

## ACTUALIZACIONES

# GRANULOMAS INFECCIOSOS DEL HIGADO

GERZAIN RODRIGUEZ T., M.D.\*, ORLANDO RICAURTE, M.D.\*\*, PATRICIA JARAMILLO DE NARANJO\*\*

## 1. CONCEPTO DE INFLAMACION GRANULOMATOSA

Un granuloma es un acúmulo focal y organizado de macrófagos. Estos, según su estado funcional, pueden ser vacuolados, epitelioides o fusionados bajo la forma de células gigantes. La necrosis puede o no estar presente y en general los macrófagos se acompañan de otras células como linfocitos, plasmocitos, polimorfonucleares, eosinófilos, mastocitos y fibroblastos.

La inflamación granulomatosa es crónica, muy frecuente y tiende a ser destructiva. Representa la respuesta del huésped por medio de macrófagos a la concentración local alta de antígeno, que con frecuencia es de naturaleza infecciosa.

Los macrófagos se originan en la médula ósea desde donde se desplazan para colonizar diferentes órganos. En el hígado se albergan 56% de los macrófagos así formados, bajo la forma de células de Kupffer (1).

## 2. FRECUENCIA DE LOS GRANULOMAS HEPATICOS

Para analizar este aspecto deben tenerse en cuenta múltiples factores, tales como patología geográfica, enfermedad subyacente, razones y métodos de muestreo para examinar el tejido hepático. En cerca de 58.000 muestras de hígados obtenidas por viscerotomía en el INS., reunidas desde 1934 (2-4) y correspondientes a personas mayores de un año fallecidas por muerte no violenta, se observaron en 2.2% de los especímenes. La causa más frecuente fue la tuberculosis. En la Fundación Santa Fé de Bogotá, un centro con gran interés en el estudio de la patología hepática,

se han visto granulomas en el 3% de 350 biopsias de hígado estudiado en un período de 5 años. Los granulomas secundarios a la ingestión de medicamentos fueron frecuentes, pero en la mayor parte de los casos no se estableció etiología precisa. En 36 biopsias hepáticas estudiadas en el Hospital Militar Central de Bogotá, en un período de 3 años, no hubo casos de granulomas del hígado.

En E.U. y Europa se ven granulomas en el 3-10% de las biopsias hepáticas (5-7). La causa más frecuente, hasta en una tercera parte de los casos, es la sarcoidosis (5-8). En 10-30% de estos casos sólo se hace el diagnóstico de "Hepatitis granulomatosa" pues a pesar de múltiples estudios no se puede determinar su etiología.

## 3. CLASIFICACION

### General:

La presencia de granulomas en el hígado puede deberse a (6, 8):

- a) Compromiso hepático por enfermedad granulomatosa sistémica. Ejemplo: Tuberculosis, micobacteriosis atípica, histoplasmosis diseminada, larva migrans visceral, sarcoidosis.
- b) Reacción granulomatosa como componente del cuadro histopatológico de la enfermedad hepática primaria. Ejemplo: Cirrosis biliar primaria (9).
- c) Reacción granulomatosa sin enfermedad hepática básica y sin enfermedad granulomatosa sistémica. Ejemplo: Leucemias, linfomas, principalmente la enfermedad de Hodgkin, enfermedad intestinal inflamatoria.

\* Jefe del Grupo de Patología del INS. Profesor Asociado de Cátedra de los Departamentos de Morfología y Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, Bogotá.

\*\*Grupo de Patología del Instituto Nacional de Salud.

**Etiología:**

La mayoría de los granulomas hepáticos son producidos por microorganismos, a tal punto que podrían dividirse en infecciosos y no infecciosos. Las clasificaciones (8, 10) generales los agrupan así, con algunas modificaciones para nuestro medio.

**De origen infeccioso:**

**A. Virales:**

Citomegalovirus  
Virus de Estein-Barr  
Hepatitis viral B  
Influenza.

**B. Rickettsias:**

Fiebre Q.

**C. Clamidas:**

Psitacosis  
linfgranuloma venéreo.

**D. Bacterianos:**

Tuberculosis  
Micobacterias atípicas  
Lepra  
BCG  
Sífilis  
Nocardiosis  
Actinomycosis  
Tularemia  
Brucelosis  
Meliodosis  
Listeriosis.

**E. Micosis:**

Histoplasmosis  
Paracoccidioidomicosis  
Criptococosis  
Candidiasis  
Aspergilosis  
Coccidioidomicosis.

**F. Parasitarios:**

Protozoos: Leishmaniasis  
Amebiasis  
Giardiasis  
Toxoplasmosis

**Metazoarios: Eschistosomiasis**

Ascariasis  
Estrongiloidiasis  
Larva migrans visceral  
Fasciolasis  
Paragonimiasis  
Pentastomiasis  
otros, ocasionales.

**De origen no infeccioso:**

A. Por drogas, metales y cuerpos extraños.

B. Por bilis y grasa.

C. Granulomatosis crónica infantil e hipogamaglobulinemia.

D. Sarcoidosis.

E. Asociados con enfermedad hepática primaria.

F. Asociados con enfermedades gastrointestinales como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple.

G. Asociados con tumores: Hodgkin, leucemias.

H. Asociados con vasculitis sistémicas.

El término de "hepatitis granulomatosa" se propuso para casos con enfermedad febril prolongada con granulomas hepáticos, para los cuales no es posible establecer etiología. Esta debe buscarse no sólo a través del cuadro histológico sino mediante cultivos y sobre todo, a través de la correlación clínico-patológica.

**Por patrones histopatológicos:**

Otra manera de analizar y de clasificar los granulomas del hígado es a través de los patrones histopatológicos que presentan, relacionando luego éstos con etiologías posibles. Pueden agruparse así:

Tuberculoide, con necrosis central, como en la tuberculosis, las micosis y la larva migrans visceral.

Epitelioide o sarcoideo, sin necrosis, como en la sarcoidosis y las reacciones a drogas.

Con microabscesos de polimorfonucleares como en tuberculosis miliar, nocardiosis y actinomicosis.

Con eosinófilos, como en los parasitismos por metazoarios, en las reacciones a drogas y en la enfermedad de Hodgkin.

Con macrófagos vacuolados, como en los lipogranulomas y en la lepra lepromatosa.

Con anillo de fibrina, como en la fiebre Q, algunas reacciones al alopurinol, la enfermedad de Hodgkin, la enfermedad de inclusión citomegálica y la leishmaniasis visceral (11-13).

A cuerpo extraño, como en reacciones postquirúrgicas.

Con macrófagos claros de citoplasma fibrilar, sin necrosis, como en las micobacteriosis atípicas del SIDA.

En este trabajo incluimos nuestra experiencia en granulomas hepáticos de origen infeccioso, los preponderantes en nuestro medio, con comentarios cortos sobre sarcoidosis y granulomas por drogas, por constituir ejemplos de diagnóstico diferencial importante con los granulomas mencionados.

#### 4. MANEJO DEL ESPECIMEN

En general es recomendable que la biopsia hepática sea tomada bajo visión directa, con laparoscopia, observada conjuntamente por el clínico y por el patólogo (14), con lo cual se consigue seleccionar mejor el área que va a estudiarse. Cuando se sospeche enfermedad granulomatosa debe tomarse muestra para cultivos múltiples en el laboratorio clínico. Para histopatología la fijación debe ser en formol tamponado neutro y si se requiere microscopía electrónica, fragmentos de 1-2 mm se colocan en glutaraldehído fresco al 3%, en solución amortiguadora de fosfatos y se envían al laboratorio, en donde se prosigue con otros procedimientos especializados de postfijación e inclusión. Es imperativo recordar que de todos los procesos histológicos el único que no se puede devolver es la fijación y que si ésta es inadecuada la muestra se pierde o es muy difícil de interpretar. El problema más frecuente es el "pigmento formólico", formado por la precipitación de cristales de ácido fórmico por el uso de formol ácido. Toma aspecto negruzco, acicular, birrefringente

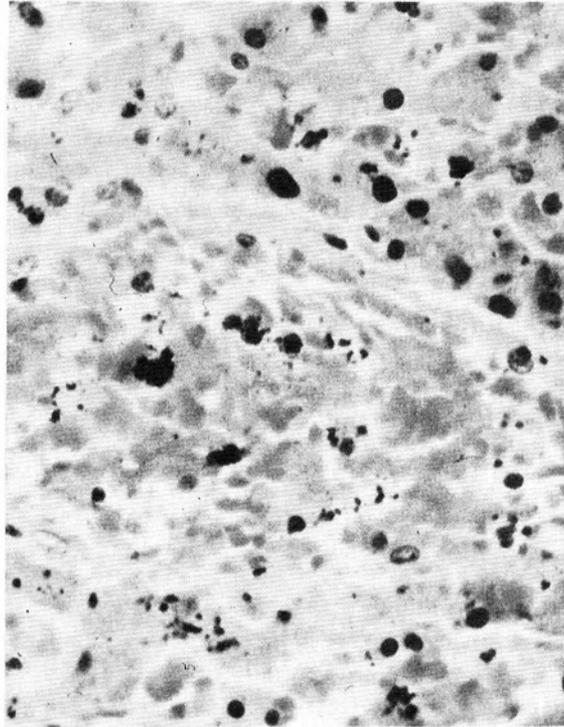


Fig. 1. Pigmento formólico abundante. Fijación defectuosa con pérdida notoria del detalle celular. HE 400 X.

con luz polarizada, distribuido en áreas de mayor concentración de eritrocitos. Oscurece el detalle celular y puede confundirse con pigmentos o parásitos y es muy semejante, si no idéntico, al pigmento malárico (Fig. 1). Algunas coloraciones especiales y pruebas inmunoenzimáticas no se pueden realizar en hígados fijados en formol ácido.

La coloración de HE es la gran fuente de información que orienta en la selección de coloraciones especiales como el ZN, plata-metamina, PAS-Diastasa, Gram y aun métodos inmunocitoquímicos, aunque algunos grupos de trabajo tienen establecidas coloraciones de rutina de la biopsia hepática, como el PAS-Diastasa, Hierro (Perl), Tricrómica y Retículo. El examen con luz polarizada ayuda en la identificación de almidones (15) pigmentos, cristales y huevos de parásitos.

#### 5. ENTIDADES

En Colombia debe tenerse en cuenta que de las dos causas más frecuentes de granulomas hepáticos en el

mundo, la sarcoidosis es rara y la esquistosomiasis no se ha descrito todavía; y que el aumento de casos de SIDA trae consigo el diagnóstico de granulomas hepáticos antes desconocidos o raros, como los debidos a micobacterias atípicas, histoplasmosis y criptococosis.

#### Virales:

Se han descrito hepatitis agudas febriles granulomatosas, en infecciones por citomegalovirus (16, 17). No se vieron inclusiones en el hígado y los granulomas fueron pequeños, epitelioides, sin necrosis. El diagnóstico se estableció por títulos de anticuerpos y por el aislamiento viral a partir de la orina o de la saliva. Ejemplos semejantes se presentan en infecciones por virus de la Hepatitis B, principalmente en transplantados renales (18, 19), en influenza y en infecciones por virus Espstein-Barr (10). Determinar el papel del virus, de complejos antígenos-anticuerpo o de drogas ingeridas simultáneamente con el proceso viral agudo es un objetivo no aclarado.

#### Por Rickettsias:

En la fiebre Q, producida por *Coxiella burnetti*, se presentan en el hígado granulomas característicos, constituidos por una vacuola grasa central, rodeada de células epitelioides y de un anillo de fibrina (11-12). Un granuloma similar puede ocurrir esporádicamente en enfermedad de Hodgkin (11), reacciones al alopurinol, enfermedad de inclusión citomegálica y leishmaniasis visceral (13).

#### Clamidas:

Los ejemplos descritos representan casos excepcionales (8).

#### Granulomas bacterianos:

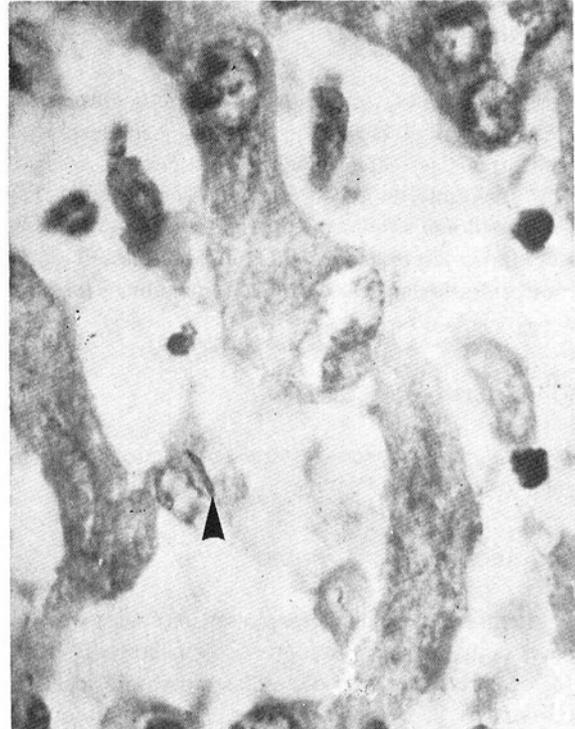
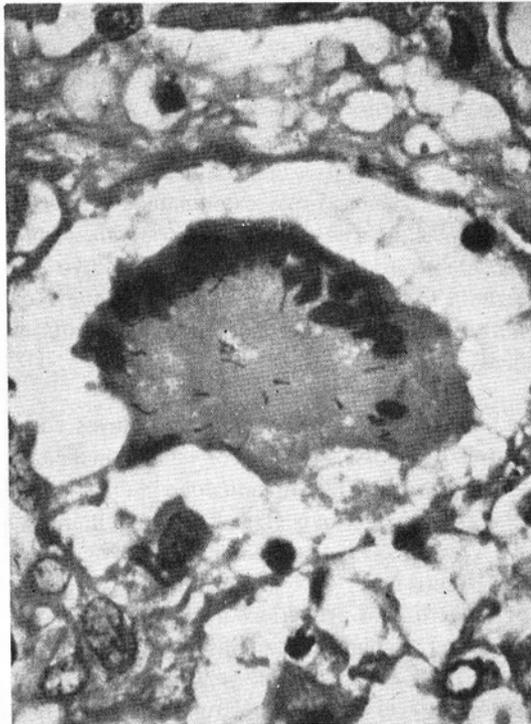
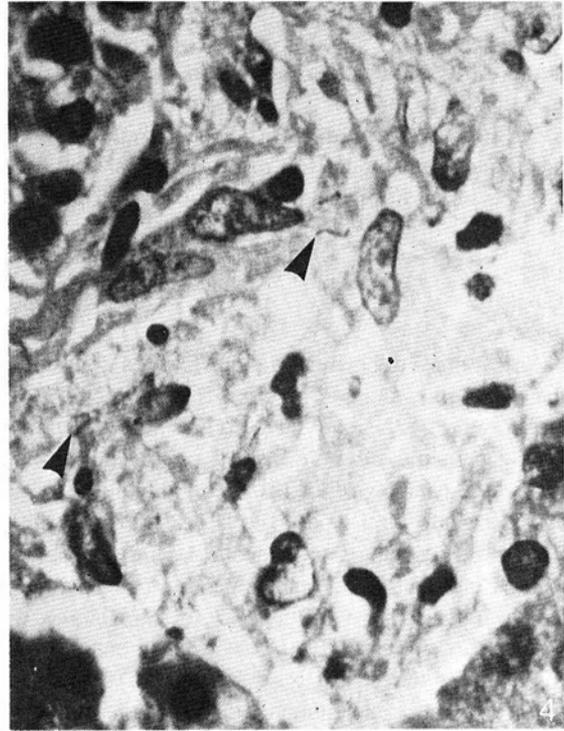
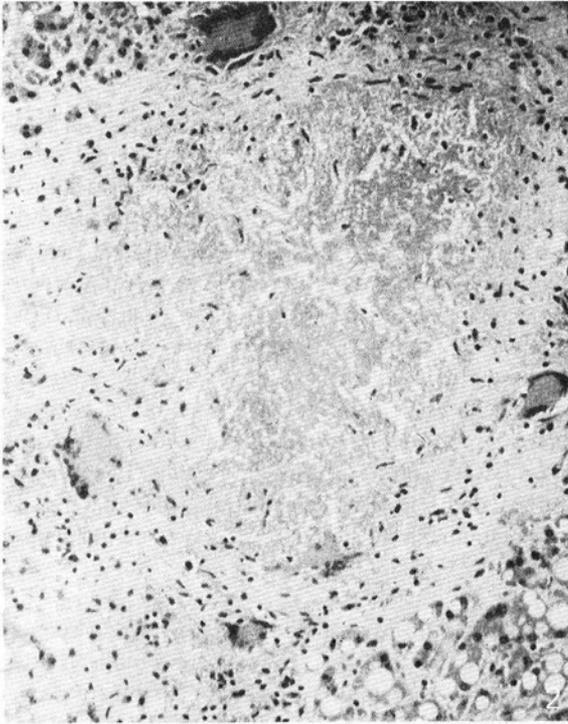
Muchos representan ejemplos en los cuales se puede hacer el diagnóstico etiológico al demostrar el germen en los cortes, por ejemplo en las micobacteriosis. En otros casos, la presencia de enfermedad granulomatosa hepática conduce a la práctica de cultivos microbiológicos que terminan por aislar el germen y establecer la relación causa-efecto, por ejemplo en las brucelosis (20-22).

