

GRANULOMATOSIS PULMONAR EN COLITIS ULCEROSA, UNA MANIFESTACIÓN EXTRAINTestinal INFRECUENTE

*Pulmonary granulomatosis in ulcerative colitis, an uncommon extraintestinal
manifestation*

Parra López B, Alonso Belmonte C, Olmedo Martín R, Jiménez Pérez MJ

HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA. MÁLAGA.

Resumen

Se trata de una paciente ex-fumadora con antecedentes de colitis ulcerosa de larga evolución con actividad persistente y refractaria incluso a varias terapias biológicas. Presenta síntomas continuos, como diarrea con sangre, pérdida de peso y anemia severa que requieren transfusiones periódicas de hierro intravenoso. A pesar de los intentos de controlar la enfermedad con diferentes medicamentos, incluido Infliximab y Vedolizumab, la paciente sigue sintomática y eleva marcadores de actividad de la enfermedad, como la calprotectina fecal.

En el seguimiento la paciente presenta tos crónica, lo que lleva a la realización de estudios que revelan la presencia de un nódulo pulmonar hipermetabólico en el lóbulo inferior izquierdo, sospechoso de neoplasia pulmonar primaria, decidiendo realizar una resección pulmonar atípica.

El diagnóstico desvela una posible metaplasia epitelial intestinal granulomatosa respiratoria debido a los hallazgos histológicos en el pulmón, compatible con una manifestación extraintestinal infrecuente en el contexto de una colitis ulcerosa no controlada.

Finalmente se inicia cambio de diana terapéutica con Ustekinumab debido al fracaso previo de los tratamientos anti-TNF y Vedolizumab en el control de la colitis ulcerosa, con mejoría clínica en las esferas digestiva y respiratoria.

Palabras clave: colitis ulcerosa, granulomas, tos crónica.

Abstract

This is an ex-smoker patient with a history of long-standing ulcerative colitis with persistent activity and refractory to

several biological therapies. She has ongoing symptoms, such as bloody diarrhea, weight loss, and severe anemia that require regular intravenous iron transfusions. Despite attempts to control the disease with different medications, including Infliximab and Vedolizumab, the patient remains symptomatic and elevates markers of disease activity, such as fecal calprotectin.

At follow-up, the patient presented with a chronic cough, which led to studies that revealed the presence of a hypermetabolic pulmonary nodule in the left lower lobe, suspected of primary pulmonary neoplasia, and an atypical pulmonary resection was performed.

Diagnosis reveals possible respiratory granulomatous intestinal epithelial metaplasia due to histological findings in the lung, consistent with an uncommon extraintestinal manifestation in the context of uncontrolled ulcerative colitis.

Finally, a change of therapeutic target with Ustekinumab was initiated due to the previous failure of anti-TNF and Vedolizumab treatments in the control of ulcerative colitis, with clinical improvement in the digestive and respiratory spheres.

Keywords: ulcerative colitis, granulomas, chronic cough.

Introducción

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se caracteriza por una inflamación intestinal crónica recurrente. Existen dos entidades bien definidas: La Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU). Mientras que la EC provoca una inflamación transmural discontinua en cualquier tramo del aparato digestivo, pudiendo asociar fístulas, abscesos o estenosis, la CU genera una alteración continua de la ultraestructura del colon.

En cuanto a la clínica, el dolor abdominal persistente, pérdida de peso, astenia, fiebre o febrícula o la diarrea con productos patológicos son los síntomas más frecuentes en el debut de la EII, cuya intensidad se correlaciona con una mayor severidad¹.

Otras manifestaciones clínicas asociadas a la EII son las extraintestinales (MEIs). La prevalencia de las MEIs oscila entre el 6% y el 47%, afectando más a mujeres (50%) que a hombres (34%)². Sin embargo, en una proporción no desdeñable de casos (25.8%) las MEIs aparecen antes del diagnóstico formal de la EII, observando un retraso diagnóstico de hasta 5 meses que puede alcanzar incluso los 2 años³.

Las MEIs pueden afectar a cualquier sistema o aparato⁴, destacando las manifestaciones musculoesqueléticas (Artritis periférica tipo 1 o 2 y Espondiloartropatía axial HLA B27), cutáneas (Eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa, psoriasis y síndrome de Sweet), oftalmológicas (Epiescleritis, escleritis y uveítis), hepatobiliares (Colangitis esclerosante primaria), renales y pulmonares, estas últimas más inhabituales.

