

Choroby ziarniniakowe wątroby

Granulomatous diseases of the liver

Krzysztof Gutkowski¹, Marek Hartleb¹, Dorota Gutkowska²

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Zakład Epidemiologii Instytutu Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (6): 359–363

DOI: 10.5114/pg.2011.25990

Słowa kluczowe: wątroba, ziarniniak, ziarniniakowe zapalenie wątroby.

Key words: liver, granuloma, granulomatous hepatitis.

Adres do korespondencji: dr n. med. Krzysztof Gutkowski, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: kgutski@intertele.pl

Streszczenie

Obecność ziarniniaków w wątrobie stwierdza się w różnych stanach chorobowych. Ich wykrycie może stanowić ważną informację diagnostyczną sugerującą istnienie choroby ogólnoustrojowej. Mimo że ziarniniaki na wczesnych etapach rozwoju rzadko powodują uszkodzenie wątroby, szybka identyfikacja leżącej u ich podłoża choroby może mieć istotne znaczenie lecznicze i prognostyczne. Objawy kliniczne ziarniniaków wątroby zależą od rodzaju i aktywności choroby, w przebiegu której powstają. Do najczęstszych objawów należą: gorączka, nocna potliwość i redukcja masy ciała. U większości chorych wczesnymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi są niewielkie wzrosty aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej w surowicy. Rozpoznanie opiera się na biopsji wątroby i wykonaniu badań specyficznych dla określonych jednostek chorobowych. Leczenie zależy od czynnika etiologicznego. W przypadku przyczyny infekcyjnej pacjenci dobrze reagują na leki przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe lub przeciw pasożytnicze. Ziarniniaki powstające na podłożu chorób nowotworowych mogą ulec regresji po zastosowaniu chemioterapii. W leczeniu objawowego ziarniniakowego zapalenia wątroby stosuje się zazwyczaj glikokortykosteroidy.

Wprowadzenie

Obecność ziarniniaków w wątrobie obserwuje się w różnych schorzeniach, z których na pierwsze miejsce wysuwają się przewlekłe choroby zapalne. Szacuje się, że ziarniniaki są obecne w 10–15% bioptatów wątroby. Stwierdzenie ziarniniaka stanowi wyzwanie diagnostyczne wymagające ścisłej współpracy hepatologa i histopatologa [1]. Obecność ziarniniaków w tkance wątrobowej obliuguje do poszerzenia diagnostyki, której celem jest etiologiczna identyfikacja procesu chorobowego.

Abstract

Granulomas are detected in the liver in a variety of conditions and their presence may be an important sign of the ongoing systemic disease. Although granulomas rarely cause severe liver damage at early stages of development, early identification of the underlying systemic disease may have important therapeutic and prognostic implications. The clinical presentation of granulomatous liver diseases depends on the underlying cause and its severity. The most common symptoms are fever, night sweats and weight loss. In the majority of patients minor elevations of serum aminotransferases and alkaline phosphatase may be the initial abnormality. The diagnosis is based on liver biopsy and specific testing for the underlying disease. The type of therapy depends on the aetiological factor. Infectious diseases respond well to antibacterial, antifungal, antiviral or antiparasitic drugs. Granulomas coming into existence on the base of neoplastic diseases may regress after application of chemotherapy. Glucocorticosteroids are usually used to treat the symptomatic form of granulomatous hepatitis.

Wnikliwa analiza obrazu bioptatu wątrobowego w korelacji z wynikami badań dodatkowych zwykle pozwala na ustalenie właściwego rozpoznania, chociaż istnieje niewielki odsetek chorych, u których etiologia ziarniniakowego zapalenia wątroby pozostaje nieznaną.

