

Significancia clínica de la presencia de granulomas en enfermedad de Crohn

Clinical significance of the presence of granulomas in Crohn's disease

Juan Eloy Paredes Méndez^{1a}, Paulo Anibal Alosilla Sandoval^{1a}, Henry Tomas Vargas Marcacuzco^{1a}, Sonia Irene Junes Perez^{1a}, Ana Lucía Mestanza Rivasplata^{1a}, Diego Ricardo Paucar Aguilar^{1b}, José Luis Arenas Gamio^{2c}

¹ Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

² Servicio de Patología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

^a Médico gastroenterólogo, ^b Médico residente de gastroenterología, ^c Médico patólogo

Recibido: 29/07/2020 - Aprobado: 21/12/2020

ORCID: Juan Eloy Paredes Méndez: <https://orcid.org/0000-0001-5748-3312>, Paulo Anibal Alosilla Sandoval: <https://orcid.org/0000-0002-1238-3577>, Henry Tomas Vargas Marcacuzco: <https://orcid.org/0000-0002-8416-1666>, Sonia Irene Junes Pérez: <https://orcid.org/0000-0003-2623-0296>, Ana Lucía Mestanza Rivas Plata: <https://orcid.org/0000-0001-7092-0097>, Diego Ricardo Paucar Aguilar: <https://orcid.org/0000-0001-9878-1930>, José Luis Arenas Gamio: <https://orcid.org/0000-0002-2679-6778>

RESUMEN

Los granulomas epitelioides son hallazgos característicos de un grupo de pacientes con enfermedad de Crohn (EC), pero su significancia con respecto a la severidad y progresión de la enfermedad es aún incierta. **Objetivo:** Evaluar las características clínicas de los pacientes con EC en relación a la presencia o no de granulomas en los hallazgos histológicos. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en pacientes con diagnóstico de EC desde enero 2004 a diciembre 2019 en el servicio de gastroenterología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú. **Resultados:** Se incluyó 55 pacientes con media de edad de $56 \pm 8,2$ años. La mediana de tiempo de enfermedad fue de 16 meses. Tener dos o más recaídas al año ($p < 0,001$; OR= 9,75), edad menor a 30 años ($p < 0,001$; OR= 3,57) y un CDAI moderado a severo (≥ 220 puntos, OR= 11,4; $p < 0,008$) se asoció significativamente con la presencia de granulomas. La actividad endoscópica severa ($p < 0,003$; OR= 9,91) y el fenotipo estenosante-penetrante ($p < 0,001$; OR= 22,1) también mostraron asociación con la presencia de granulomas. El grupo de granulomas presentó mayor probabilidad de uso de corticoides ($p < 0,024$; OR= 3,92) e inmunomodulador ($p < 0,001$; OR= 7,10) además de necesidad de cirugía de resección intestinal ($p < 0,027$; OR= 5,07). **Conclusiones:** La presencia de granulomas en EC podría asociarse a mayor severidad clínica, endoscópica, requerimiento de terapia inmunosupresora y mayor necesidad de resección intestinal.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn; Histología; Granuloma (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Epithelioid granuloma is a characteristic histological feature of Crohn's disease (CD), but their significance with respect to the severity and progression of the disease is still uncertain. **Objective:** To evaluate the clinical characteristics of CD patients in relation to the presence or not of granulomas in histological findings. **Materials and methods:** An observational, descriptive, retrospective study in patients diagnosed with CD from January 2004 to December 2019 in the gastroenterology department of the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital, Lima-Peru. **Results:** 55 patients were included. Average age of 56 ± 8.2 years. The median time of disease was 16 months. Have two or more relapses per year ($p < 0.001$; OR=9.75), age less than 30 years ($p < 0.001$; OR=3.57) and a moderate to severe CDAI (≥ 220 points, OR=11.4, $p < 0.008$) was significantly associated with the presence of granulomas. Severe endoscopic activity ($p < 0.003$; OR=9.91) and the stenosing-penetrating phenotype ($p < 0.001$; OR=22.1) also showed association with the presence of granulomas. The group of granulomas had a higher probability of corticosteroid use ($p < 0.024$; OR=3.92) and immunomodulator ($p < 0.001$; OR=7.10), besides the need for intestinal resection surgery ($p < 0.027$; OR=5.07). **Conclusions:** The presence of granulomas in CD may be associated with increased clinical severity, endoscopic severity, immunosuppressive therapy requirement and undergo for intestinal resection.