Dentro de las MEIs infrecuentes cabe destacar aquellas que afectan a la esfera pulmonar. Es fundamental reconocer los síntomas comunes de presentación pulmonar (Disnea, sibilancias, tos seca o productiva, dolor pleurítico, fiebre o estridor). Sin embargo, entre el 37% y el 55% de los pacientes con EII pueden presentar anomalías en las pruebas de función pulmonar, imágenes de tórax o histopatológica en ausencia de clínica respiratoria⁵.

Las MEIs pulmonares son muy diversas, pudiendo afectar las vías respiratorias (Bronquiolitis granulomatosa u obliterante, bronquiectasias, bronquitis crónica), el parénquima (Neumonía organizada intersticial, linfocítica o eosinofílica y la enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa) o de forma difusa (Neumonitis intersticial, abscesos, granulomas)⁶.

La prevalencia de MEIs pulmonares no está claramente definida en la literatura, encontrando una baja prevalencia entre los adolescentes, un grupo en el que la EII es muy frecuente⁷. Se ha visto mayor asociación con la EC, aunque pueden aparecer independientemente a la actividad de la EII, lo que dificulta aún más su sospecha y manejo.

La detección temprana de las MEIs es de vital importancia, puesto que afecta al manejo global de los pacientes con EII⁸. Por un lado, las MEIs aumentan la carga general de enfermedad, lo que conduce a un aumento de la morbilidad, a una reducción en la calidad de vida y a la aparición de complicaciones. Además, dicha detección requiere de un enfoque multidisciplinar en el que se involucran diversos especialistas, consiguiendo así un control óptimo de la patología intestinal y extraintestinal. También es importante la educación y apoyo al paciente, lo que permite controlar factores ambientales modificables y garantiza la adherencia terapéutica.

Un pilar fundamental es el tratamiento médico frente a la EII⁹. Actualmente existen varios escalones terapéuticos que van desde los tratamientos tópicos (supositorios, enemas o espumas de mesalazina) hasta la vía oral (mesalazina, beclometasona, budesonida o prednisona). Si no se consigue una remisión clínica, analítica ni endoscópica es necesario

recurrir a terapias biológicas y a las pequeñas moléculas, con un perfil de eficacia y seguridad más que contrastado en la práctica clínica habitual. Esto permite un mejor control de la EII, así como de aquellas MEIs paralelas y dependientes a la actividad digestiva (Artritis periférica tipo 1, eritema nodoso, estomatitis aftosa o epiescleritis entre otras).

Presentamos el caso clínico de una paciente con CU no controlada y refractaria a tratamiento convencional y a varias líneas biológicas que, en el seguimiento estrecho en consulta, presenta tos crónica atribuible finalmente a granulomatosis pulmonar, una MEI pulmonar infrecuente.

Caso clínico

La paciente es una exfumadora de 22 años de evolución de medio paquete al día, sin antecedentes médicos de interés en la esfera digestiva, que fue diagnosticada en 1998 de CU. Desde entonces, la paciente ha presentado un curso clínico abigarrado que ha requerido la administración y sustitución de múltiples tratamientos: mesalazina oral y tópica, beclometasona, tandas continuadas de corticoides orales hasta mercaptopurina, que fue sustituida a Infliximab por ausencia de mejoría, iniciado tras realizar el estudio prebiológico que descartó contraindicaciones (Entre ellas, la presencia de una tuberculosis latente). A pesar de realizarse una intensificación máxima de Infliximab, tampoco se consigue remisión de la enfermedad, cambiando de diana terapéutica a Vedolizumab, con igual resultado clínico, analítico y endoscópico a pesar de intensificación máxima. Esto lleva a la paciente a acudir continuamente a urgencias, con múltiples hospitalizaciones desde el debut de la enfermedad.

Aun realizando todos los ajustes terapéuticos descritos, la paciente ha presentado múltiples brotes a lo largo de los años, con síntomas persistentes como diarrea sanguinolenta grave (Más de 8 deposiciones diarias), pérdida importante de peso (10 Kg), incontinencia fecal y anemia severa que ha requerido transfusiones intravenosas periódicas de hierro. Además, ha padecido, hasta en 2 ocasiones, colitis infecciosa secundaria a *Clostridium Difficile*, que respondió adecuadamente a vancomicina.