Budowa i klasyfikacja ziarniniaków

Ziarniniak jest zmianą o kulistym kształcie i średnicy 1–2 mm, powstałą w wyniku odpowiedzi immunologicznej na przewlekły bodziec zapalny. Centralną część ziarni-

niaka wypełniają komórki jednojądrowe, głównie makrofagi, które otacza pierścień złożony z limfocytów i fibroblastów. We wczesnej fazie tworzenia ziarniniaki mogą w obrazie histopatologicznym przybierać wygląd owalnych, gęstych obszarów, w których znajdują się histocyty lub limfocyty. Antygen inicjujący tworzenie ziarniniaka jest prezentowany limfocytom pomocniczym przez makrofagi przy udziale cząsteczki HLA (*human leucocyte antigen*). Pobudzone limfocyty produkują duże ilości działających prozapalnie cytokin, szczególnie interleukinę 2 (IL-2) i interferon γ (INF- γ) – związki aktywujące kolejne limfocyty T i makrofagi. Pobudzone makrofagi przekształcają się w komórki nabłonkowe, mające zdolność łączenia się między sobą w tzw. wielojądrowe komórki olbrzymie [2]. Ziarniniaki zawierające granulocyty kwasochłonne najczęściej obserwuje się w przebiegu uszkodzeń polekowych lub infekcji pasożytniczych wątroby.

Komórki ziarniniaka mają zdolność sekrecji różnych białek. Przykładowo, komórki nabłonkowe ziarniniaków u osób z sarkoidozą mogą produkować lizozym, kolagenazy i enzym konwertujący angiotensynę (*angiotensin converting enzyme* – ACE). Z tego powodu w surowicy chorych z aktywną postacią sarkoidozy obserwuje się zwiększone stężenie ACE [3].

Charakterystyczne cechy budowy histologicznej ziarniniaków oraz ich lokalizacja wątrobowa mogą być pomocne w diagnostyce różnicowej. Ziarniniaki dzielą się na 4 typy histologiczne, tj.:

- nieserowaciejące (sarkoidoza, polekowe uszkodzenie wątroby, choroby infekcyjne, pierwotna marskość żółciowa wątroby),
- serowaciejące (gruźlica),
- otoczone pierścieniem włóknistym (ziarnica, zakażenie cytomegalowirusem – CMV, allopuryinol, wirusowe zapalenie wątroby typu A, gorączka Q),

Tabela I. Panel badań zalecany w diagnostyce pacjentów z obecnością ziarniniaków w wątrobie
Table I. Recommended panel of diagnostic tests in patients with granulomas in the liver

RTG klatki piersiowej
próba tuberkulinowa
stężenie enzymu konwertującego angiotensynę w surowicy
morfologia krwi z rozmazem
posiewy krwi (bakterie, grzyby, mykoplazmy)
badania serologiczne*
przeciwciała antymitochondrialne (AMA)
stężenie immunoglobulin w surowicy (IgA, IgG, IgM, IgE)
barwienie bioptatu wątroby w kierunku zakażeń grzybiczych

*rodzaj badań zależy od wywiadu, objawów klinicznych i wyników panelu badań podstawowych

- zbudowane z komórek tłuszczowych (spożywanie oleju mineralnego).

Rozmieszczenie ziarniniaków w obrębie wątroby zależy od jednostki chorobowej. U osób z sarkoidozą ziarniniaki obserwuje się najczęściej w przestrzeniach wrotnych i okołowrotnej strefie płacików wątrobowych, natomiast u pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby (*primary biliary cirrhosis* – PBC) głównie w przestrzeniach wrotnych [4].

Objawy kliniczne i diagnostyka

Obraz kliniczny choroby ziarniniakowej wątroby zależy od czynnika etiologicznego. W większości przypadków chorób ziarniniakowych głównym objawem jest gorączka (sarkoidoza, gruźlica, inne choroby infekcyjne). Pacjenci mogą się skarżyć na nocną potliwość, utratę masy ciała i bóle brzucha. W przypadkach zaawansowanych w badaniu fizykalnym stwierdza się powiększenie wątroby i śledziony. W badaniach biochemicznych zazwyczaj obserwuje się zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej 3–10 razy ponad górny zakres wartości referencyjnych, γ -glutamylotranspeptydazy oraz aminotransferaz [4]. Prawidłowe wyniki wątrobowych badań enzymatycznych nie pozwalają jednak na definitywne wykluczenie sarkoidozy. Stężenie bilirubiny jest prawidłowe, a jego zwiększenie następuje dopiero wówczas, gdy ziarniniaki uszkodzają wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe [3, 5]. Inne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych zależą od choroby podstawowej, w przebiegu której dochodzi do tworzenia ziarniniaków. Zalecany panel badań w diagnostyce chorych z potwierdzoną obecnością ziarniniaków w wątrobie przedstawiono w tabeli I.