Keywords: Crohn disease; Histology; Granuloma (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología inflamatoria crónica que afecta el tracto gastrointestinal, caracterizada por un compromiso segmentario, asimétrico y transmural, que puede dar lugar a complicaciones como estenosis intestinales, fístulas y/o abscesos. Aunque la etiología exacta aún no está totalmente definida, esta enfermedad es el resultado

de una interacción compleja entre varios factores: genéticos, ambientales y de la microbiota intestinal alterada, lo cual conduce a una respuesta inmunológica desregulada ⁽¹⁾. Tampoco existe un gold estándar para el diagnóstico, resultando de la combinación de aspectos clínico-laboratoriales, exámenes radiológicos, exámenes endoscópicos y la histología, siendo estos dos últimos criterios probablemente los más importantes para el diagnóstico diferencial ⁽²⁾.

Para el análisis histológico de muestras tomadas durante el estudio endoscópico, se deben realizar dos biopsias de al menos cinco localizaciones incluyendo el íleon y recto. Los hallazgos microscópicos característicos son: infiltrado inflamatorio crónico compuesto por linfocitos y células plasmáticas de distribución focal o discontinua, irregularidad focal o discontinua de criptas y la presencia de granulomas. Además, se puede observar arquitectura vellosa irregular o metaplasia de glándulas pilóricas a nivel del íleon⁽³⁾.

La presencia de granulomas en tejido intestinal de pacientes con esta enfermedad fue reconocida por Crohn con su reporte inicial en 1932⁽⁴⁾. A pesar de que su presencia es uno de los hallazgos característicos del diagnóstico histológico de la EC, se pueden detectar en sólo el 40 a 60% de los especímenes quirúrgicos⁽⁵⁾, y entre 15 a 36% en muestras de biopsias endoscópicas⁽⁶⁾. Es importante mencionar que sólo los granulomas en la lámina propia no relacionados con la lesión de la cripta pueden considerarse característica propia de la EC⁽³⁾, ya que existen otras enfermedades granulomatosas, siendo en nuestro medio el principal diagnóstico diferencial la tuberculosis intestinal, entidad en la cual los granulomas son generalmente caseificantes y/o confluentes⁽⁷⁾.

Múltiples estudios han analizado si el hallazgo de granulomas en las biopsias de pacientes con EC puede predecir el pronóstico de la enfermedad. Se han relacionado con un fenotipo más agresivo, con mayores tasas de compromiso perianal, localización ileocolónica, compromiso del tracto gastrointestinal superior, comportamiento penetrante y un número mayor de hospitalizaciones por brotes de enfermedad. Asimismo, se sugiere que pueden ser un predictor valioso de la necesidad de un tratamiento individualizado, ya que recibirían un mayor beneficio con una terapia temprana y agresiva⁽⁸⁻¹¹⁾.

El objetivo de este estudio fue evaluar las diferentes características clínicas en pacientes con EC en relación a la presencia o no de granulomas en los hallazgos histológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de enero 2004 a diciembre 2019 en el servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de Lima – Perú.

Se realizó un censo considerando los siguientes criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn mayores a 14 años realizado en nuestra unidad, con registros de las variables indispensables en la historia clínica como: características

epidemiológicas, manifestaciones clínicas, valores de laboratorio, hallazgos endoscópicos, histológicos, scores (fenotipo, actividad y severidad), tratamiento y complicaciones. Se excluyeron: pacientes con antecedente o diagnóstico de tuberculosis de cualquier órgano y/o antecedentes de otras enfermedades granulomatosas.