Desde el punto de vista analítico, la dificultad en el control de la enfermedad se traduce en una elevación persistente y poco fluctuante de reactantes de fase aguda: Calprotectina fecal en torno a 2000-4000 UI/L, anemia (Hemoglobina en torno a 10 mg/dL), hipoalbuminemia y trombocitosis. Todo ello indica una alta carga inflamatoria de la CU, que obliga a realizar controles endoscópicos ante los continuos cambios de

tratamiento, con hallazgos de CU difusa con actividad leve-moderada en la última colonoscopia realizada en 2024.

Durante el seguimiento estrecho en consulta de digestivo, la paciente comienza con tos productiva marronácea de 2 meses de evolución que no mejora con tratamiento inhalatorio ni antibioterapia. Entre las pruebas complementarias realizadas destacan cultivos de esputo negativos, Mantoux e IGRA negativos, pruebas de función respiratoria normales y TC de tórax que describe dos imágenes nodulares en Lóbulo Inferior Derecho (LID) y otro en Lóbulo Inferior Izquierdo (LII) de unos 12 mm de características indeterminadas (Figura 1). Es por ello que se realiza estudio de Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC) que muestra nódulo pulmonar hipermetabólico en LII (Figura 2). Se identifica, además, actividad metabólica heterogénea intestinal con adenopatías hipermetabólicas mesentéricas y retroperitoneales, recomendándose su valoración multidisciplinar ante la sospecha de neoplasia pulmonar primaria o metastásica. En el diagnóstico diferencial que se lleva a cabo se incluye, ante la inmunodepresión de la paciente por la terapia biológica, la tuberculosis pulmonar. Dicha posibilidad diagnóstica queda descartada ante los resultados negativos del Mantoux e IGRA, así como por la localización inferior y única del nódulo captante que difieren del comportamiento habitual de la tuberculosis.

Ante estos hallazgos, se presenta el caso en el comité multidisciplinar de tumores torácicos y se decide intervención quirúrgica consistente en resección atípica del nódulo de LII con realización de análisis intraoperatorio y, según resultados, decidir ampliación de resección. Dichos resultados muestran fragmentos pulmonares con granulomas necrotizantes y

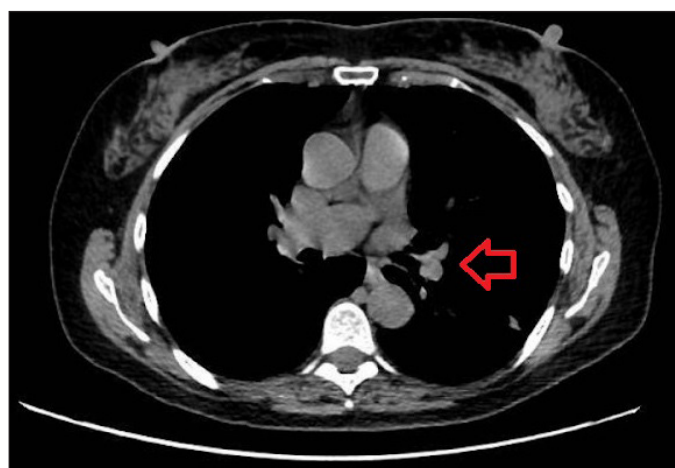


Figura 1. Corte transversal de TC de tórax que muestra una imagen nodular en LII de unos 12 mm de características indeterminadas (Flecha roja).

fibrosis hialinizante circundante, compatible con una MEI de CU en actividad no controlada, descartándose enfermedad neoplásica.

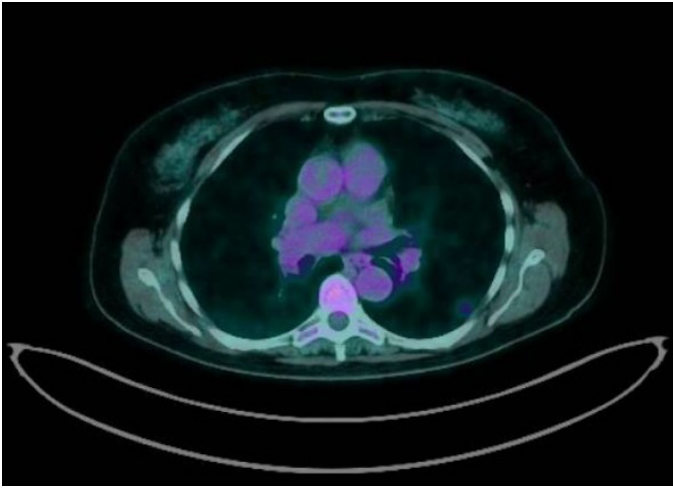


Figura 2. Corte transversal de PET-TC a nivel torácico que muestra un nódulo pulmonar hipermetabólico de 12mm en LII. No se observan otros hallazgos sugerentes de lesiones neoplásicas macroscópicas o de alto grado metabólico.