Diagnostyka różnicowa

Pojawienie się ziarniniaków w wątrobie może być spowodowane wieloma przyczynami, które determinowane są przede wszystkim przez obszar geograficzny i specyfikę populacyjną. W niektórych przypadkach ziarniniaki są przypadkowo stwierdzaną zmianą podczas badania histopatologicznego bioptatu wątroby, jednak obecność pojedynczego ziarniniaka w reprezentatywnym bioptacie nie musi oznaczać istnienia choroby ziarniniakowej [4, 6].

Do najczęstszych przyczyn ziarniniaków w wątrobie należą: sarkoidoza, gruźlica, PBC oraz niektóre leki. Wymienione przyczyny odpowiadają za 50–75% przypadków ziarniniakowych chorób wątroby [4]. Diagnostykę różnicową ułatwia etiologiczny podział chorób ziarniniakowych wątroby na 5 kategorii, tj: choroby autoimmunologiczne, zakażenia, uszkodzenia polekowe wątroby, nowotwory oraz przyczyny idiopatyczne.

Choroby autoimmunologiczne

Wśród chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ziarniniaki obserwuje się najczęściej w sarkoidozie i PBC, rzadziej towarzyszą one ziarniniakowości Wegenera i polimialgii reumatycznej.

U osób z sarkoidozą zajęcie układu pokarmowego występuje w 0,1–0,9% przypadków i najczęściej dotyczy żołądka, a w dalszej kolejności przetyku, wyrostka robaczkowego, okrężnicy, odbytnicy i trzustki [7–9]. Wątroba jest prawie zawsze zajęta, jednak u większości pacjentów, poza nieznacznym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej i γ -glutamylotranspeptydazy, nie stwierdza się objawów uszkodzenia wątroby. Należy podkreślić, że czułość biopsji wątroby zależy od wielkości biopatu (optymalna długość powinna przekraczać 2 cm). Ziarniniaki najczęściej znajdują się w przestrzeniach wrotnych. U chorych na sarkoidozę rzadko obserwuje się objawy nadciśnienia wrotnego, zaawansowanego uszkodzenia cholestatycznego wątroby lub zakrzepicy żyły wątrobowej. Ważnym elementem potwierdzającym rozpoznanie jest stwierdzenie zwiększonego stężenia ACE w surowicy, należy jednak pamiętać, że u około 25% chorych stężenie tego enzymu jest prawidłowe [10]. Dla ustalenia rozpoznania ważne są następujące 3 elementy: stwierdzenie powiększonych węzłów chłonnych we wnękach płuc na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej, histologiczne potwierdzenie obecności nieserowaciejących ziarniniaków (najważniejszy element rozpoznania) oraz wykluczenie choroby infekcyjnej, szczególnie gruźlicy.

Leczenie wątrobowej postaci sarkoidozy zależy od klinicznego obrazu choroby, przy czym większość chorych nie wymaga terapii [11]. W badaniach z randomizacją nie udowodniono skuteczności glikokortykosteroidów w zapobieganiu progresji choroby i rozwojowi

powikłań. Z tego powodu nie rekomenduje się podawania tych leków u chorych z izolowaną, wątrobową postacią sarkoidozy. U chorych z wysoką cholestazą lub nadciśnieniem wrotnym oraz objawami ogólnoustrojowymi można rozważyć wdrożenie krótkiego kursu glikokortykoterapii z następczą oceną ich wpływu na przebieg choroby.