Las biopsias endoscópicas se realizaron mediante protocolo (al menos dos biopsias de cinco segmentos incluyendo íleon y recto) al momento del diagnóstico de EC, sin haber recibido ningún tratamiento previo. Las piezas quirúrgicas se analizaron macroscópicamente y microscópicamente. Todas las muestras fueron revisadas por un anatomopatólogo experto en enfermedad inflamatoria intestinal. La histología sugerente de EC confirmó además la presencia de granulomas no caseificantes.

Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de su evolución mínimo de 18 meses.

El uso de terapia farmacológica como corticoide, azatioprina y anti-TNF fue considerado cuando se requirió cualquiera de estos medicamentos durante el seguimiento de la enfermedad (Brote, falta de respuesta primaria, pérdida de respuesta secundaria, efectos adversos).

Se consideró granuloma, a toda colección discreta de al menos cinco células epitelioides (histiocitos activados con citoplasma homogéneo ligeramente eosinófilico), con o sin células gigantes multinucleadas. Sólo los granulomas en la lámina propia no relacionados con la lesión de la cripta fueron considerados característica propia de la EC^(3,12).

Se consideró hospitalizaciones frecuentes dos o más admisiones por año y a causa de recaídas de EC con brote moderado-severo.

El fenotipo fue clasificado según la clasificación de Montreal como: inflamatorio, estenosante y penetrante.

El grado de actividad y severidad fue definido por el score de CDAI (Crohn Disease Activity Index) y clasificado como leve (150-219), moderado (220-450) y severo (>450).

El grado de actividad endoscópica fue definido por el score SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) y clasificado como leve (3-6), moderado (7-15) y severo (>15).

Los análisis descriptivos incluyeron proporciones para datos categóricos, para las variables cuantitativas se estimaron medidas de tendencia central como la media aritmética y de dispersión como la desviación

estándar (DE) si los datos se distribuyeron normalmente; de lo contrario, se utilizó la mediana y rango intercuartil (RIQ). Se analizaron las medias de las variables continuas de dos muestras independientes mediante la prueba T de Student; cuando los datos se distribuyeron normalmente; de lo contrario, se utilizó la prueba de U Mann-Whitney. Para evaluar normalidad de los datos se utilizó el Test de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizó un análisis de asociación de variables, entre características clínicas, endoscópicas, tratamiento médico y/o quirúrgico, con la presencia o no en la histología de granulomas, para esto se utilizó el estadístico: prueba de chi-cuadrado, además se calculó los Odds ratio (OR) y sus respectivos intervalos de confianza. Interpretando asociación estadística una diferencia con $p < 0,05$.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) versión 25.0, las tablas y figuras fueron construidas con Microsoft Excel 2016.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Bioética de la institución para acceder a las historias clínicas de cada paciente. Los pacientes que ingresaron al estudio firmaron consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyó a 55 pacientes con EC, la media de edad fue $56 \pm 8,2$ años. Treinta y cuatro (61,8%) pacientes fueron de sexo masculino. La mediana de tiempo de enfermedad promedio fue 16 meses RIQ (12-20). Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con EC con y sin granulomas.