#### Tuberculosis:

El compromiso hepático puede presentarse en cualquiera de sus formas clínicas (23-25) y es del 100% en la tuberculosis miliar (8, 23-26). Por ello, la biopsia hepática era hasta hace poco el método de elección para su diagnóstico, sustituido ahora por la biopsia pulmonar trasbronquial (27). Los tratamientos efectivos actuales han disminuido la frecuencia de TBC hepática (25, 26, 28). Entre nosotros es la primera causa de granulomas en los hígados de viscerotomía, en todas las épocas, desde 1934 hasta la fecha, resaltándose que la tercera parte de estas tuberculosis se presentaron en niños menores de 14 años. Por el carácter focal de las lesiones, en general la TBC del hígado no se acompaña de alteraciones graves de la función hepática (23-25).

El aspecto macroscópico del hígado puede demostrar granulomas aislados, extenso compromiso miliar o raramente tuberculomas. La histopatología es semejante a la tuberculosis en otras localizaciones (Figs. 2-5). La caseificación es la regla, y en formas muy agudas hay microabscesos de polimorfonucleares. Es excepcional que el granuloma no contenga células de Langhans. La hiperplasia de las células de Kupffer es constante. La confluencia de granulomas origina áreas relativamente extensas de necrosis de caseificación. La tendencia a la calcificación y a la fibrosis es poco aparente en el material que examinamos porque se trata de formas agudas, miliares, sin tratamiento previo. El cambio graso severo del hígado estuvo asociado con la TBC en el 65% de los casos examinados; también vimos condiciones tales como hepatitis alcohólica y cirrosis.

Los bacilos de Koch se demuestran en los cortes entre 10-60% de los casos (6). Por esta razón siempre que se sospeche TBC del hígado debe intentarse también el cultivo del germen. Basados sólo en la imagen de la HE para sospechar la TBC del hígado, demostramos los bacilos en el 47% de nuestros casos, fagocitados en macrófagos periféricos a la zona de necrosis, en células de Langhans y en células de Kupffer aisladas (Figs. 3-5). La escogencia de una buena técnica de coloración (29), el examen de varios cortes, el uso de objetivo de inmersión y el tiempo dedicado a buscar los bacilos son factores que influyen en su demostración. El tratamiento previo con drogas antituberculosas hace desaparecer la ácido-alcohol-resistencia del bacilo (30).



Figuras 2-3. Tuberculosis hepática con granuloma típico; abundantes bacilos fagocitados en una célula de Langhans. Figura 2, HE. 160 X. Figura 3, ZN 1000 X.

Figuras 4-5. Hígado, TBC. Los bacilos se demuestran fagocitados en el granuloma epitelióide (Flechas) y aún en las células de Kupffer (Flecha), cuando la técnica utilizada es adecuada y sensible. ZN 1000 X.

Algunos granulomas por almidón pueden dar un cuadro similar al de la tuberculosis (15).

#### Lepra:

El hígado se compromete en el 60-90% de los casos de lepra lepromatosa y en el 20% de las formas tuberculoides (31-33). En 53 muestras de viscerotomía provenientes de los leprocomios de Contratación y de Agua de Dios (34), se demostró lesión hepática en el 66% de 36 pacientes lepromatosos, en 6 de 7 pacientes tuberculoides y en ninguno de 10 pacientes con lepra indeterminada. Se destaca que 11 de los 36 pacientes lepromatosos (30.6%) presentaron amiloidosis hepática. En ninguno de los casos tuberculoides se demostró amiloidosis y en 6 de los 7 casos se vieron bacilos escasos. La tuberculosis y la lepra son la primera causa de amiloidosis secundaria entre nosotros (35). Los pacientes se clasificaron de acuerdo con las lesiones cutáneas y es posible que los criterios usados entonces (34) sean un tanto diferentes, sobre todo en las formas T, de los utilizados actualmente.

La imagen microscópica se caracteriza por conglomerados de macrófagos espumosos, multivacuados con franca predilección por las áreas portales. (Fig. 6). Se acompañan de pocos linfocitos y plasmocitos. Es muy notoria la hiperplasia difusa de células de Kupffer, que toman aspecto uni o multivacuado (Figs. 7-8). La coloración de ZN (29) reveló abundantes formas granulosas a.a.r, junto con pocos bacilos enteros, tanto en los granulomas portales como en las células de Kupper (Figs. 9-10). Esto se debe a que los hígados de estas viscerotomías provenían de enfermos bajo tratamiento con derivados de las sulfonas (pronamida), medicamento que se introdujo al país hacia mediados de la década de los años cuarenta.

El cambio graso de los hepatocitos estuvo presente en la mayor parte de estos hígados. El amiloide fue muy profuso; separa los hepatocitos a los que reduce a delgadas trabéculas comprimidas (Figs. 11-12); se inicia por los espacios de Disse y compromete también la pared de los vasos. Su aspecto eosinófilo, homogéneo, es típico, así como su positividad con el Rojo Congo y su birrefringencia verde al examinar esta coloración con luz polarizada, características que pierde cuando los cortes se tratan previamente con permanganato de potasio (35). Este hecho indica que se trata de amiloide AAS, secundario o reactivo (35).

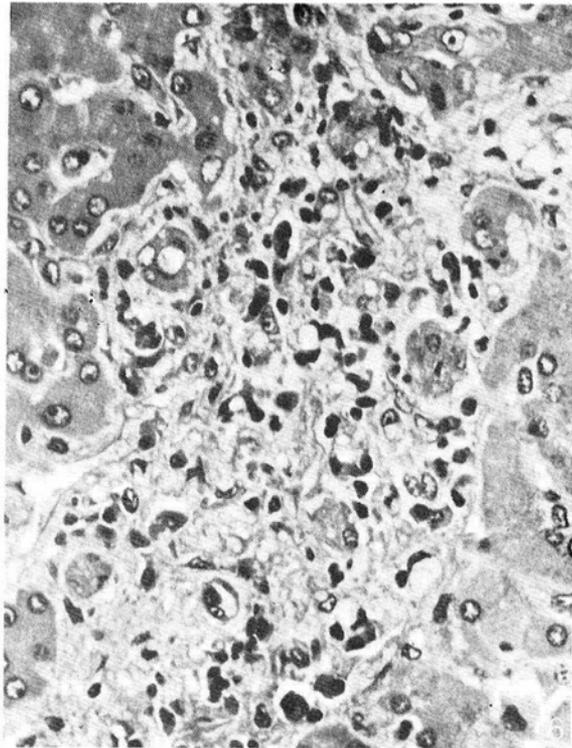


Fig. 6. Lepra lepromatosa. Acúmulos de células espumosas y algunos plasmocitos en un espacio porta. HE 400 X.

La amiloidosis puede presentarse como complicación aislada o como acompañante de los cambios lepromatosos en el hígado. Toma años para instaurarse en los pacientes lepromatosos. Nunca hubo menos de 7 años entre el diagnóstico de lepra y el de amiloidosis en los casos de viscerotomía que revisamos. La aparición del depósito amiloide se ve favorecido cuando hay historia de reacciones lepróticas (36). La amiloidosis secundaria sistémica conduce a la muerte del paciente, antes de dos años de establecido el diagnóstico, principalmente por el compromiso glomerular (35). En algunos de estos hígados vimos concomitancia de lepra y tuberculosis, lo cual puede originar discusión y confusión diagnóstica considerable.

El compromiso hepático en la lepra, nos recuerda el carácter sistémico de la entidad y sugiere que el hígado puede ser un reservorio para el bacilo (36). Se han demostrado bacilos y formas granulosas a.a.r. en granulomas hepáticos, cuando la clínica cutánea era ya de curación (36). Esta posibilidad debe tenerse en

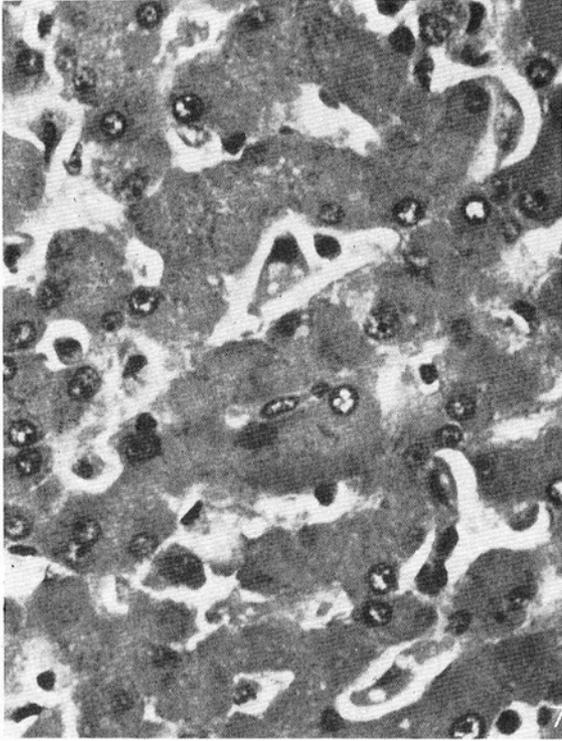


Fig. 7. Hígado: LL. Hiperplasia y vacuolización de células de Kupffer. HE. 400 X.

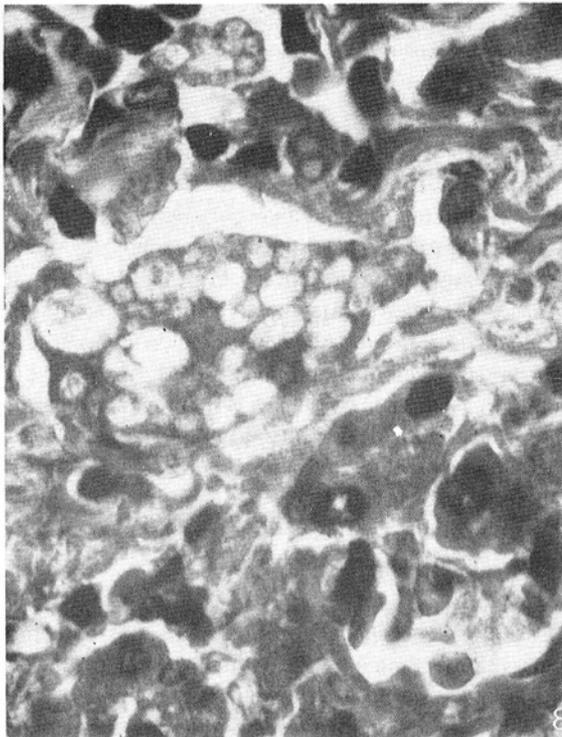
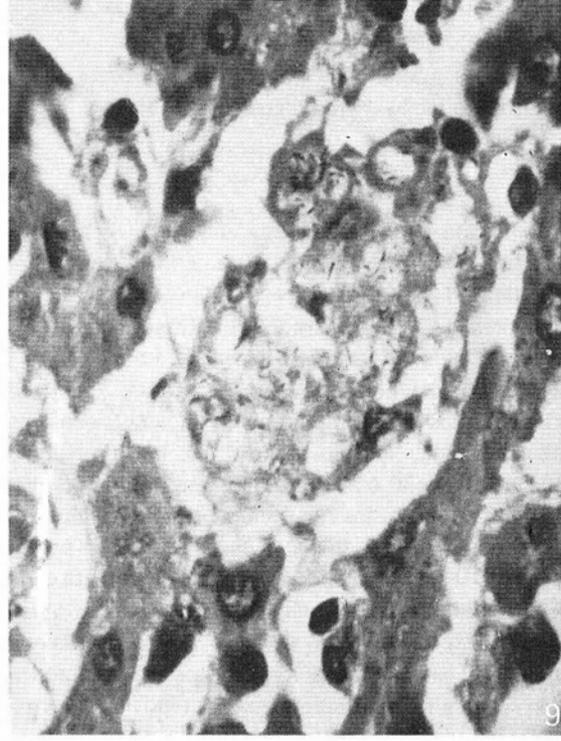


Fig. 8. LL. Extenso grado de vacuolización e hipertrofia de histiocitos espumosos. HE. 1000 X.

Figs. 9-10. LL. Bacilos y formas granulosas A.A.R. en los granulomas (Fig. 9) o en células de Kupffer (Fig. 10). ZN 1000 X.



Fig. 11. LL. Extenso depósito amiloide homogéneo que reemplaza el tejido hepático. Hay notorio cambio graso de los hepatocitos. HE. 160 X.