Inne powikłania wątrobowe sarkoidozy wymagają indywidualnego podejścia. Rozlane śródwątrobowe zwężenia przewodów żółciowych przypominające stwardniające zapalenie dróg żółciowych mogą dobrze reagować na glikokortykosteroidy [12]. Zakrzepica żyły wrotnej stanowi wskazanie do terapii przeciwzakrzepowej [13]. Nadciśnienie wrotne (w większości postaci przedzatorowej) wymaga zastosowania leków β -adrenolitycznych [14]. Osoby, u których przebieg choroby przypomina PBC (żółtaczkę cholestatyczną, świąd, hipercholesterolemia), zazwyczaj odnoszą korzyści z leczenia kwasem ursodeoksycholowym. W przeciwieństwie do chorych na PBC nie stwierdza się u nich we krwi przeciwciał przeciwmitochondrialnych [15].

W populacji chorych na PBC ziarniniaki w wątrobie obserwuje się u blisko 25% pacjentów. Lokalizują się one głównie w przestrzeniach wrotnych wokół uszkodzonych przewodów żółciowych lub rzadziej – śródmiąższowo, w płacikach wątrobowych [16].

Zakażenia ogólnoustrojowe

Do najpowszechniejszych infekcji będących przyczyną tworzenia się ziarniniaków w wątrobie należą gruźlica, zakażenia grzybicze, trąd, brucelloza oraz infekcje oportunistyczne rozwijające się w przebiegu zakażenia wirusem nabytego niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV), czyli prątek ptasi, kryptokokkoza i toksoplazmoza (tab. II).

Tabela II. Infekcyjne przyczyny ziarniniaków wątroby

Table II. Infectious causes of hepatic granulomas

Bakteryjne	Wirusowe	Grzybicze	Pasożytnicze	Riketsjowe
brucelloza	cytomegalia	kandydoza	leiszmanioza	gorączka Q
choroba kociego pazura	mononukleozą	kokcydiomikoza	schistosomatoza	
choroba Whipple'a	WZW A, B, C	kryptokokkoza	toksokaroza	
gruźlica		histoplazmoza	toksoplazmoza	
listerioza		nokardioza		
kiła				
melioidoza				
psitakoza				
trąd				
tularemia				
jersinioza				

WZW – wirusowe zapalenie wątroby

Ziarniniaki w wątrobie występują u 90% chorych na gruźlicę prosówkową, u 70% z jej pozapłucnymi postaciami oraz u 25% z innymi postaciami gruźlicy płucnej [17]. Głównymi objawami są: gorączka, nocna potliwość, zmęczenie, brak apetytu oraz utrata masy ciała. Rzadko objawom towarzyszy zwiększenie aktywności aminotransferaz i żółtaczką. Ziarniniaki lokalizują się głównie w okolicy okołowrotnej i często wykazują cechy serowacenia z obecnością w ich wnętrzu pałeczek kwasochłonnych [7].

U chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (*acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS) istnieje kilka przyczyn tworzenia ziarniniaków w wątrobie. Należą do nich zarówno czynniki infekcyjne (gruźlica, mikobakteriozy, kryptokokoza, histoplazmoza, toksoplazmoza, infekcja CMV), jak i leki stosowane w tych infekcjach (izoniazyd, sulfonamidy).

Do zakażeń grzybiczych odpowiedzialnych za obecność ziarniniaków wątrobowych zalicza się: histoplazmozę, kokcydiomikozę, kryptokokozę, kandydozę i blastomikozę. Należy je podejrzewać u chorych immunologicznie niekompetentnych.

Gorączka Q jest chorobą wywołaną przez riketsję – *Coxiella burnetii*, która jest pasożytem krów, kóz i owiec. Do zakażenia dochodzi na drodze wziewnej, pokarmowej lub przez ukąszenie kleszcza. Najważniejszymi objawami choroby są: zapalenie płuc, gorączka, ból głowy i bóle mięśni [8]. Ziarniniaki znajdują się w mięszu, a nie w przestrzeniach wrotnych wątroby.