Variables	Con granulomas (n=19)	Sin granulomas (n=36)	p
Edad (años) \bar{X} (DS)	55,1 (7,9)	57,2 (6,7)	$p < 0,272^{**}$
Género			
Masculino	12 (21,8%)	22 (40,0%)	$p < 0,882^{\circ}$
Femenino	7 (12,7%)	14 (25,4%)	
Tiempo de enfermedad (meses) M_e (RIQ)	18 (16-20)	12 (12-18)	$p < 0,055^*$
CDAI M_e (RIQ)	240 (226-460)	292 (220-300)	$p < 0,189^*$
Hemoglobina \bar{X} (DS)	10,4 (1,81)	11,4 (2,23)	$p < 0,037^{**}$
Compromiso perianal	5 (9,1%)	6 (10,9%)	$p < 0,395^*$
Manifestaciones extraintestinales	12 (21,8%)	21 (38,2%)	$p < 0,728^*$
Uso de corticoides	14 (25,5%)	13 (23,6%)	$p < 0,008^*$
Uso de azatioprina	12 (21,8%)	7 (12,7%)	$p < 0,001^*$
Uso de anti TNF	10 (18,2%)	12 (21,8%)	$p < 0,165^*$
Cirugía por EC	10 (18,2%)	11 (20,0%)	$p < 0,109^*$
Cirugía con resección intestinal	6 (10,9%)	3 (5,5%)	$p < 0,027^*$
Cirugía perianal	3 (5,5%)	2 (3,6%)	$p < 0,209^*$
Hospitalizaciones por recaídas EC (≥ 2 /año)	15 (27,3%)	10 (18,2%)	$p < 0,001^*$
Hospitalizaciones por recaídas EC M_e (RIQ)	3 (3-4)	2 (1-3)	$p < 0,002^*$
Mortalidad	2 (3,6%)	1 (1,8%)	$p < 0,229^*$

p: nivel de significancia, *: χ^2 (Chi cuadrada), **: U de Mann-Whitney, ***: t-student.

Me: mediana, RIQ: rango intercuartil, \bar{X} : media, DS: desviación estándar, CDAI: Crohn Disease Activity Index, EC: enfermedad de Crohn, Anti TNF: anti- factor de necrosis tumoral.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes con EC.

Clínica	Con granulomas (n=19)	Sin granuloma (n=36)	p
Diarrea	13 (23,6%)	19 (34,5%)	p<0,263*
Baja de peso	14 (25,5%)	19 (34,5%)	p<0,132*
Rectorragia	13 (23,6%)	17 (30,9%)	p<0,133*
Dolor abdominal	16 (29,1%)	24 (43,6%)	p<0,165*
Vómitos	1 (1,8%)	7 (12,7%)	p<0,156*

p: nivel de significancia, *: χ^2 (Chi cuadrada), EC: enfermedad de Crohn.

Para el estudio histológico, se obtuvo muestras por biopsia endoscópica en 36 (65,5%) pacientes y 19 (34,5%) por pieza quirúrgica, encontrando en total 19 (34,5%) pacientes con granulomas.

Las manifestaciones clínicas a la presentación se resumen en la Tabla 2.

La mediana del puntaje de CDAI al diagnóstico fue 290 puntos RIQ (220-310) y la mediana del número de hospitalización al año fue de 2 recaídas RIQ (1-4).

El fenotipo en nuestra serie fue inflamatorio en 28 (50,9%) pacientes, estenosante en 14 (25,4%) y penetrante en 13 (23,6%). De acuerdo a la severidad endoscópica (SES-CD) la frecuencia de la forma leve, moderada y severa fue 17 (30,9%), 29 (52,7%) y 9 (16,4%) respectivamente. Tabla 3.

El manejo médico incluyó el uso de corticoides en 27 (67,1%) pacientes, inmunomodulador en 19 (28,3%) y biológicos en 22 (32,8%); asimismo, 21 (38,1%) pacientes recibieron tratamiento quirúrgico relacionado a la EC.

El promedio del valor de hemoglobina de los pacientes que presentaron granulomas fue $10,4 \pm 1,8$ gr/dl vs $11,4 \pm 2,2$ gr/dl de aquellos que no tenían granulomas ($p<0,037$); de igual forma, la mediana del número de hospitalizaciones debido a recaídas fue 3 (3-4) vs 2 (1-3), respectivamente ($p<0,002$).