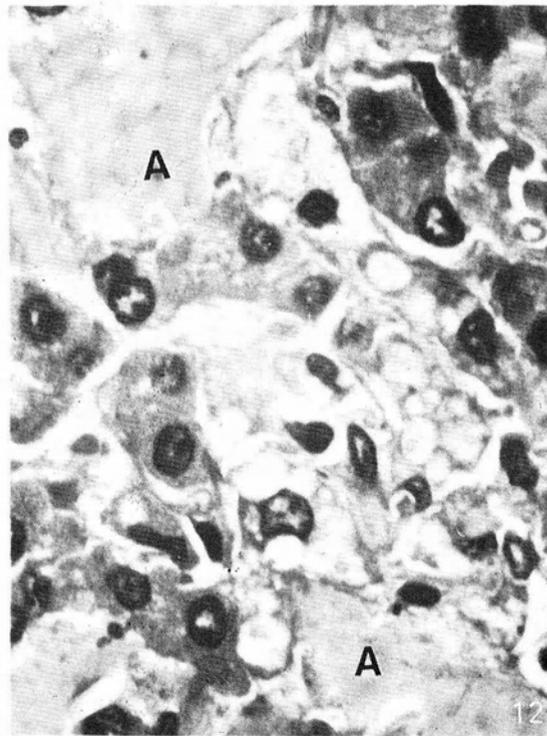


Fig. 12. LL. Amiloide (A) y células espumosas en el centro de la fotografía. HE. 1000 X.

cuenta en la evaluación de tratamientos intensos y relativamente cortos que se practican en la actualidad. A pesar de la infiltración granulomatosa hepática, los cambios funcionales de laboratorio no son llamativos (31, 37)

**Por micobacterias atípicas:**

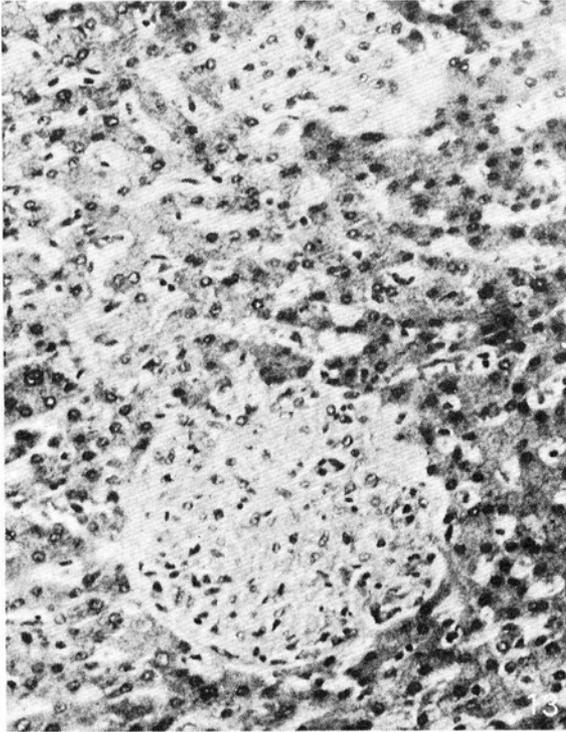
El compromiso hepático por estas micobacterias se presenta por su diseminación sistémica en pacientes inmunosuprimidos, con SIDA, tuberculosos o leucémicos (38-41). No obstante, en una revisión de 14 micobacteriosis atípicas diseminadas en el Japón, sólo se pudo demostrar un factor predisponente en tres (40). Los gérmenes aislados más frecuentemente son *M. avium intracelulare* y *M. chelonae* (38-41). La identificación por cultivo es esencial y su presencia entraña un pronóstico ominoso, pues no se dispone de terapia efectiva (42).

En hígados de tres pacientes con SIDA hemos visto el cuadro microscópico que es típico (Figs. 13-15)

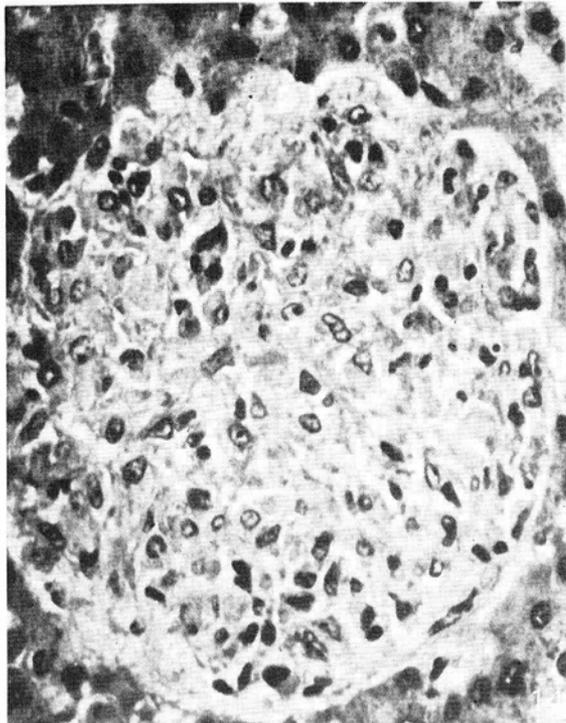
caracterizado por granulomas nítidos, redondeados, uniformes, sin necrosis, constituidos por macrófagos voluminosos de núcleo redondeado con nucleolo prominente y citoplasma claro, fibrilar a la HE, que con el ZN se demuestra repleto de bacilos dispuestos en paquetes, responsables del aspecto fibrilar. No hay células epitelioides ni gigantes, ni son prominentes otras células como linfocitos o plasmocitos. Granulomas semejantes se ven en los ganglios linfáticos, el bazo y todo el intestino. Las coloraciones de PAS y plata metenamina también pueden demostrar los microorganismos (43).

**Por B.C.G.**

Los granulomas hepáticos por el bacilo de Calmette y Guérin son raros y pueden presentarse en niños con inmunodeficiencias que reciban la vacuna y en pacientes sometidos a tratamientos inmunoterápicos con este biológico principalmente para el melanoma (8). Los granulomas son epitelioides y los bacilos no se demuestran en los cortes.



Figs. 13-14-15. Hombre de 27 años con SIDA. Granulomas hepáticos bien definidos, con histiocitos claros, repletos de *M. avium*. Fig. 13 HE. 160 X. Fig. 14 HE. 400 X. Fig. 15 ZN 1000 X.



#### Por Fiebre Tifoidea:

La presencia de granulomas epiteliodes, francos es muy rara. La lesión hepática frecuente, característica, es el nódulo tífico, caracterizado por conglomerados de histiocitos grandes que son células de Kupffer hiperplásicas e hipertóxicas. Hay necrosis focal de algunos hepatocitos e infiltrados portales linfocitarios. El aspecto de la lesión puede ofrecer una imagen diagnóstica (44-45) (Fig. 16).

#### 6. GRANULOMAS MICOSICOS

El hallazgo de granulomas hepáticos micósicos implica la existencia de enfermedad sistémica y de diseminación hematógona. Debe buscarse una causa predisponente como la inmunosupresión, administración de antibióticos de amplio espectro, diabetes, cirrosis, hiperalimentación parenteral, uso de citotóxicos y corticoides, trasplante renal y presencia de enfermedad

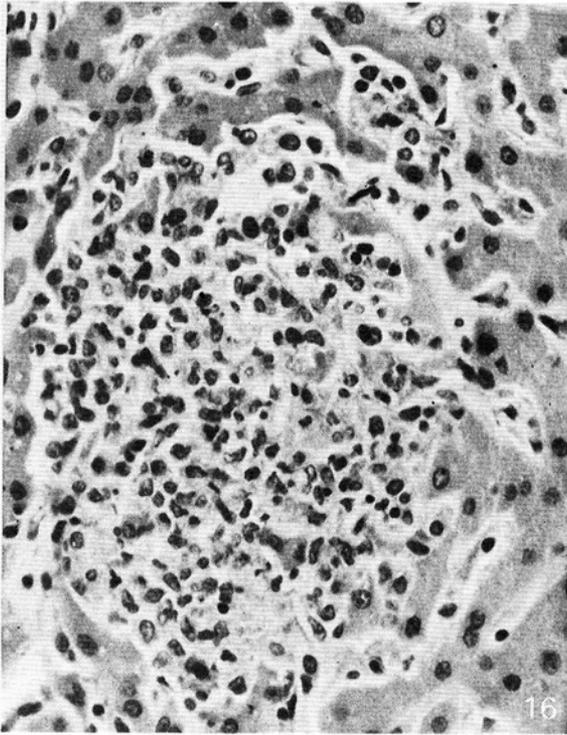


Fig. 16. Nódulo tífico: conglomerado de histiocitos que disocian algunas trabéculas hepáticas, con necrosis focal de grupos de hepatocitos. HE. 400 X.

tumoral, principalmente linfoproliferativa. La candidiasis sistémica es la micosis oportunista más frecuente en autopsias (46-48). El compromiso hepático es común, porque es la vía de llegada de la *Candida*, desde el intestino, a través de la circulación portal. En un estudio, todos los pacientes tuvieron candidiasis gastrointestinal (46). La incidencia de candidiasis diseminada va en aumento y compromete principalmente a personas jóvenes con tratamiento inmunoterápico para leucemias, linfomas, anemia aplásica y lupus eritematoso sistémico (46-48).

En los hígados de viscerotomía hemos visto pocos casos de paracoccidiodomicosis, un caso de criptococosis que además mostraba focos de TBC miliar y varios pacientes con histoplasmosis.

La primera descripción de la histoplasmosis visceral en Colombia se hizo en 1947, en una mujer de 56 años, procedente de Cúcuta y natural de Capacho Viejo (Venezuela) (49). Revisando hígados con granulomas encontramos un caso previo, de 1945, de un hombre

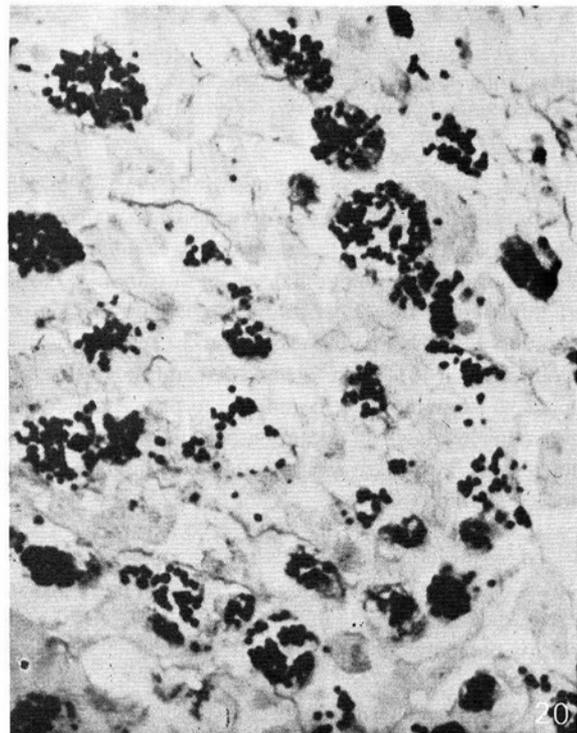
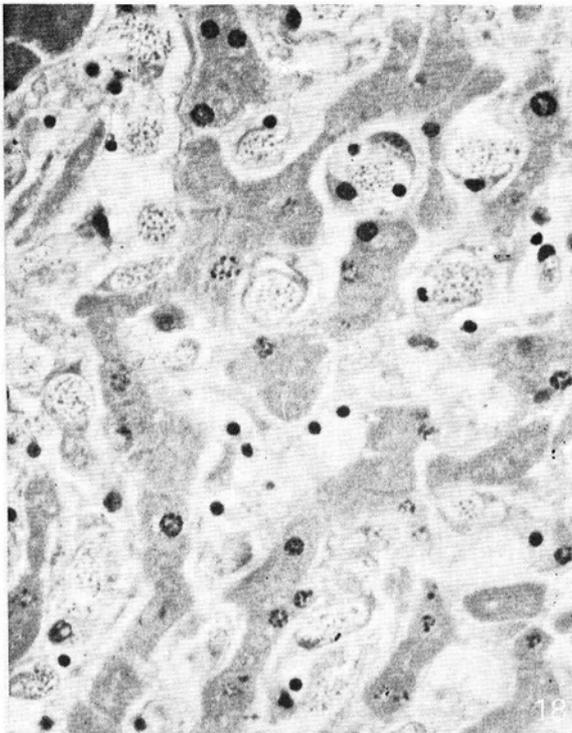
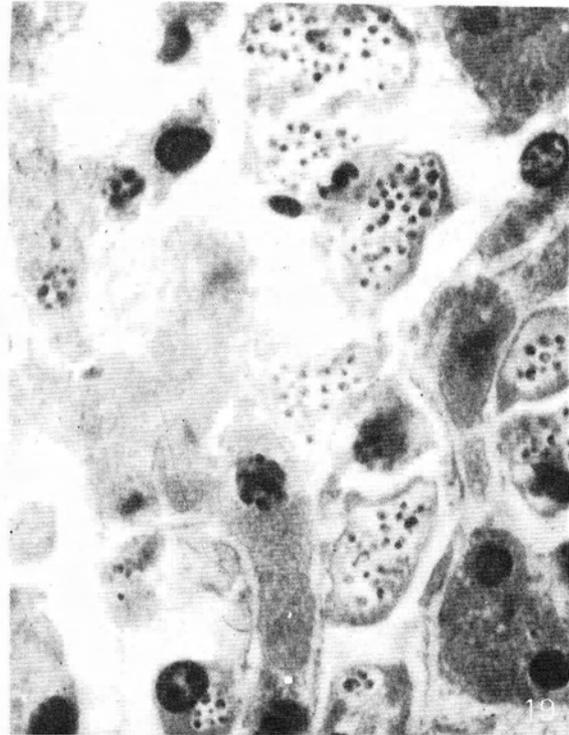
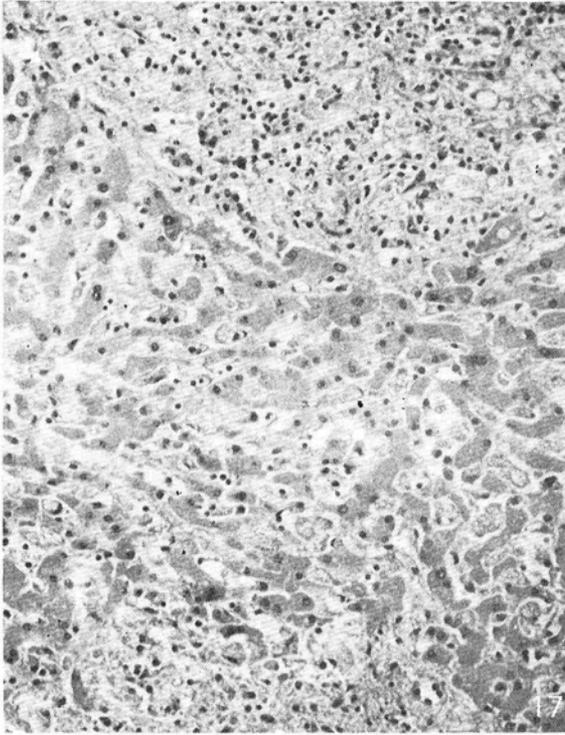
de 27 años, de Vélez (Santander) que sólo se interpretó como hígado con granulomas. En 1952 se diagnosticó otro caso en el hígado de un niño de 10 años, proveniente de Socorro (Santander). En 1971 se demostró la histoplasmosis sistémica en un adulto de 33 años, proveniente de Coello (Tolima). Contrasta esta escasez de histoplasmosis generalizada con el aumento observado en los dos últimos años, durante los cuales, por diagnóstico histológico, hemos comprobado 9 pacientes adicionales, hombres menores de 40 años, en 6 de los cuales hay evidencia razonable de SIDA.

El hallazgo de histoplasmosis en el hígado indica una forma progresiva, propia de pacientes inmunosuprimidos (50), o en edades extremas de la vida, o con enfermedad subyacente grave.