Inną zoonozą jest bruceloza – choroba wywołana przez Gram-ujemną bakterię z rodzaju *Brucella*, którą

człowiek zakaża się przez kontakt z kotem, kozą bądź świnia oraz przez spożycie niepasteryzowanych produktów spożywczych (mleko, ser). Poza gorączką chorzy skarżą się na wzmożoną potliwość, osłabienie, uczucie rozbicia, brak apetytu, utratę masy ciała i depresję. Objawy brucelozy mogą wystąpić nagle lub podstępnie rozwijać się przez kilka dni, a nawet tygodni. Chorobę cechuje wielomiesięczny przebieg z krótkimi okresami remisji, w których pacjent czuje się relatywnie dobrze. Badanie fizykalne rzadko ujawnia odchylenia od stanu prawidłowego, które ograniczają się do niewielkiego powiększenia wątroby, śledziony i węzłów chłonnych. Teoretycznie bruceloza może zająć każdy narząd, z czego wynika różnorodność zgłaszanych przez chorych dolegliwości. Spośród 4 patogennych dla człowieka gatunków bakterii (*Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*) ziarniniaki najczęściej obserwuje się w przypadku zakażenia *B. abortus* i *B. melitensis* [18]. Brucelozę należy podejrzewać u pacjentów z gorączką o nieustalonej etiologii i niespecyficznymi objawami, którzy mieli kontakt z tkankami zwierzęcymi lub mają zwyczaj spożywania niepasteryzowanego mleka lub sera. Za diagnostyczne uznaje się miano przeciwciał równe lub większe niż 1 : 320.

Leki

Wykazano, że wiele leków przewlekle stosowanych może powodować tworzenie ziarniniaków w wątrobie (tab. III). Do najważniejszych należą: allopurynol, chlorpropamid i chinidyna. Przerwanie podawania leku powoduje zazwyczaj powolną regresję zmian ziarniniakowych [19].

Nowotwory

Do nowotworów, którym mogą towarzyszyć ziarniniaki w wątrobie, zalicza się: ziarnicę, chłoniaki niezaiarniczne i rak nerki [20, 21]. Ziarniniaki mają charakter nieserowaciejący i w badaniu histopatologicznym mogą maskować obecność komórek nowotworowych. W takich przypadkach pomocne są badania immunohistochemiczne, które pozwalają na identyfikację klonalnej populacji komórek nowotworowych, zazwyczaj znajdujących się w sąsiedztwie zmian ziarniniakowych.

Przyczyny idiopatyczne

Nie jest znana częstość występowania idiopatycznych ziarniniaków w wątrobie. Uważa się, że pomimo dogłębnej diagnostyki nie udaje się ustalić przyczyny występowania ziarniniaków w wątrobie u około 10–36% pacjentów [4]. Istniejącego w piśmiennictwie terminu „ziarniniakowe zapalenie wątroby” używa się dla określenia kryptogennego zespołu charakteryzującego się przewlekłymi stanami gorączkowymi, bólami mięśni

Tabela III. Leki odpowiedzialne za tworzenie ziarniniaków w wątrobie

Table III. Drugs responsible for hepatic granulomas

allopurynol
chinidyna
chlorpropamid
diltiazem
fenylbutazon
fenytoina
halotan
hydralazyna
interferon α
karbamazepina
mebendazol
metyldopa
nitrofurantoina
prokainamid
sole złota

i stawów oraz hepatosplenomegalią [22, 23]. Wyniki badań dodatkowych są niespecyficzne, a wartość odczynu Biernackiego z reguły znacząco zwiększona. U części chorych, u których pierwotnie stwierdzono ziarniniakowe zapalenie wątroby, z czasem następuje zmiana rozpoznania.

Leczenie

Terapia u osób z ziarniniakami wątroby zależy od czynnika etiologicznego. W przypadku przyczyn infekcyjnych pacjenci dobrze reagują na leczenie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe lub przeciw pasożytnicze. Ziarniniaki powstające na podłożu chorób nowotworowych mogą ulec regresji po zastosowaniu chemioterapii.