Tener dos o más recaídas al año ($p<0,001$; OR=9,75; IC 95%: 2,59-36,58) y la edad menor a 30 años ($p<0,001$; OR=3,57; IC 95%: 2,29-5,57), se asoció significativamente con la presencia de granulomas. El índice de actividad (CDAI) elevado al momento de la presentación se asoció con la presencia de granulomas ($p<0,008$), así mismo en el análisis de riesgo, tener un CDAI moderado a severo (≥ 220 puntos) alcanzó un OR=11,4 (IC 95%: 1,37-95,64). La actividad endoscópica y el fenotipo también mostraron asociación significativa en relación a la presencia de granulomas en la histología, presentar un grado severo endoscópico ($p<0,009$) obtuvo un riesgo OR=9,91 (IC 95%: 1,80-54,48), de igual manera, tener comportamiento estenosante-penetrante ($p<0,001$) presentó un riesgo OR=22,1 (IC 95%: 4,30 - 113,55).

Los pacientes en el grupo de granulomas presentaron mayor probabilidad de uso de corticoides ($p<0,024$) OR= 3,92 (IC 95%: 1,16 - 13,24) e inmunomodulador

Tabla 3. Severidad clínica, endoscópica y comportamiento de la EC en relación a la presencia de granulomas.

Variable	Con granulomas n=19	Sin granulomas n=36	OR	IC 95%	p
Severidad clínica					
Leve	1 (1,8%)	14 (25,5%)	0,08	0,01 - 0,72	p<0,007*
Moderada	12 (21,8%)	18 (32,7%)	1,71	0,54 - 5,35	p<0,351*
Severa	6 (10,9%)	4 (7,3%)	3,69	0,89 - 15,2	p<0,132*
Severidad endoscópica					
Leve	2 (3,6%)	15 (27,3%)	0,16	0,03 - 0,82	p<0,017*
Moderado	10 (18,2%)	19 (34,5%)	0,99	0,32 - 3,02	p<0,075*
Severo	7 (12,7%)	2 (3,6%)	9,91	1,8 - 54,4	p<0,009*
Comportamiento					
Inflamatorio	2 (3,6%)	26 (47,3%)	0,04	0,008 - 0,232	p<0,001*
Estenosante	10 (18,2%)	4 (7,2%)	8,88	2,24 - 35,16	p<0,002*
Penetrante	7 (12,7%)	6 (10,9%)	2,91	0,81 - 10,4	p<0,179*

p: nivel de significancia, *: χ^2 (Chi cuadrada), EC: enfermedad de Crohn.

Tabla 4. Variables clínicas, endoscópicas y tratamiento asociadas a la presencia de granulomas.

Variables	OR	IC 95%	p
Edad			
< 30 años	3,57	2,29 - 5,57	p<0,001*
Actividad de la enfermedad			
CDAI ≥ 220	11,45	1,37 - 95,64	p<0,008*
Número de recaídas			
Frecuente (≥ 2 brotes/año)	9,75	2,59 - 36,58	p<0,001*
Patrón evolutivo			
Estenosante - penetrante	22,1	4,3 - 113,55	p<0,001*
Severidad endoscópica			
Severa	9,91	1,80 - 54,48	p<0,009*
Moderada-severa	6,07	1,22 - 30,31	p<0,017*
Tratamiento			
Uso de corticoides	3,92	1,16 - 13,24	p<0,024*
Uso de inmunomodulador	7,10	2,04 - 24,66	p<0,001*
Resección intestinal	5,07	1,10 - 23,28	p<0,027*

p: nivel de significancia, *: χ^2 (Chi cuadrada), CDAI: Crohn Disease Activity Index.

(p<0,001) OR=7,10 (IC 95%: 2,04 - 24,66), además de necesidad de cirugía de resección intestinal (p<0,027) OR=5,07 (IC 95%: 1,10 - 23,28). Tabla 4.

DISCUSIÓN

Los granulomas epitelioides en el tracto gastrointestinal son un hallazgo altamente específico para el diagnóstico de la EC. Sin embargo, el impacto pronóstico de su presencia en las biopsias aún es controversial, con múltiples revisiones que sugieren asociación con un fenotipo más agresivo.