El hongo muy pequeño, de 2-5 micras, es fagocitado por el sistema de macrófagos, lo cual explica la anemia, la trombocitopenia y la hepatoesplenomegalia. La entidad es más frecuente en hombres, y puede manifestarse con lesiones cutáneas mucosas inicialmente. El diagnóstico rápido, en sangre periférica, biopsia de médula ósea o de hígado, es esencial porque en las fases iniciales de diseminación el tratamiento combinado con Anfotericina B y Ketaconazol es salvador, aun en los casos de SIDA (51-52).

La histoplasmosis en el hígado puede presentarse bajo formas con enorme número de hongos fagocitados por las células de Kupffer, con compresión y atrofia del parénquima hepático (Figs. 17-20). También puede verse como entidad granulomatosa epitelioides y de células gigantes, con pocos microorganismos (Figs. 21-23), hechos que reflejan formas polares de la entidad. Se pueden ver focos de necrosis con liberación de hongos de las células de Kupffer. Estas formas corroboran el concepto de diferente imagen histopatológica según la inter-relación entre el agente causal y el sistema inmune del huésped, que debe tenerse siempre en cuenta en todas las enfermedades infecciosas.

En las micosis profundas, como norma general, el diagnóstico histológico debe ir acompañado de los cultivos y pruebas serológicas, útiles no sólo como confirmación diagnóstica, sino como control de la respuesta inmune del huésped y de su respuesta al tratamiento (30).



Figs. 17-20. Histoplasmosis diseminada. Hombre de 33 años. Histiocitos vacuolados en acúmulos o aislados, repletos de *H. capsulatum*, que comprimen y adelgazan las trabéculas de hepatocitos. Fig. 17 HE. 160 X. Fig. 18 HE. 400 X. Fig. 19 HE. 1000 X, Fig. 20 Grocott 400 X.

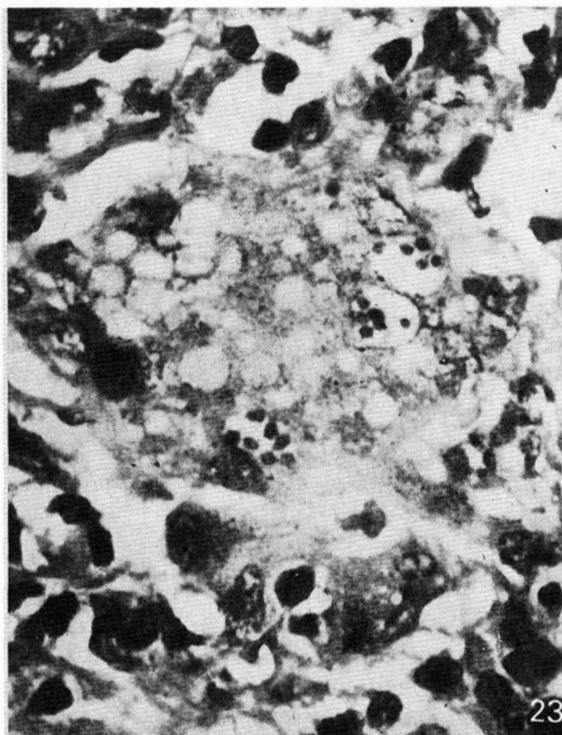
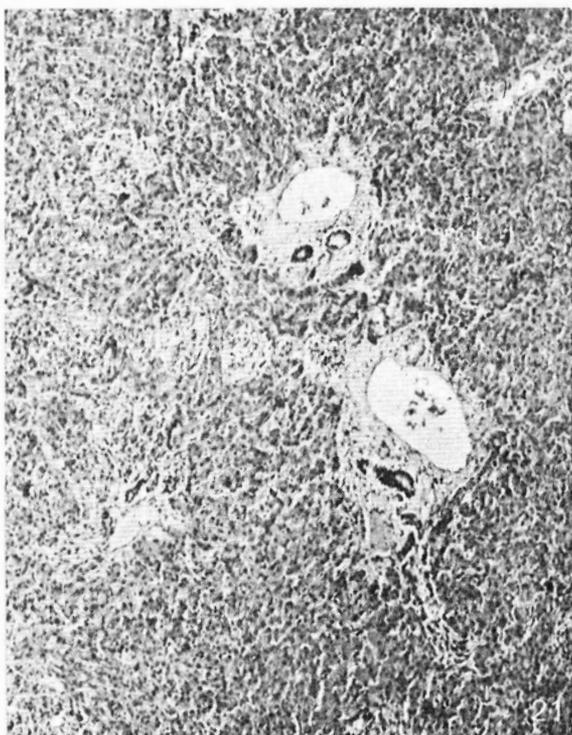
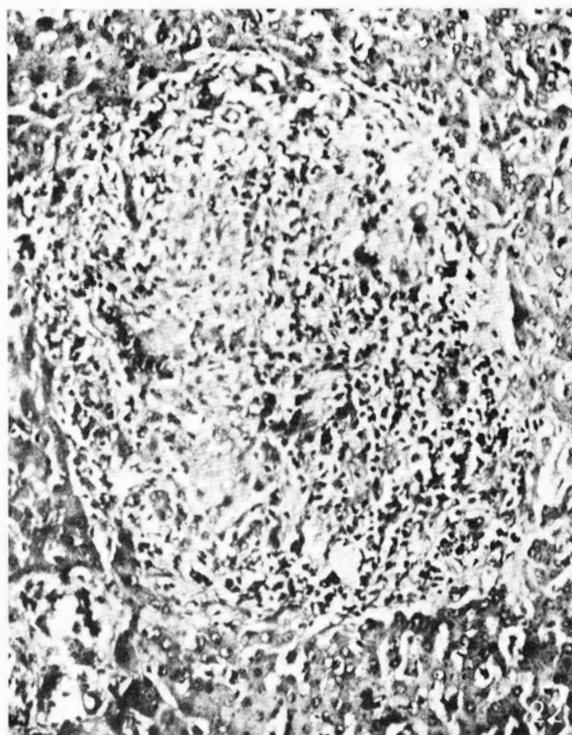
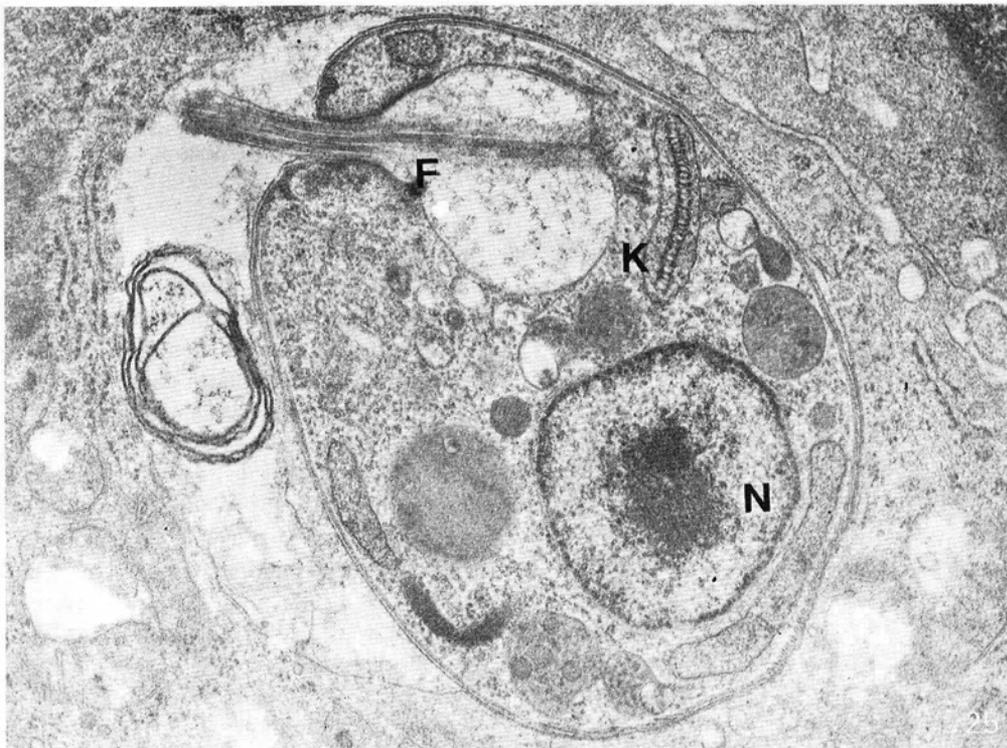
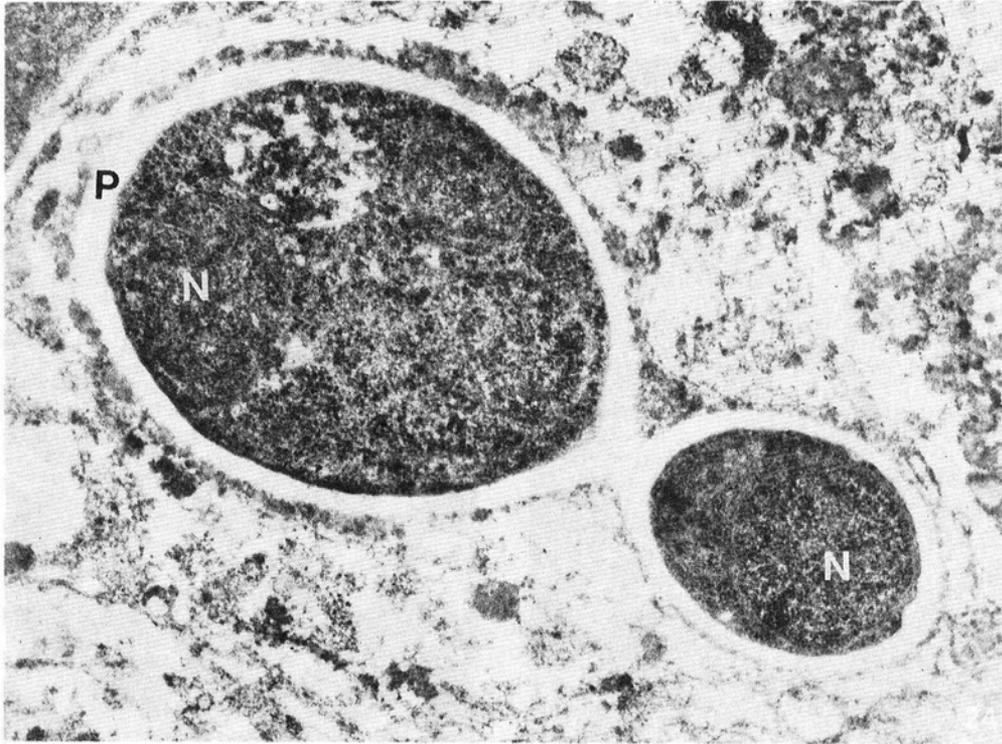


Fig. 21-23. Histoplasmosis diseminada con granulomas epitelioides y de células gigantes, con escasos microorganismos, en un hombre de 39 años. Fig. 21 HE. 63 X. Fig. 22 HE. 160 X. Fig. 23 PAS 1000 X.

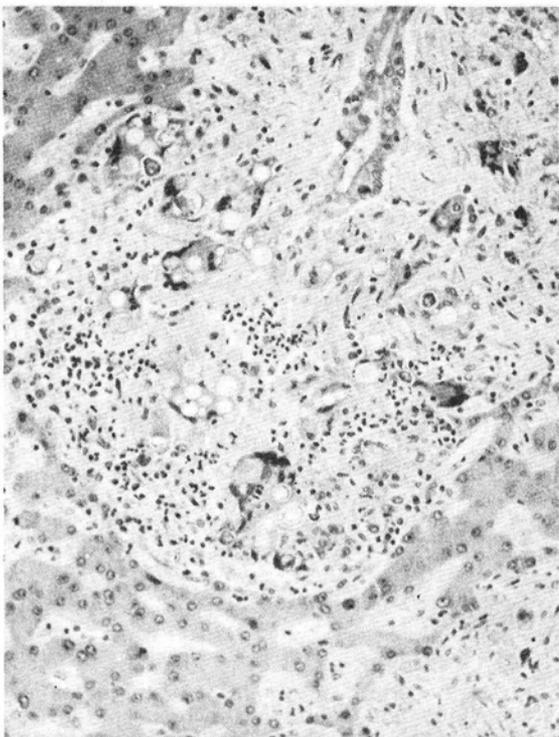
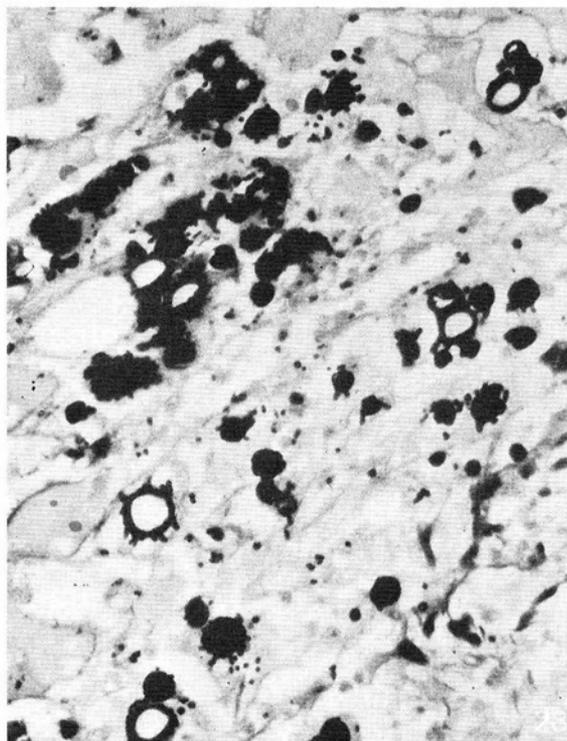
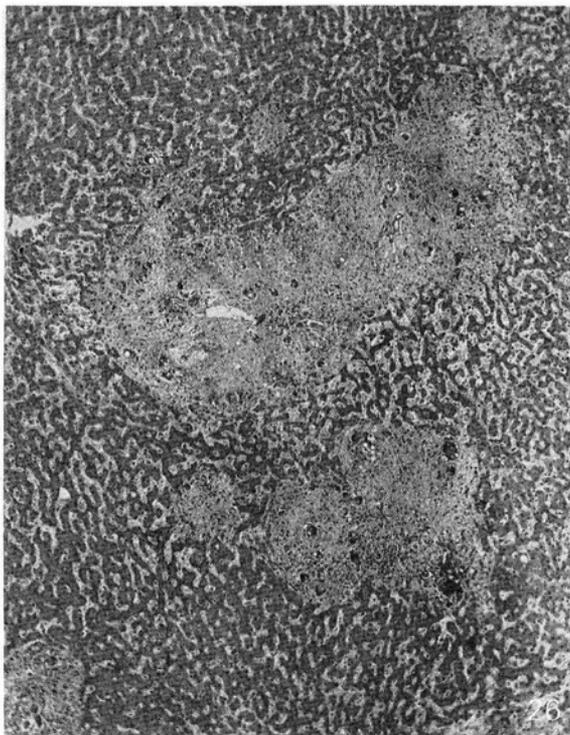


Como en la leishmaniasis visceral también se parasitan los macrófagos, puede presentarse un cuadro clínico e histológico similar en las dos entidades. Es necesario precisar los detalles morfológicos a la HE, identificando el kinetoplasto de los amastigotes en la leishmaniasis visceral o la gemación y el núcleo excéntrico del histoplasma (Figs. 24-25). Es importante practicar coloraciones de PAS y de plata-metamina, que tiñen muy bien los Histoplasmas y no demuestran los amastigotes (Figs. 20-23). En Colombia, la leishmaniasis visceral predomina en niños menores de 5 años en más del 85% de los casos (54) y tiene una distribución geográfica precisa (54-55), definida por la localización del vector (54).