W leczeniu objawowego ziarniniakowego zapalenia wątroby stosuje się zazwyczaj glikokortykosteroidy, uzyskując istotną poprawę po kilku tygodniach terapii [24, 25]. Po wycofaniu się objawów chorobowych zaleca się stopniową redukcję dawki i całkowite odstawienie leku. U chorych dobrze reagujących na leczenie rokowanie jest pomyślne. W przypadku nawrotu objawów konieczne jest ponowne podanie glikokortykosteroidów. Jeśli nie obserwuje się odpowiedzi na terapię tymi lekami lub ich stosowanie jest przeciwwskazane, można podjąć próbę leczenia metotreksatem [26]. Szczególną uwagę należy zwrócić na chorych, u których nie można wykluczyć gruźlicy. Ze względu na fakt, że ta choroba wymaga szybkiego włączenia leczenia, u takich osób zaleca się rozpoczęcie empirycznej terapii od leków tuberkulostatycznych, ponieważ immunosupresja mogłaby spowodować zaostrzenie procesu gruźliczego. Brak odpowiedzi klinicznej po 4–8 tygodniach daje podstawę do przerwania leczenia tuberkulostatycznego i włączenia glikokortykosteroidów.

Piśmiennictwo

1. McCluggage WG, Sloan JM. Hepatic granulomas in Northern Ireland: a thirteen year review. *Histopathology* 1994; 25: 219-28.
2. James DG. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 663-79.
3. Ishak KG. Sarcoidosis of the liver and bile ducts. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 467-72.
4. Drebber U, Kasper HU, Ratering J, et al. Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis; a study of 442 cases. *Liver Int* 2008; 28: 828-34.
5. Sheffield EA. Pathology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 741-54.
6. Tahan V, Ozaras R, Lacevic N, et al. Prevalence of hepatic granulomas in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1575-7.
7. Alvarez SZ, Carpio R. Hepatobiliary tuberculosis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 193-200.
8. Hofmann CE, Heaton JW Jr. Q fever hepatitis: clinical manifestations and pathological findings. *Gastroenterology* 1982; 83: 474-9.
9. Marazuela M, Moreno A, Yebra M, et al. Hepatic fibrin-ring granulomas: a clinicopathologic study of 23 patients. *Hum Pathol* 1991; 22: 607-13.
10. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis: its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1989; 26: 13-8.
11. Vatti R, Sharma OP. Course of asymptomatic liver involvement in sarcoidosis: role of therapy in selected cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 73-6.
12. Alam I, Levenson SD, Ferrell LD, et al. Diffuse intrahepatic biliary strictures in sarcoidosis resembling sclerosing cholangitis. Case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1295-301.
13. Russi EW, Bansky G, Pfaltz M, et al. Budd-Chiari syndrome in sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 71-5.
14. Tekeste H, Latour F, Levitt RE. Portal hypertension complicating sarcoid liver disease: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 389-96.
15. Becheur H, Dall'osto H, Chatellier G, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on chronic intrahepatic cholestasis due to sarcoidosis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 789-91.
16. Nakanuma Y, Ohta G. Quantitation of hepatic granulomas and epithelioid cells in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3: 423-7.
17. Klatskin G. Hepatic granulomata: problems in interpretation. *Mt Sinai J Med* 1977; 44: 798-812.
18. Akritidis N, Tzivras M, Delladetsima I, et al. The liver in brucellosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1109-12.
19. Ishak KG, Zimmerman HJ. Drug-induced and toxic granulomatous hepatitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; 2: 463-80.
20. Kadin ME, Donaldson SS, Dorfman RF. Isolated granulomas in Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1970; 283: 859-61.
21. Braylan RC, Long JC, Jaffe ES, et al. Malignant lymphoma obscured by concomitant extensive epithelioid granulomas: report of three cases with similar clinicopathologic features. *Cancer* 1977; 39: 1146-55.
22. Wolff SM, Simon HB. Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1973; 84: 149-65.
23. Zoutman DE, Ralph ED, Frei N. Granulomatous hepatitis and fever of unknown origin. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 69-75.
24. Israel HL, Margolis ML, Rose LJ. Hepatic granulomatosis and sarcoidosis. Further observations. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 353-6.
25. Telenti A, Hermans PE. Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc* 1989; 65: 44-50.
26. Knox TA, Kaplan MM, Gelfand JA. Methotrexate treatment of idiopathic granulomatous hepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 592-5.