Aun no se ha identificado un mecanismo fisiopatológico exacto para explicar cómo los granulomas pueden influir en el comportamiento de la EC. Una posible teoría es la presencia de variantes genéticas relacionadas a autofagia disminuida o inefectiva, produciendo mayor inflamación crónica. Otra probable explicación sería que los granulomas causan obstrucción linfática, lo que produce edema tisular crónico y fibrosis irreversible consecuente^(13,14).

En el presente estudio, evaluamos las características fenotípicas de 55 pacientes con EC y su relación con la presencia o no de granulomas en el estudio histopatológico. Evidenciamos la presencia de granulomas en 34,5% de las muestras histológicas obtenidas por biopsias endoscópicas y quirúrgicas.

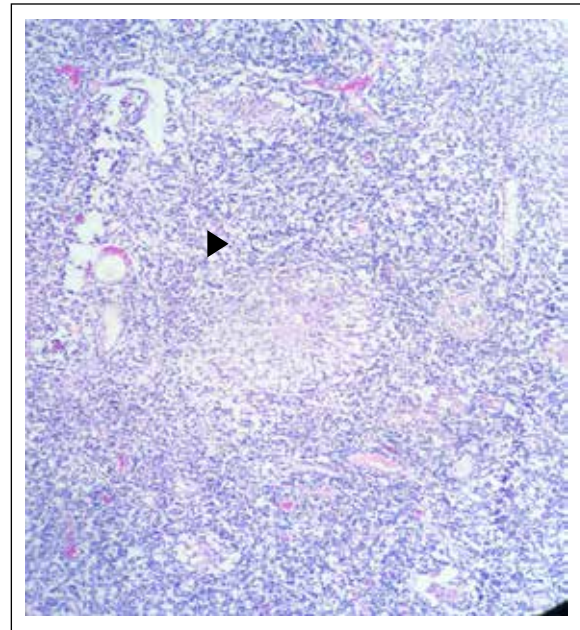


Figura 1. En la imagen se aprecia un granuloma circular compuesto por histiocitos epitelioides, sin definir la presencia de necrosis central, estos hallazgos compatibles con Enfermedad de Crohn (cabeza de flecha); además se identificó inflamación focal de la lámina propia (no necesariamente limitada a la mucosa) y distorsión de las criptas de forma discontinua.

Esta cifra es similar a la reportada por Rothschild et al., quienes analizaron 289 pacientes pediátricos con EC, de los cuales 34% presentaron granulomas⁽¹¹⁾. Por otro lado, Hong et al., en una revisión sistemática y meta-análisis de 19 estudios de pacientes con EC, determinaron la presencia de granulomas en 39% de biopsias endoscópicas y 51% en especímenes quirúrgicos, este mayor porcentaje en biopsias quirúrgicas podría ser explicado por la mayor cantidad de tejido disponible para el análisis histopatológico⁽¹⁰⁾.

En cuanto a la edad de presentación, en un estudio realizado por Turner et al., de 10456 pacientes con EC, observaron que la edad menor de 22 años fue asociada con la presencia de granulomas (OR=2,56; p=0,0001). Además, los granulomas eran más frecuentemente encontrados en el primer estudio endoscópico del paciente, y su presencia disminuía progresivamente en las biopsias de colonoscopías de control⁽¹⁵⁾. De la misma manera, Mazor et al., en un estudio de 307 pacientes con EC, evidenció que los pacientes con granulomas al momento del diagnóstico eran más jóvenes (19 vs 27 años, p<0,0001)⁽¹⁶⁾. Estos hallazgos son semejantes a los observados en nuestro reporte, donde la presencia de granulomas presentó asociación con la edad menor a 30 años.