La paracoccidioidimicosis es la micosis sistémica más frecuente e importante en Colombia (56). El compromiso hepático es un hallazgo de autopsia y es muy improbable que su detección sea la primera forma de diagnosticar la entidad (Figs. 26-28).



Figs. 24-25. Aspectos ultraestructurales del *Histoplasma* y de la *Leishmania*, para correlacionar con lo que se ve en microscopía de luz. Nótese la gemación del hongo, su pared (P) y su núcleo periférico (N). En el amastigote resaltan el núcleo (N), el Kinetoplasto (K) y la hendidura flagelar con un flagelo rudimentario (F). Fig. 24: 30.000 X. Fig. 25: 30.000 X.



Figs. 26-28. Paracoccidioidomycosis. Extensos granulomas con predilección por el espacio porta, ricos en células gigantes y eosinófilos; las levaduras multigemantes y con blastoconidias numerosas están fagocitadas. Fig. 26 HE. 40 X. Fig. 27 HE. 160 X. Fig. 28 Grocott 400 X.

El hallazgo de criptococosis y tuberculosis simultáneas es excepcional e indica inmunosupresión (Figs. 29-31). Se presentó en una mujer de 39 años, procedente de Villavicencio, en 1952. Los hígados para estudio de viscerotomía vienen sin historia clínica y no sabemos las condiciones subyacentes de esta paciente. Hoy se consideraría un caso de SIDA. Un segundo caso de criptococosis diagnosticada inicialmente por biopsia hepática, se vió recientemente en un paciente con SIDA, en la Fundación Santa Fé de Bogotá.

## 7. GRANULOMAS POR PARASITOS

### Granulomas por Protozoarios

Toxoplasmosis - Giardiasis - amibiasis:

El *T. gondii* produce granulomas hepáticos muy rara vez (57) y siempre que se diagnostique la entidad en el hígado, debe investigarse inmunosupresión.

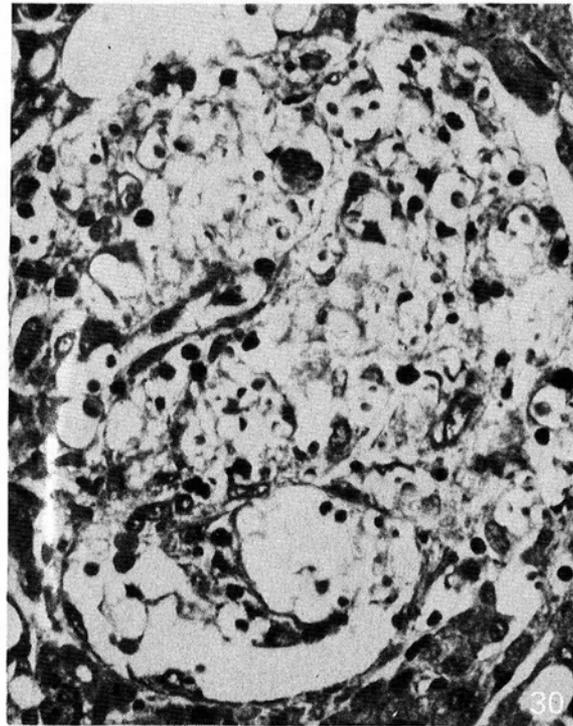
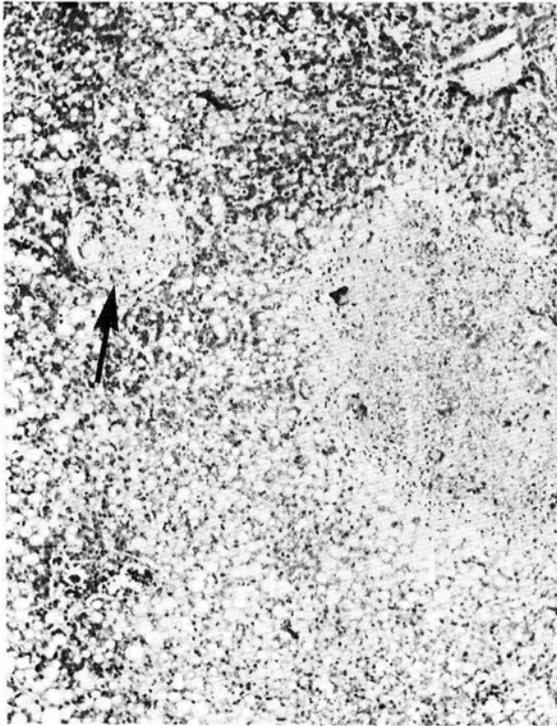


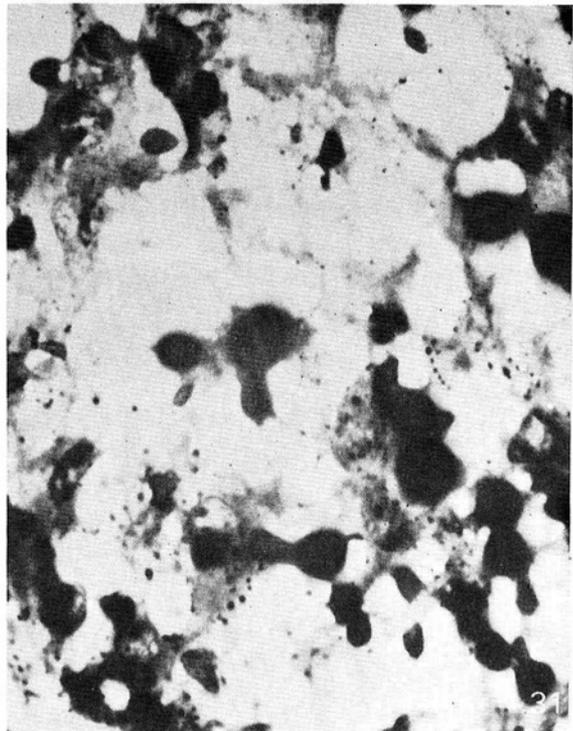
Fig. 29. Criptococosis y tuberculosis simultáneas. El granuloma criptocócico (Flecha) se ilustra a mayor aumento en las Figuras 30 y 31. Nótese también el severo cambio graso del hígado. HE. 40 X.

Existe una observación excepcional de granulomas epitelioides por *G. lamblia* (58), que desaparecieron con el tratamiento específico, pero en los cuales no se pudo demostrar el parásito ni antígenos del mismo.

La *E. histolítica* produce granulomas hepáticos en las fases iniciales de la infección experimental (59-60) circunstancia que no se ha demostrado en el humano.

#### Leishmaniasis visceral:

La leishmaniasis visceral se diagnosticó en Colombia por primera vez en 1943 (61), en una muestra de hígado obtenida por viscerotomía y perteneciente a una niña de 3 años procedente de San Vicente de Chucurí (Santander). La investigación epidemiológica realizada 29 años después por el doctor Alberto Morales, Jefe del Grupo de Entomología del INS (62), basada en el diario del doctor Augusto Gast y en visitas al área de San Vicente, permitió concluir que la niña había llegado enferma a esta localidad, procedente de



Figuras 30-31. Criptococos dentro de abundante material mucoide, con algunos histiocitos espumosos y plasmocitos pero en general con respuesta inflamatoria mínima. Fig. 30 HE.40 X. Fig. 31 PAS 1000 X.

Lebrija, un área endémica de Leishmaniasis visceral (63-64), con ecología propia para el desarrollo del vector, *Lutzomyia longipalpis*, lo cual no ocurría en San Vicente de Chucurí. Hacia 1970 se incrementó el diagnóstico de leishmaniasis visceral, a través de autopsias y biopsias de hígado (65). Poco después se reconoció que el área seca, xerofítica del Alto Magdalena, y algunos otros focos, son sitios aptos para el desarrollo del vector y endémicos para leishmaniasis visceral, haciéndose el diagnóstico de centenares de casos (54). El estudio de la leishmaniasis visceral en Colombia se puede dividir en tres períodos: uno (1943-1970), de reconocimiento de la entidad y diagnóstico esporádico de casos en Santander; el segundo (1970-1975) de informes de casos en autopsias principalmente en el Alto Magdalena; y el tercero (desde 1975), de identificación de áreas propias para el desarrollo del vector, con búsqueda activa de casos y desarrollo de medidas preventivas.

El perro es el reservorio doméstico en los focos de Leishmaniasis visceral (54). De especial interés es el hecho epidemiológico que demuestra que el *Didelphis marsupialis* (fara, zarigueya, chucha), es también un reservorio de *L. chagasi* en Colombia (66).

La *L. chagasi*, al igual que el *Histoplasma*, parasita el sistema de macrófagos. Puede demostrarse fácilmente en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y el hígado (Figs. 32-35). En este se ve hiperplasia de células de Kupffer que pueden formar conglomerados en los que cada célula contiene abundantes amastigotes. Estos son los más pequeños de todas las especies de *Leishmania*, hecho que, unido a su compactación en la vacuola fagocítica del macrófago, hace difícil la demostración del kinetoplasto (Figs. 34-35), cuya visualización permite la identificación del microorganismo y lo diferencia del *Histoplasma* (Figs. 24-25). Cuando quiera que exista la menor duda para distinguir las dos entidades, deben utilizarse las coloraciones de PAS y Plata-Metenamina, que tiñen el hongo y no demuestran el parásito.

Es posible ver en leishmaniasis visceral granulomas epitelioides, con muy pocos amastigotes (67-68), hecho que reafirma el amplio espectro morfológico de la relación huésped-parásito, que puede ir desde la infección sin enfermedad, hasta la parasitación masiva y permisiva de los macrófagos.

El estudio de 31 autopsias y 16 biopsias de hígado de pacientes con leishmaniasis visceral (69) permitió clasificar la entidad histológicamente en tres patrones: 1. Típico, caracterizado por hiperplasia e hipertrofia de las células de Kupffer que contienen abundantes amastigotes; en los espacios porta hay infiltrado linfoplasmocitario. 2. Patrón nodular, constituido por macrófagos intralobulillares o portales, con escaso o moderado número de amastigotes fagocitados. 3. Patrón fibrogénico, el más frecuente, con depósito de reticulina perisinusoidal, y escaso parasitismo en células de Kupffer hiperplásicas e hipertróficas. El proceso no llegó a configurar la cirrosis, ni la forma más fibrogénica conocida como "cirrosis de Roger", propia del Kala-Azar de la India, en adultos que han padecido la enfermedad por largo tiempo (69).

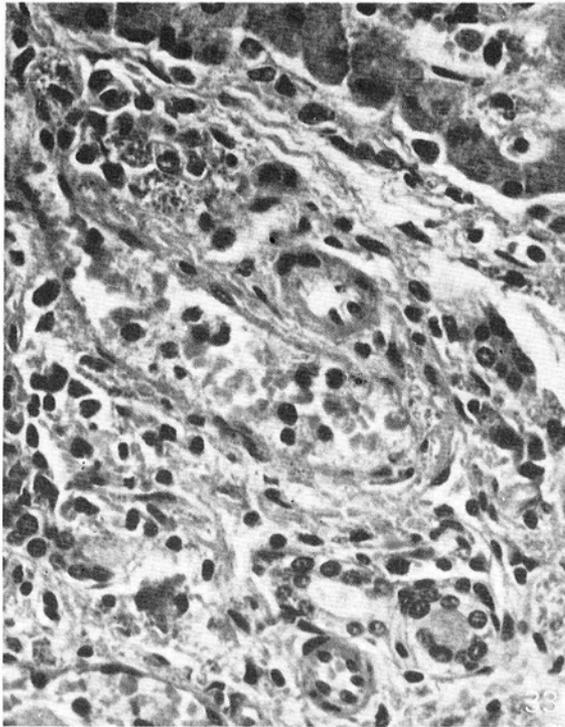
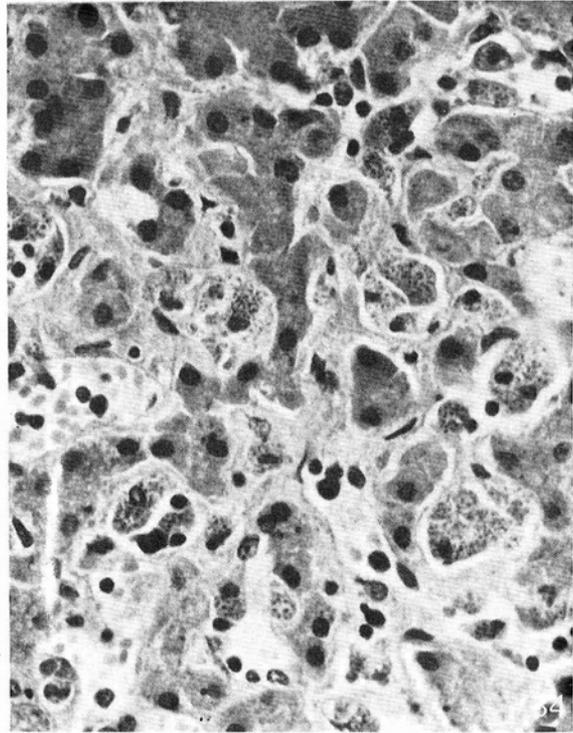
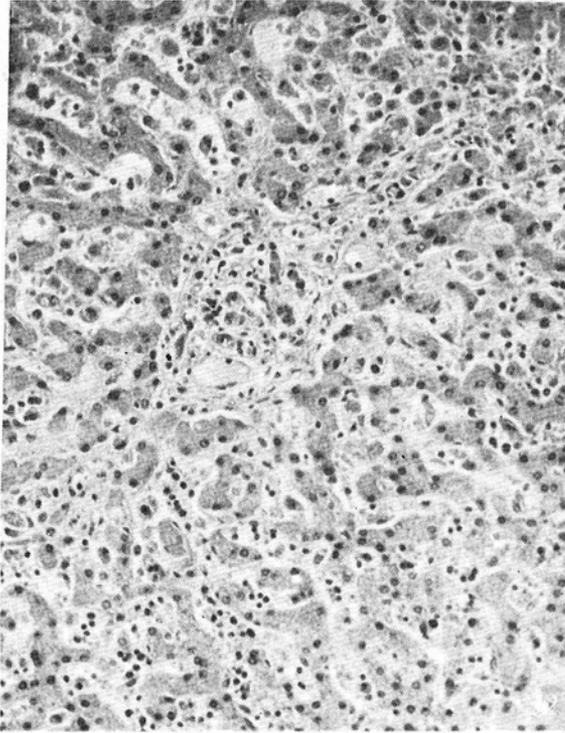
Como en las otras leishmaniasis, el tratamiento con antimoniales pentavalentes hace desaparecer los amastigotes, que no se detectan en las biopsias de control, aunque persistan los granulomas y haya enfermedad clínica subyacente.

#### Granulomas por Helmintos:

Son múltiples los helmintos que producen granulomas hepáticos, bien sea a través de su ciclo por este órgano o por parasitismo errático o accidental.

