Mal Faier* 45: 325-30, 1970.
22. *Miller, A. C. et al.* Methyldopa induced granulomatous hepatitis. *JAMA* 235 (18): 2001-2, May, 1976.
23. *Yon, J. L. et al.* Granulomatous hepatitis, increased platelet aggregation, and hypercholesterolemia. *Am Intern Med* 84 (2): 148-50, Feb., 1976.
24. *Benhaman, J. P.* Hígado, páncreas y vías biliares. *Patología Médica Francesa*, 5. Barcelona, Espaxs, 1973.
25. *Eppinger, H.* Enfermedades del hígado. Barcelona. Editorial Labor, 1947.
26. *Popper, H.* El hígado. Su estructura y función. Noguer. Barcelona, 1962.

Recibido: marzo 31, 1981.

Aprobado: mayo 19, 1981.

Dr. *Enrique Moreno Jiménez*
 Calle 86 No. 95, entre 9 y 11
 Municipio Playa.