En relación a la severidad, Molnár et al., estudiaron 55 pacientes con diagnóstico reciente de EC, observando que los pacientes con granulomas presentaban un score

de CDAI significativamente mayor al momento de la toma de biopsias (218,9 vs 144,1) y mayor probabilidad de fenotipo penetrante (44% vs 22,6%)⁽¹⁷⁾. Similarmente, Freeman *et al.* en una cohorte prospectiva de 1015 pacientes con EC, observó que el fenotipo penetrante era significativamente más frecuente en el grupo con presencia de granulomas (41,3% vs 27,9%)⁽¹⁸⁾. En otro reporte similar, Watermeyer *et al.*, con una cohorte retrospectiva de 101 pacientes con EC con seguimiento mayor a 5 años, evidenciaron que la presencia de granulomas estuvo asociado a un mayor riesgo de presentar EC severa durante el seguimiento (HR 2,3; $p=0,02$)⁽⁹⁾. En nuestro reporte, evidenciamos también que la presencia de granulomas se asoció a un grado de actividad clínica moderada a severa (CDAI ≥ 220 puntos) (OR=11,4; $p<0,008$), a la actividad endoscópica de grado severo (OR=9,91; $p<0,009$) y al fenotipo estenosante-penetrante (OR=22,1; $p<0,001$) respecto a la ausencia de granulomas. Contradictoriamente, Ramzan *et al.*, en 82 pacientes con EC no demostró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de granulomas y la severidad de enfermedad ni el fenotipo agresivo⁽¹⁹⁾.

En un estudio realizado por Heresbach *et al.*, de 188 pacientes consecutivos con EC con seguimiento mayor a 5 años, se encontró que la presencia de granulomas tuvo asociación con el compromiso perianal y un mayor número de hospitalizaciones por brotes⁽⁸⁾. De igual manera, en el estudio de Hong *et al.*, se evidenció asociación con el compromiso perianal (OR=2,15; $p<0,0001$) y mayor número de hospitalizaciones por EC (OR=3,88 $p=0,008$)⁽¹⁰⁾. Asimismo, en un meta-análisis realizado por Simillis *et al.*, el número de recurrencias fue mayor en los pacientes con granulomas (OR=1,37; $p<0,04$)⁽²⁰⁾. En contraparte, Denoya *et al.*, en una serie de 207 pacientes con resección quirúrgica por EC, evidenció asociación con la enfermedad perianal, pero sin diferencias significativas en cuanto a recaídas frecuentes⁽²¹⁾. En nuestra serie, no logramos evidenciar asociación entre la presencia de granulomas con enfermedad perianal, pero si encontramos una asociación estadísticamente significativa con recaídas frecuentes (OR=9,75; $p<0,001$).

Respecto al tratamiento de los pacientes, en nuestro estudio la presencia de granulomas se asoció con mayor probabilidad de uso de corticoides (OR=3,92; $p<0,024$), uso de inmunomoduladores (OR=7,10; $p<0,001$) y necesidad de cirugía de resección intestinal (OR=5,07; $p<0,027$), pero no encontramos asociación con mayor requerimiento de terapia biológica. Datos similares fueron encontrados en el estudio de Heresbach *et al.*, quien reportó que la necesidad de cirugía por EC y resección intestinal estuvieron asociados con la presencia de granulomas con un RR=3,33 ($p<0,006$) y RR=3,23 ($p<0,03$) respectivamente, sin embargo, no se asoció a

necesidad de tratamiento inmunosupresor⁽⁸⁾. Johnson *et al.*, en un estudio retrospectivo de 1466 pacientes con EC con seguimiento de 6 años, observaron que los pacientes con granulomas requerían un mayor tiempo de uso de corticoides (1,73 vs. 1,08 años), uso de inmunomoduladores (78,1% vs 49,1%) o biológicos (60,4% vs 41,8%) ($p<0,001$). Además, tenían mayor riesgo de requerir una segunda cirugía por EC (OR=2,5; $p=0,0002$)⁽²²⁾. Por otro lado, a diferencia de nuestro estudio, en la revisión sistemática de Hong *et al.*, observaron un mayor requerimiento de uso de biológicos (OR=1,66; $p=0,02$) y no se encontró asociación entre la presencia de granulomas con mayor número de cirugías⁽¹⁰⁾.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio están la temporalidad retrospectiva, ejecutarse en único centro y tener un número reducido de muestra.