Las variaciones en patología geográfica son aquí muy aparentes. Un catálogo general es el siguiente:

- *Ascaris lumbricoides*
- *Strongyloides stercoralis*
- *Toxocara canis* y *T. cati*
- *Capillaria hepática*
- *Enterobius vermicularis*
- *Linguatula serrata*
- *Schistosoma mansoni* y *S. japonicum*
- *Fasciola hepática*
- *Paragonimus westernani*; *P. caliensis*



Figs. 32-33. Leishmaniasis Visceral. Importante hiperplasia de células de Kupffer (Fig. 32); acúmulos de macrófagos con parásitos y de plasmocitos en los espacios porta (Fig. 33). Fig. 32 HE. 160 X. Fig. 33 HE. 400 X.

Figuras 34-35. Amastigotes fagocitados por células de Kupffer. Compárese con las figuras 18, 19, 24 y 25. Figura 34 HE. 400 X. Figura 35 HE. 1000 X.

- *Clonorchis sinensis*
- *Echinococcus oligarthrus*, *E. granulosis*,  
*E. multilocularis*, *E. vogeli*.

Los agentes más difundidos y que producen enfermedad más grave, los esquistosomas, no se han descrito en nuestro país; de capilariasis hepática se han descrito apenas unos 24 casos en el mundo (8); el *E. vermicularis* ocasionalmente puede llegar al hígado (70, 71), por ascenso a través del útero y las trompas o alcanzando vasos intestinales que drenan al sistema porta, cuando hay patología ulcerativa o tumoral del intestino grueso (70, 71). El *Paragonimus* es un parásito pulmonar que ocasionalmente puede afectar el hígado (72). Apenas empieza a diagnosticarse entre nosotros. La clonorquiasis es un problema de parasitismo hepático en la China y otros países orientales; la *F. hepática* se diagnostica por aspirado duodenal que demuestre los huevos o por pruebas inmunológicas (73); origina eosinofilia severa, hasta de 85%; un brote reciente ha sido descrito en el Grupo de Parasitología del INS, y otro en cercanías de Tunja, por el doctor Gustavo Moreno y la doctora Marta Pardo. En ningún caso el diagnóstico se estableció por examen del tejido hepático.

La equinococosis es rara entre nosotros, con apenas una decena de casos reconocidos (74, 75). La *L. serrata* se diagnosticó en una ocasión, en el hígado de una niña de 3 años, proveniente de Samaná (Caldas), en 1952 (76); posiblemente fue una infección muy aguda, porque no hay indicio en los cortes de respuesta inflamatoria del huésped (Fig. 36). La entidad es rara y puede ser un hallazgo quirúrgico (77). El parásito habita en el tracto respiratorio superior de conejos y perros desde donde los huevos pasan a contaminar aguas o alimentos de humanos. En el duodeno se liberan las larvas que pueden desplazarse a cualquier sitio, como el hígado, ganglios linfáticos y ojos (77).

#### Larva Migrans Visceral:

Es la denominación para la migración errática en el hombre de larvas para las cuales es un huésped accidental. La producen *Toxocara canis*, *T. cati*, *Ascaris suum*, y *C. hepática* (8). La larva de *T. canis* es la más frecuentemente implicada. Se afectan pacientes de cualquier edad pero predomina en niños de 1-4 años. El hombre adquiere la infección al ingerir huevos

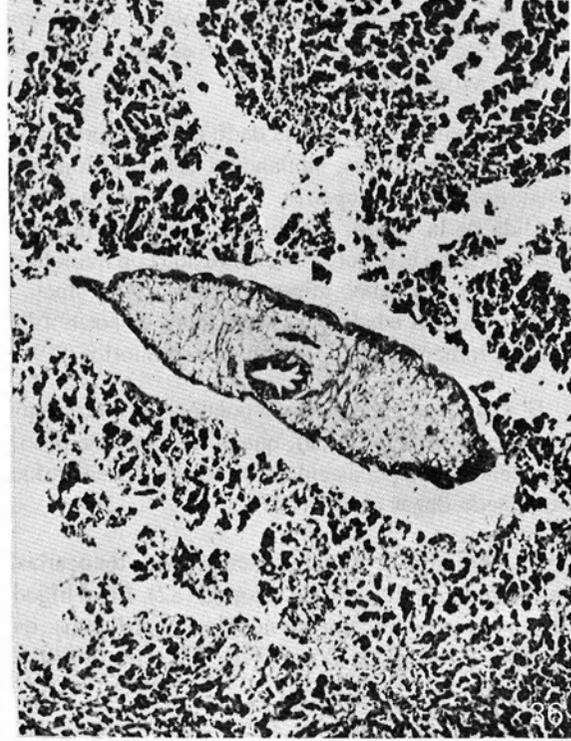


Fig. 36. *Linguatula serrata*. Niña de 3 años de edad, de Samaná (Caldas) (76). Hay disociación y edema del tejido hepático vecino al parásito pero no se aprecian infiltrados celulares, lo cual sugiere una infección muy reciente. Las espículas de la cutícula del parásito son características. HE. 63 X.

presentes en las heces de los perros, especialmente de mascotas y cachorros que tienen gusanos adultos ya a los 21 días de edad (78-80), puesto que la infección en ellos es congénita. La infección de los caninos entre nosotros es apenas del 5-10% (81). En la infección humana, las larvas salen de los huevos en el estómago y el intestino delgado, invaden la circulación portal y linfática y se desplazan a cualquier órgano. Los lugares más afectados son el hígado, el tejido subcutáneo, el ojo, los pulmones, el cerebro y el corazón (78-80). La migración larvaria no culmina su ciclo en el humano y, si es de magnitud suficiente, origina síntomas generales, un síndrome visceral, otro ocular y uno cutáneo.

El síndrome cutáneo se caracteriza por prurigo, rash, urticaria y nódulos subcutáneos elongados, dolorosos que duran 2-3 semanas y desaparecen para manifestarse en otros lugares (78). La biopsia de estos

nódulos revela granulomas epitelioides con enorme número de eosinófilos, en los que es muy difícil demostrar el parásito.

El síndrome visceral está dado por hepatomegalia, estertores, ronquidos, sibilancias, asma o bronquitis asmático y adenopatías. En el ojo la larva origina pérdida de la visión, estrabismo y endoftalmitis que puede llegar a la ceguera o la confusión con retinoblastoma (79). La larva migrans ocular compromete a niños de mayor edad y no se acompaña de eosinofilia, de visceromegalias ni de síntomas respiratorios (79).

El síndrome general corresponde a un niño desnutrido, con geofagia (pica), que no aumenta de peso y que tiene fiebre persistente, con eosinofilia sanguínea que puede llegar al 85% (90).

En Colombia la primera descripción de toxocariasis fue un hallazgo fortuito de autopsia (82). En el hígado se ven macroscópicamente nódulos amarillentos, que pueden alcanzar los 2 cm (Fig. 37). Hay infiltrado

linfocitario portal muy rico en eosinófilos. Los nódulos son granulomas de centro necrótico, caseificado, eosinófilo, que panorámicamente sugieren TBC (Fig. 38). La observación detallada muestra que el centro necrótico corresponde a acúmulos masivos de eosinófilos y polimorfonucleares degranulados, con abundantes cristales de Charcot-Leyden y en los que sólo la paciente práctica y observación de cientos de cortes puede revelar la larva (Figs. 39-42). Si bien la larva no madura en el humano y puede persistir viva por años, originando sólo eosinofilia persistente (78-80), la respuesta inmune del huésped puede destruir el parásito y el nódulo termina siendo una pequeña área de fibrosis.

El diagnóstico de la entidad se facilita con ensayos inmuno-enzimáticos (83). En el Grupo de Parasitología del INS se dispone de una prueba ELISA de diagnóstico que mide anticuerpos contra el parásito y que utiliza como antígeno larvas de *T. canis* producidas en cultivo (84).

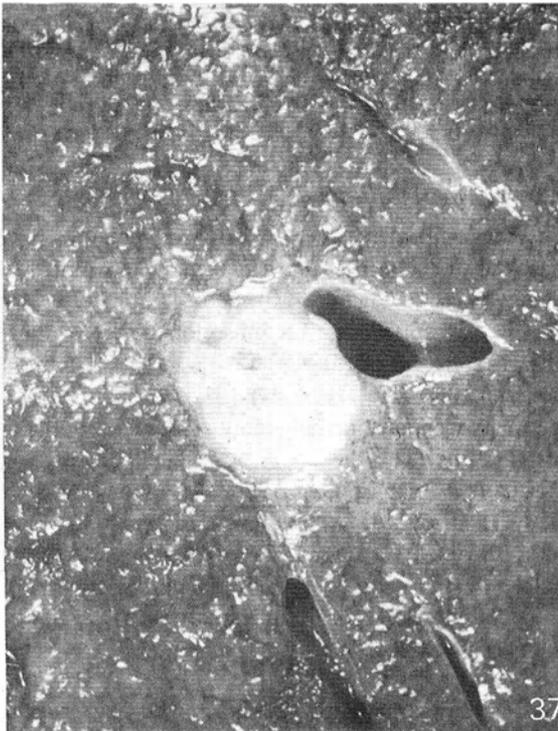


Fig. 37. Larva migrans visceral. Nódulo de 1.8 cm en el hígado de un hombre de 61 años. Hallazgo casual de autopsia. (Cortesía Dr. Orlando Calderón H.M.C.).

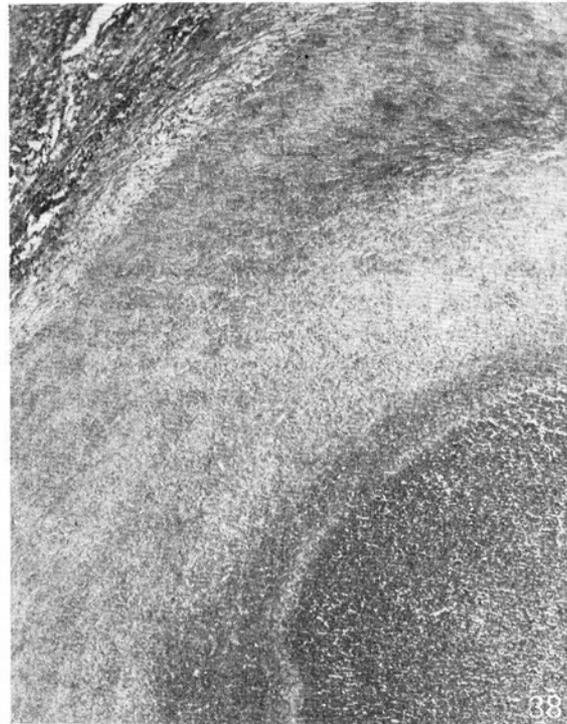
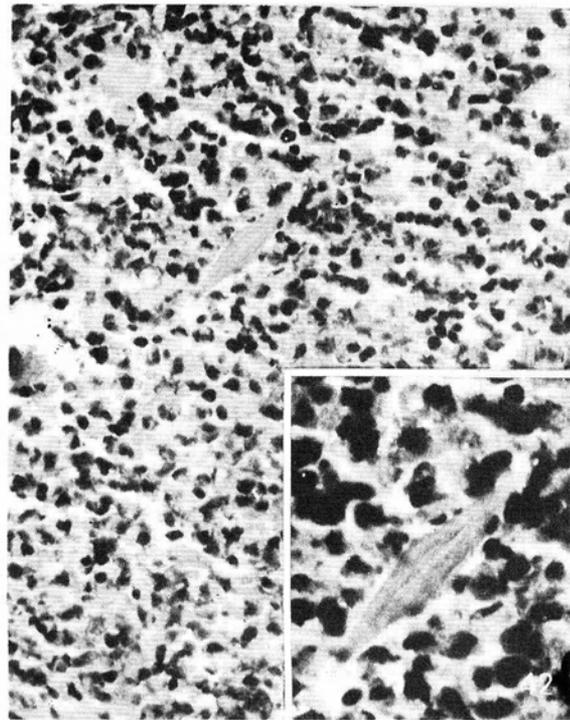
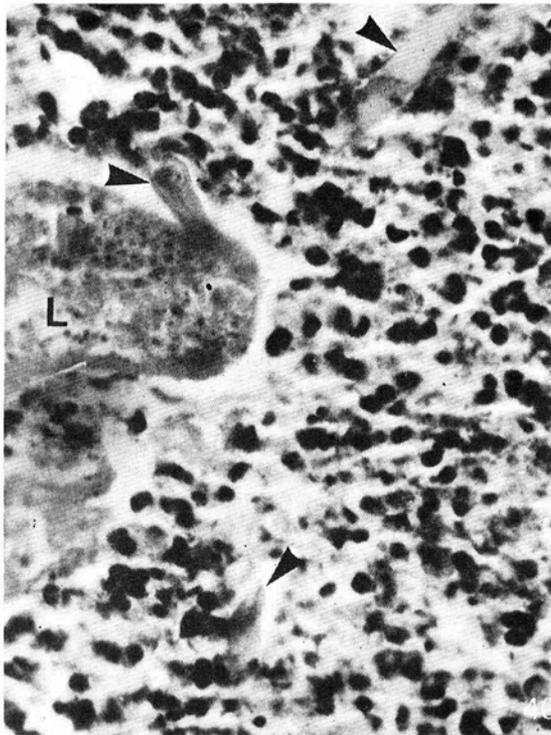
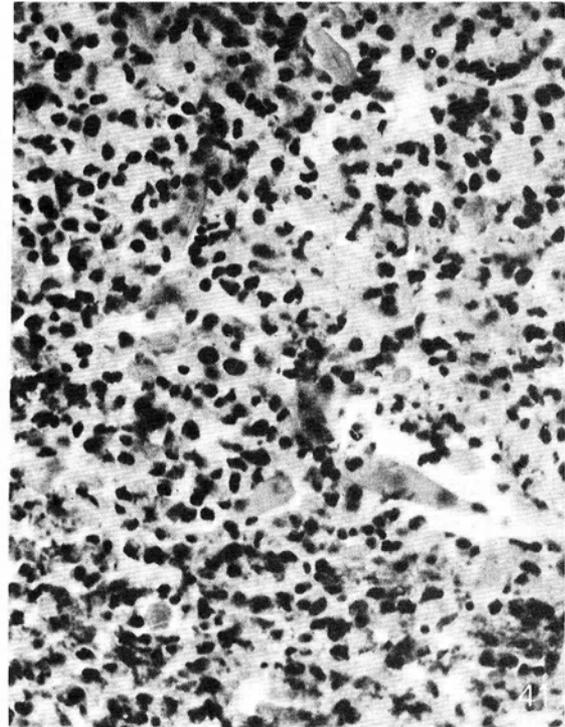
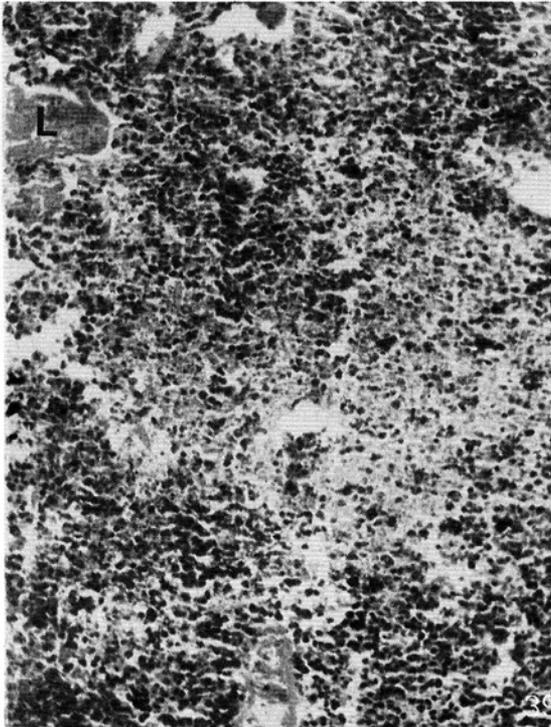


Fig. 38. La masa corresponde a un centro necrótico rodeado de láminas de fibrosis concéntrica y de infiltrado inflamatorio en la periferia. HE. 40 X.