Tras los hallazgos anatomopatológicos, se decide cambio de diana biológica a Ustekinumab debido al fracaso previo de Infliximab y Vedolizumab como terapias avanzadas, así como del resto de tratamientos convencionales. Además, dada la reducción de la capacidad pulmonar tras la resección, se instruyó a la paciente sobre el uso de inhaladores y se recomendaron medidas para mejorar su estilo de vida.

En la última revisión en consulta se observaron cambios postquirúrgicos en el pulmón izquierdo en el TC de tórax de control, junto con un nódulo en LID, ya descrito anteriormente, estable (Figura 3). Además, la paciente ha presentado cierta mejoría clínica intestinal tras el último cambio de diana terapéutica, con reducción del ritmo deposicional (4-5 deposiciones diarias con mínimos productos patológicos) y mejoría analítica. Desde el punto de vista respiratorio, ha desaparecido la tos que sufría en los últimos meses, por lo que se decide mantener el tratamiento actual y realizar un seguimiento estrecho multidisciplinar en las consultas de Aparato Digestivo y Neumología.

Discusión

El caso presenta varios aspectos clínicos y terapéuticos desafiantes que merecen ser discutidos. La presencia de una CU de larga data con actividad inflamatoria persistente a pesar de múltiples tratamientos, incluidos agentes biológicos como Infliximab y Vedolizumab, subraya la complejidad del manejo de esta enfermedad intestinal crónica. La necesidad de transfusiones de hierro intravenoso debido a la anemia severa y la persistencia de síntomas gastrointestinales graves, como diarrea con sangre y urgencia fecal, afectan significativamente la calidad de vida del paciente.



Figura 3. Corte sagital de TC de tórax en el que se observan cambios postquirúrgicos tras resección atípica en LII. Nódulo en base pulmonar derecha de 9 mm estable y ya conocido.

El hallazgo incidental de un nódulo pulmonar hipermetabólico, junto con los síntomas respiratorios crónicos, plantea la preocupación por la posibilidad de neoplasia pulmonar primaria, aunque al observarse granulomas necrotizantes en la biopsia pulmonar sugiere una posible metaplasia epitelial intestinal respiratoria, compatible con una MEI pulmonar, una opción que se debe incluir en el diagnóstico diferencial en este caso.

La decisión de cambiar el tratamiento a Ustekinumab, debido al fracaso previo de los agentes biológicos utilizados, resalta la importancia de considerar opciones terapéuticas alternativas en casos de EII refractaria. Sin embargo, la elevación persistente de marcadores de actividad, como la calprotectina fecal, indica la necesidad de una monitorización cuidadosa y una posible evaluación adicional de la efectividad del tratamiento.

Consultando la literatura existente, este caso aborda la compleja e inhabitual presentación clínica extraintestinal pulmonar de la EII y subraya la importancia de un enfoque multidisciplinario que involucre a gastroenterólogos, neumólogos y cirujanos torácicos, entre otros especialistas, para abordar los diferentes aspectos de la enfermedad y sus posibles complicaciones.

Dicho manejo multidisciplinar es clave para lograr el control de la enfermedad en la esfera digestiva y extradigestiva,

lo que repercute positivamente en la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Burner LP, White AM, Proksell S. Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2023 Sep;50(3):411-427.
2. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1118-1132.
3. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;13(4):307-317.
4. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 May 16;21(7):31.
5. Massart A, Hunt DP. Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med*. 2020 Jan;133(1):39-43.
6. Tejada Taveras N, Rivera Martinez A, Kumar R, Jamil A, Kumar B. Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021 Mar 31;13(3).
7. Barfield E, Deshmukh F, Slighton E, et al. Pulmonary Manifestations in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2020 Jun;59(6):573-579.
8. Kilic Y, Kamal S, Jaffar F, et al. Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2024 Feb 1;30(2):230-239.
9. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2024 Jan 27;18(1):1-37.