En conclusión, en este estudio, se evidencia que la presencia de granulomas en EC se asocia a mayor severidad clínica y endoscópica, con fenotipo estenosante-penetrante, un mayor número de hospitalizaciones por recaída, mayor requerimiento de terapia con corticoides y/o inmunomodulador, y necesidad de cirugía de resección intestinal. Son necesarios estudios multicéntricos prospectivos a gran escala, con seguimiento prolongado, para poder confirmar nuestros hallazgos.

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses de ningún tipo.

Financiamiento: ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.
- Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
- Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51.
- Cohn B, Ginzburg L, Oppenheimer G. Regional ileitis. *JAMA*. 1932;99(16):1323-8.
- Wolfson DM, Sachar DB, Cohen A, Goldberg J, Styczynski R, Greenstein AJ, et al. Granulomas do not affect postoperative recurrence rates in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1982;83(2):405-9.
- Keller KM, Bender SW, Kirchmann H, Ball F, Schmitz-Moormann P, Wirth S, et al. Diagnostic significance of epithelioid granulomas in Crohn's disease in children. Multicenter Paediatric Crohn's Disease Study Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;10(1):27-32.
- Ziyin Y, Yuan L, Qinghua C, Yao H, Ling X. Granulomas as the Most Useful Histopathological Feature in Distinguishing between Crohn's Disease and Intestinal Tuberculosis in Endoscopic Biopsy Specimens. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(49):e2157.

8. Heresbach D, Alexandre J, Branger B, Bretagne J, Cruchant E, Dabadie A, et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(2):215-22.
9. Watermeyer G, Thomson SR. Granulomas at initial diagnosis of Crohn's disease signal a poor outcome. *S Afr Med J*. 2015;105(6):480-3.
10. Hong SW, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH, et al. Clinical significance of granulomas in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):364-373.
11. Rothschild B, Rinawi F, Herman Y, Nir O, Shamir R, Assa A. Prognostic significance of granulomas in children with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(6-7):716-721.
12. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris CJ, Villanacci V, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch*. 2014;464(5):511-27.
13. Brinar M, Vermeire S, Cleynen I, Lemmens B, Sagaert X, Henckaerts L, et al. Genetic variants in autophagy-related genes and granuloma formation in a cohort of surgically treated Crohn's disease patients. *J Crohns Colitis*. 2012;6(1):43-50.
14. Van Kruiningen HJ, Hayes AW, Colombel JF. Granulomas obstruct lymphatics in all layers of the intestine in Crohn's disease. *APMIS*. 2014;122(11):1125-9.
15. Turner K, Genta RM, Lujan G, Robiou C, Sonnenberg A. Significance of the epithelioid granuloma in biopsies of Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2271-5.
16. Mazor Y, Karban A, Neshet S, Weiss B, Leshinsky-Silver E, Levine A, Eliakim R. Granulomas in Crohn's disease: are newly discovered genetic variants involved? *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):438-43.
17. Molnár T, Tiszlavicz L, Gyulai C, Nagy F, Lonovics J. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(20):3118-21.
18. Freeman HJ. Granuloma-positive Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(9):583-7.
19. Ramzan NN, Leighton JA, Heigh RI, Shapiro MS. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(3):168-73.
20. Simillis C, Jacovides M, Reese GE, Yamamoto T, Tekkis PP. Meta-analysis of the role of granulomas in the recurrence of Crohn disease. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(2):177-85.
21. Denoya P, Canedo J, Berho M, Allende DS, Bennett AE, Rosen L, et al. Granulomas in Crohn's disease: does progression through the bowel layers affect presentation or predict recurrence? *Colorectal Dis*. 2011;13(10):1142-7.
22. Johnson CM, Hartman DJ, Ramos-Rivers C, Rao BB, Bhattacharya A, Regueiro M, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):900-907.e1.

Correspondencia:

Juan Eloy Paredes Méndez
Calle Guardi 142 departamento 102 San Borja, Lima, Perú.
Teléfono: 993492239
E-mail: dr.juanp@gmail.com