Figs. 39-40. En cortes seriados, en el área central de necrosis se identifica una larva (L) y acúmulos de restos celulares de neutrófilos y eosinófilos, así como cristales de Charcot-Leyden (Flechas). Fig. 39 HE. 160 X. Fig. 40 HE. 400 X.

Figs. 41-42. Acúmulos celulares del centro del granuloma en la Fig. 38. Se demuestra la profusión inflamatoria con leucocitoclasia y la abundancia de cristales de Charcot-Leyden, uno de ellos ampliado en el recuadro. HE. 400 X.

### Estrongiloidiasis diseminada

El *S. stercoralis* origina una infección vitalicia una vez que se establece en el duodeno del huésped, con el cual permanece en equilibrio (85). En pacientes inmunosuprimidos, por desnutrición (85), SIDA, trasplante renal, lupus, pénfigo vulgar, uso de corticoides, entre otras condiciones, se puede presentar la autoinfección interna, en la cual las larvas no salen al exterior, sino que originándose de los pocos parásitos existentes, penetran al huésped desde el intestino delgado, el colon y la región perianal. Se origina así la estrongiloidiasis diseminada, condición con más del 50% de mortalidad (85). El hígado muestra los cambios grasos severos de la desnutrición y esbozo de granulomas con histiocitos, células gigantes y algunos polimorfonucleares que tratan de englobar las larvas. No se ve eosinofilia lo cual es índice de mal pronóstico y refleja la inmunosupresión (85) (Figs. 43-46).

### Ascaridiasis Hepática

La migración errática de *A. lumbricoides* a las vías biliares, al hígado y al peritoneo es un hecho bien estudiado en la literatura nacional (86-89). La muerte intrahepática del parásito y más frecuentemente, la postura de huevos, origina granulomas hemorrágicos y necrotizantes, que tienden a curar por fibrosis. Los huevos son eosinófilos, homogéneos, sin su cutícula mamelonada distintiva que se ve en las heces y tienden a ser englobados por las células gigantes (Figs. 47-49). La eosinofilia no es muy severa. El cuadro granulomatoso inflamatorio es sobrepasado por el problema mecánico, obstructivo y colangítico que la presencia de uno o más áscaris en la vía biliar origina (86-91).

### 8. SARCOIDOSIS

La entidad es rara en Colombia y excepcional en los hígados de viscerotomía del INS. Es la primera

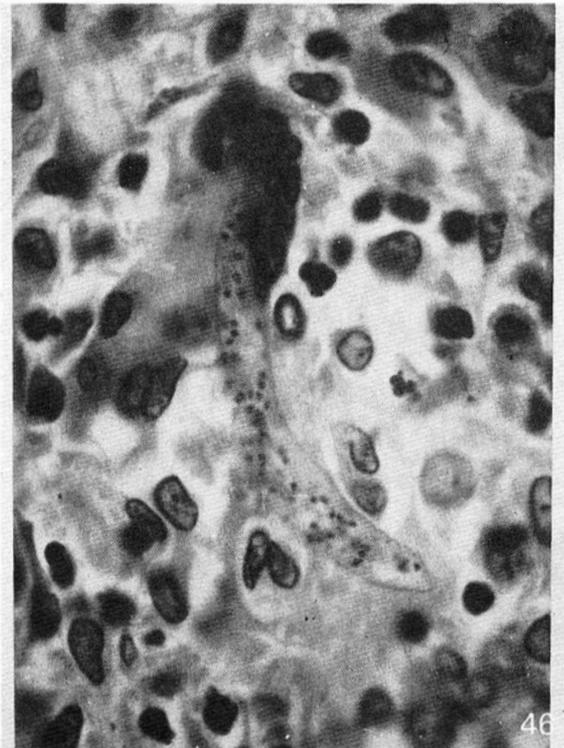
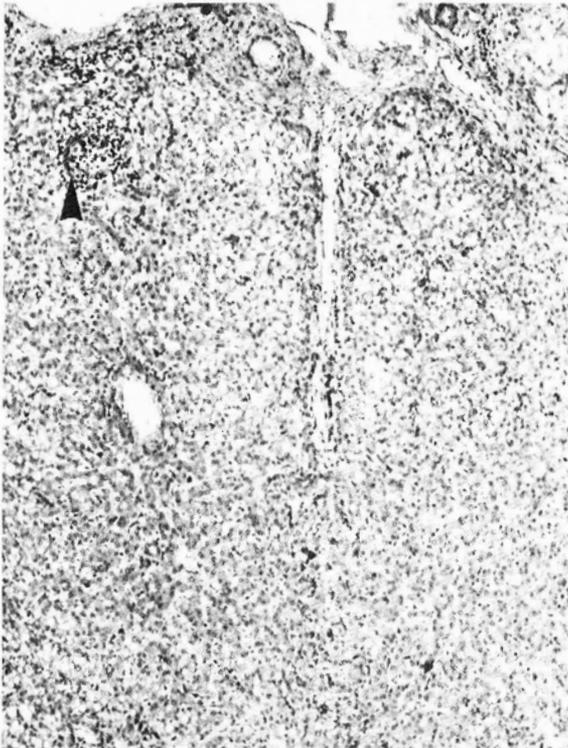
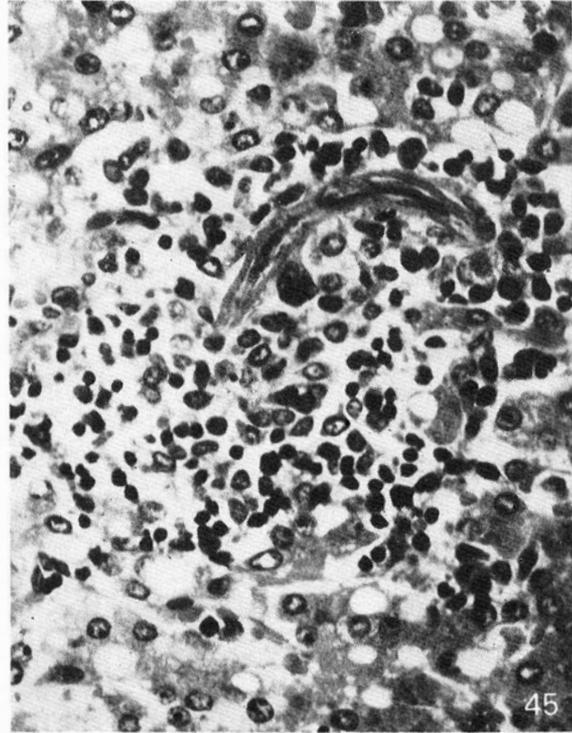
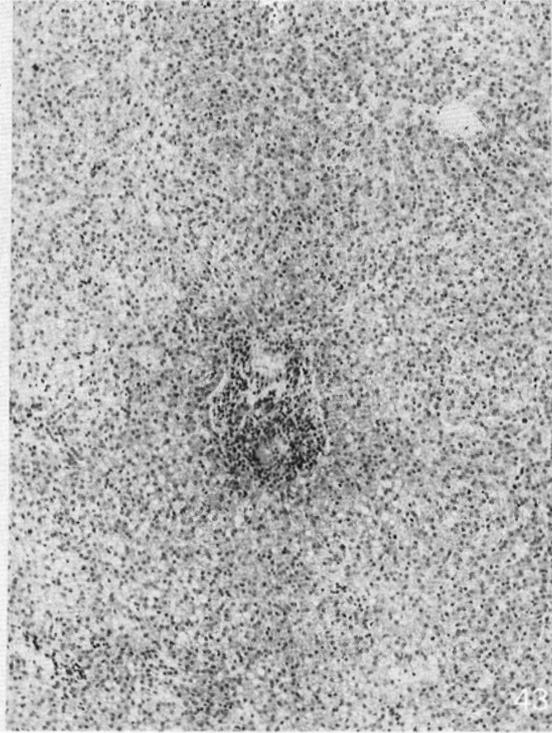
causa de granulomas hepáticos en E.U. y Europa (5-6, 8,10). Su diagnóstico exige criterios clínicos y de laboratorio precisos, así como la demostración de granulomas epitelioides en más de un órgano y ausencia de otras causas que los expliquen. Es una frecuente causa de confusión con granulomas de diverso tipo, principalmente infecciosos, para cuya diferenciación hay comisiones de influencia mundial que recomiendan los criterios pertinentes (92).

### 9. GRANULOMAS POR DROGAS

En algunas casuísticas constituyen hasta un tercio de los granulomas hepáticos (8) que explican la fiebre persistente acompañada de hepatomegalia. Cualquier droga los puede producir. Las publicaciones sobre el tema son numerosas (7, 8, 93-101). Siempre deben tenerse en cuenta los criterios para atribuir la lesión hepática a la droga (102), que no son fáciles de determinar. Existe un período de latencia, la enfermedad debe mejorar al suspender la droga, reaparecer al readministrarse y eventualmente el medicamento puede cuantificarse en la sangre o en el tejido (102).

Los granulomas por drogas son epitelioides, sarcooidales, sin necrosis y con abundantes eosinófilos por lo que pueden confundirse con granulomas parasitarios. Estos en general muestran necrosis. Para catalogarse como eosinofílico, el granuloma debe tener más de 3 eosinófilos por campo de 40 x. Es poco frecuente que haya eosinofilia sanguínea. La lesión hepática puede cursar con afección simultánea de la piel y de la médula ósea, también atribuible al medicamento.

Otros granulomas hepáticos en los que los eosinófilos son abundantes, se presentan en la larva migrans, la histoplasmosis, la enfermedad de Hodgkin (7), y en la paracoccidioidomicosis (Figs. 26-28).



Figs. 43-44. *Estrongiloidiasis* diseminada en un niño de 4 años. Severo cambio graso del hígado y pequeños granulomas en uno de los cuales se identifica una larva (Flecha). HE. 63 X.

Figs. 45-46. *Estrongiloidiasis* diseminada. Granulomas mal definidos con infiltrado mononuclear sin eosinófilos. Una célula gigante está englobando la larva en la Fig. 46. Fig. 45 HE. 400 X. Fig. 46 HE. 1000 X.

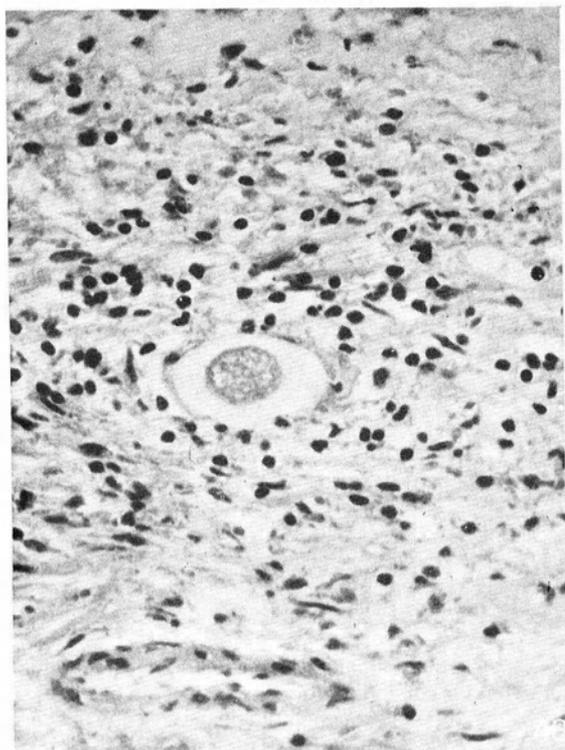
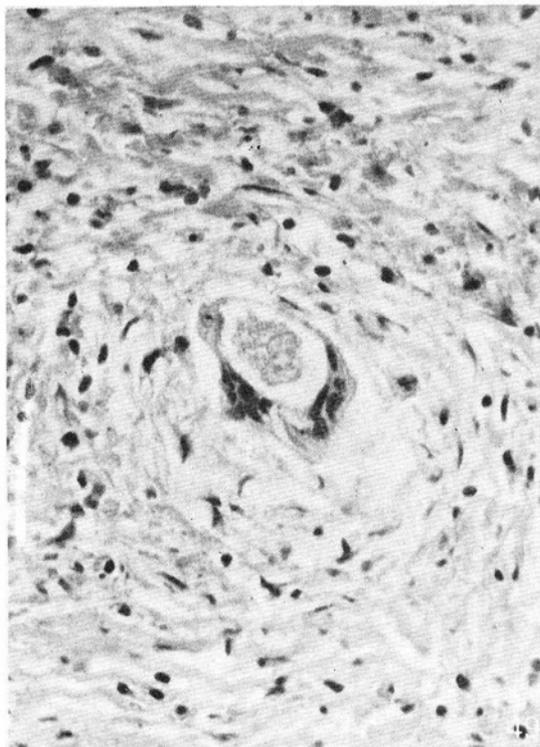
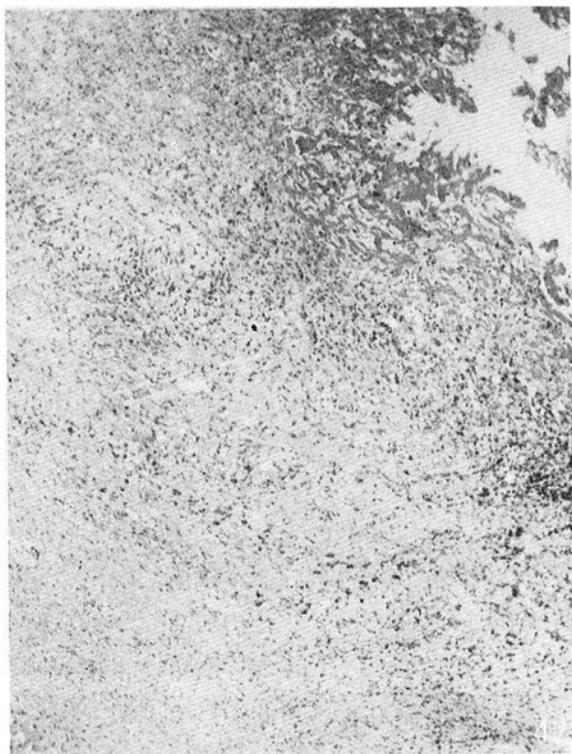


Fig. 47-49. Granuloma hepático por huevos de *Ascaris lumbricoides*. En la Fig. 47 se ven restos necróticos fibrinoides con escaso tejido hepático y un área de fibrosis con granulomas, en los que se demuestran huevos de *Ascaris* rodeados por mononucleares y eosinófilos. En la Fig. 49 las células gigantes engloban un huevo decorticado. Fig. 47 HE. 63 X. Fig. 48 HE. 400 X. Fig. 49 400 X.

## BIBLIOGRAFIA

1. Adams DO. The biology of the Granuloma. In: Pathology of granulomas, Edited by HL. Ioachim, Raven Press N.Y. 1983; 1.
2. Gast-Galvis A. Resultado del examen de las primeras 5.000 muestras de hígado humano obtenidas en Colombia para el estudio de la fiebre amarilla. Rev de Higiene. 1941; 22: 3-27.
3. Gast-Galvis A. Viscerotomía en Colombia. Resultado del examen Histopatológico de 22.000 muestras de hígado humano. Rev Médica. 1945; 47: 283-316.
4. Rodríguez G, y col. Fiebre Amarilla. Manual de Viscerotomía. Serie de Notas e Informes Técnicos No. 10. Bogotá, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, 1986.
5. Editorial. Granulomas of the liver. Lancet, 1975; 2: 1079.
6. Klatskin G. Hepatic granulomata: Problems in interpretation. Ann N.Y. Acad Sci 1976; 278: 427.
7. Mc Master KR, Henigar GR. Drug induced granulomatous Hepatitis. Lab Invest 1981; 44: 61.
8. Ishak KG. Granulomas of the liver. In: Pathology of granulomas. Edit by HL. Ioachim Raven Press. N.Y. 1983; 307.
9. Sherlock S, Epstein O. Primary biliary cirrhosis. The present position. Ann N.Y. Acad Sci 1986; 465: 378.
10. Kohl S, Dupont HL. Granulomas Hepatitis. In: Medical Microbiology and infectious diseases. AI. Braude Editor. W.B. Saunders Co. Toronto 1981; Cap 138: 1122.
11. Delson G. et al. Diagnostic value of granuloma with fibrinoid ring. Am J Clin Pathol 1980; 73: 289.
12. Pellegrin M. et al. Granulomatous Hepatitis in Q fever. Human Pathol. 1980; 11 (1): 51-57.
13. Moreno A. et al. Hepatic fibrin-ring granulomas in visceral leishmaniasis. Gastroenterol. 1988; 95: 1123.
14. Cavanzo F, Botero R. Curso de Histopatología hepática. Fundación Santa Fé - Bogotá, septiembre 19-21, 1989.
15. Nissim F, et al. Tuberculoid cornstarch granuloma with caseous necrosis. Arch Patol Lab Med. 1981; 105: 86.
16. Bonkowsky HL, et al. Acute granulomatous hepatitis. Occurrence in cytomegalovirus mononucleosis. JAMA, 1975; 23B (12): 1284-1288.
17. Nosanchuk JS. Bone marrow granulomas with acute cytomegalovirus infection. Arch Pathol Lab Med. 1984; 108 (2): 83-94.
18. Sopko J, Anuras S. Liver disease in renal transplant Recipients. Am J Med. 1978; 64: 139-146.
19. Runyon BA, et al. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically proved cases and review of the literature. Am J Med. 1980; 69 187-194.
20. Valencia M, Guzmán M. Brucelosis humana. Monografía No. 1. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, 1987.
21. Bruguera M, Cervantes F. Hepatic granulomas in Brucelosis. Ann Intern Med. 1980; 92 (4): 571-572.
22. Fernández G, et al. Hepatic granulomas in brucelosis. Ann Intern Med. 1980; 92 (4): 571-572.
23. Korn RJ, et al. Hepatic involvement in extrapulmonary tuberculosis. Histologic and functional characteristics. Am J Med. 1959; 28: 60-71.
24. Bowry S, et al. Hepatic involvement in pulmonary tuberculosis. Am Rev Resp Dis. 1970; 101: 941-948.
25. Frank BB, Raffensperger EC. Hepatic granulomata. Arch Intern Med. 1965; 115: 223-234.
26. Slavin RE, et al. Late generalized tuberculosis. A clinical Pathologic Analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. Medicine. 1980; 59 (5): 352-365.
27. Heppert EF, Leff A. The pathogenesis of pulmonary and miliary tuberculosis. Arch Intern Med. 1979; 139: 1381-1383.
28. Munt PW. Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 American adults. Medicine. 1971; 51 (2): 139-155.
29. Naranjo P, y col. La coloración de Ziehl-Neelsen en Histopatología. Biomédica, (en Prensa).
30. Addington WW. The treatment of pulmonary tuberculosis. Arch Intern Med. 1979; 139: 1391-1395.
31. Chen D, et al. Hepatic granulomas in leprosy. Arch Pathol Lab Med. 1976; 100 (4): 182-185.
32. Karat A, et al. Liver in leprosy: Histological and biochemical findings. Br Med J. 1971; 1: 307.
33. Sehgal B, et al. Microscopic pathology of the liver in leprosy patients. Int J Dermatol. 1972; 11: 168-170.

34. **Gast-Galvis A**, Lesiones histopatológicas en el hígado de leprosos. *An Soc Biol. (Bogotá)*. 1955; 6: 248-254.
35. **Panqueba C, Rodríguez G**. Amiloidosis sistémica en autopsias. *Acta Med Col*. 1986; 11 (3): 87-91.
36. **Contreras F**, et al. Hepatic lesions in lepromatous patients. *Intern J Lep*. 1968; 37 (3): 270-279.
37. **De Brito T**, et al. The liver in lepromatous leprosy. 1. A biochemical, functional and ultrastructural study. *Intern J Lep*. 1968; 37 (2): 154-163.
38. **Stephen JM, Murphey SA**. Disseminated *Mycobacterium kansasii* infection. *Clin Immun Immunopathol*. 1981; 20: 87-98.
39. **Saito H**, et al. Disseminated *Mycobacterium intracellulare* infection. *Am Rev Resp Dis*. 1974; 109: 572-576.
40. **Yamadori I**, et al. Disseminated atypical micobacteriosis. *Acta Pathol Jpn*. 1984; 34 (2): 459-469.
41. **Greene JB, Schragar LK**. Infectious diseases in AIDS. In: Kaposi's sarcoma. A text and atlas. Edited by G.F. Gottlieb & A.B. Ackerman. Lea & Febiger, Philadelphia, 1988; 179.
42. **Woods GL, Washigton II JA**. Mycobacteria other than *mycobacterium tuberculosis*: Review of microbiologic and clinical aspects. *Rev Infect Dis*. 1987; 9 (2): 275-294.
43. **Chester A, Winn Jr WC**. Unusual and newly recognized patterns of nontuberculous mycobacterial infection with emphasis on the immunocompromised host. *Pathol Ann*. 1986; Part I, 21: 251-270.
44. **Ramachandran S**, et al. Typhoid hepatitis. *JAMA*. 1974; 230: 236.
45. **Duque E, Castro M**. Compromiso hepático en fiebre tifoidea. XXII Congreso Colombiano de Patología. Cali. Jun. 10-14, 1980.
46. **Myerowitz RL**, et al. Disseminated candidiasis. Changes in incidence, underlying diseases, and pathology. *Am J Clin Pathol*. 1977; 68: 29-38.
47. **Cho SY, Choi HY**. Opportunistic fungal infection among cancer patients. A ten years autopsy study. *Am J Clin Pathol*. 1979; 72: 617-621.
48. **Hotchi M**, et al. Present state of fungal infections in autopsy cases in Japan. A statistical survey of all autopsy cases during the ten year period from. 1966-1975. *Am J Clin Pathol*. 1980; 74: 410-416.
49. **Gast-Galvis A**. Histoplasmosis en Colombia. *Ann Soc Biol (Bogotá)*. 1947; 2: 203-207
50. **Goodwin RA**, et al. Disseminated histoplasmosis: clinical and Pathologic correlations. *Medicine*. 1980; 59 (1): 1-33.
51. **Wheat JL**, et al. Histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med*. 1985; 78: 203-210.
52. **Bonner JR**, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Arch Int Med*. 1984; 144: 2178-2181.
53. **Ordóñez N**, y col. Las pruebas inmunológicas en el diagnóstico micológico. *Biomédica, Suplemento No. 1*, 1987; 52.
54. **Corredor A**, y col. Leishmaniasis visceral. *Boletín Epidemiológico*. Ministerio de Salud. Bogotá - Colombia. 1982.
55. **Rodríguez G**. Leishmaniasis. *Biomédica*. 1989; 3 (3): 77-99
56. **Restrepo A**. Paracoccidioidomicosis. *Acta Méd. Col*. 1978; 3 (1): 33.
57. **Weitberg AB**, et al. Acute granulomatous hepatitis in the course of acquired toxoplasmosis. *N.E. J Med*. 1979; 300 (19): 1093.
58. **Roberts LC**, et al. Granulomatous hepatitis and cholangitis associated with giardiasis. *Gastroenterol*. 1982; 83: 480-483.
59. **Chadee K, Meerovitch E**. The pathogenesis of experimentally induced amebic liver abscess in the gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Am J Pathol*. 1984; 117 (1): 71-80.
60. **Tsuzumi V**, et al. Cellular bases of experimental amebic liver abscess formation. *Am J Pathol*. 1984; 117 (1): 81-91.
61. **Gast-Galvis A, Rengifo S**. Leishmaniasis visceral. Estudio epidemiológico del primer caso diagnosticado en Colombia. *An Soc Biol*. 1944; (1): 161-168.
62. **Morales A. y Rodríguez G**. Manuscrito en preparación.
63. **Goméz A**. Leishmaniasis visceral en Colombia. *Ant Med*. 1965; 15: 3-23.
64. **Casas M**, y col. Kala-Azar en Colombia. *Acta Méd Col*. 1983; 8 (6): 301-313.
65. **Cantillo J**, y col. Leishmaniasis visceral (Kala-Azar en Colombia). *Re Latinoamer Pathol*. 1970; 9: 163-171.
66. **Corredor A**, et al. *Didelphis marsupialis*, an apparent wild reservoir of leishmania donovani chagasi in Colombia, South America. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1989; 83: 112.
67. **Pampiglione S**, et al. Studies on Mediterranean Leishmaniasis. I. An outbreak of visceral leishmaniasis in Noirthern Italy. *Tr Roy Soc Trop Med Hyg*. 1974; 68 (5): 349-359.

68. Pampiglione S, et al. Studies on Mediterranean Leishmaniasis. 2. Asymptomatic cases of visceral leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1974; 68 (6): 447-453.
69. Duarte MI, Corbett CE. Histopathological patterns of the liver involvement in visceral leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop. Sao Paulo.* 1987; 29 (3): 131-136.
70. Little MD, et al. Granuloma of the liver due to *Enterobius vermicularis*. *Am J Trop Med Hyg.* 1973; 22 (4): 567-569.
71. Daly JJ, Baker GF. Pinworm granuloma of the liver. *Am J Trop Med Hyg.* 1984; 33 (1): 62-64.
72. Buitrago B, y col. Paragonimiasis humana. Primera descripción de un caso colombiano. *Biomédica (Bogotá).* 1981; 1 (3): 142-151.
73. Corredor A, y col. Fasciolosis humana en la vereda de Sabaneta-Cundinamarca. *Biomédica - Suplemento No. 1.* 1987; 69.
74. Thatcher V. Echinococcosis neotropical en Colombia y las repúblicas vecinas. *Acta Med Valle.* 1973; 4: 17-27.
75. D'Alessandro A, y col. Un caso colombiano autóctono de hidatidosis poliquística múltiple de hígado, pulmones, pleura y corazón. *Acta Med Valle.* 1978; 9 (1): 28-35.
76. Gast-Galvis A. *Linguatula serrata* en un hígado humano. *Bol Chil Parasitol.* 1960; 15: 15-16.
77. Gardiner CH, et al. Hepatic granuloma due to a nymph of *linguatula serrata* in a woman from Michigan: a case report and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg.* 1984; 33 (1): 187-189.
78. Rook A. The cutaneous manifestations of toxocariasis. *Dermatológica.* 1972; 144: 129-143.
79. Zinkham WH. Visceral larva migrans. *Am J Dis Child.* 1978; 132: 627-633.
80. Elliot DL, et al. Pet Associated Illness. *New Eng J Med.* 1985; 313 (16): 985-995.
81. Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas. Ediciones CIB. Medellín. Primera edición. 1984.
82. Correa P, y col. Primer caso colombiano de toxocariasis. Breve actualización del síndrome de larva migrans visceral. *Ant Med.* 1966; 16 (6): 489-497.
83. Desavigny DH, et al. Toxocariasis: serological diagnosis by enzyme immuno-assay. *J clin Pathol.* 1979; 32: 284-288.
84. Villarreal E, et al. Preparación de antígeno secretorio de *Toxocara canis* para el diagnóstico serológico en humanos por el método de ELISA. *Biomédica, Suplemento No. 1:* 71.
85. Panqueba C, y col. Estrongiloidiasis diseminada. *Biomédica (Bogotá),* 1986; 6: 115.
86. Quevedo T. Ascariasis de las vías biliares. *Ant Med.* 1951; 1 (7): 436-463.
87. Quevedo T. Parasitosis hepatobiliares en Colombia. *Ant Med.* 1957; 7 (3): 154-170.
88. Correa A. Lesiones por *Ascaris lumbricoides* erráticos. *Ant Med.* 1957; 7 (3): 144-153.
89. Quevedo T. Hepatobiliary ascariasis in Colombia South America. *Proceedings in the world Congress of Gastroenterology-Washington.* 1959; 231-233.
90. Hartz H. Complicaciones de la ascariasis infantil. *Arch Venezol Pathol Trop y Parasit Med.* 1954; 2 (2): 209-211.
91. Pigoot J, et al. Human ascariasis. *Am J Clin Pathol.* 1970; 53: 223-234.
92. James G, et al. Report of the commission on granulomatous diseases. *Ann N.Y. Acad Sci.* 1986; 465: 304-312.
93. Pessayre D. Isoniazid - Rifampin - Fulminant Hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction *Gastroenterology.* 1977; 72: 284-289.
94. Rosenberg JL, et al. Liver disease and vasculitis in a patient taking cromolyn. *Arch Intern Med.* 1978; 5: 1320.
95. Medline A, et al. Liver granulomas and allopurinol *Br Med J.* 1978; 5: 1320.
96. Swank L, et al. Allopurinol - induced granulomatous hepatitis with cholangitis and sarcoid - like reaction. *Arch Intern Med.* 1978; 138: 997-998.
97. Mullick F, et al. Hepatic injury associated with diphenylhydantoin therapy. A clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Clin Pathol.* 1980; 74: 422-452.
98. Al-Kawas FH, et al. Allopurinol hepatotoxicity. Report of two cases and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1981; 95: 588-590.
99. Bezahler GH. Fatal methyldopa-associated granulomatous hepatitis and myocarditis. *Am J Med Sci.* 1982; 283 (1): 41-45.
100. Malatsaslin DA, Graham CH. Liver adenoma with granulomas. The appearance of granulomas in oral contraceptive-related hepatocellular adenoma and in the surrounding non-tumorous liver. *Arch Pathol Lab Med.* 1982; 106: 244-246.
101. Lazar HP. Fansidar and hepatic granulomas. *Ann Intern Med.* 1985; 102: 722.
102. Irey N. Tissue reactions to drugs. *Am J Pathol.* 1976; 82 (3): 617-647.