

# Manifestaciones pulmonares de las enfermedades inflamatorias intestinales

M.C. Vennera y C. Picado

Servei de Pneumologia. Hospital Clínic. Barcelona. Departament de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

## Introducción

Desde la década de los cincuenta se conocen descripciones bibliográficas de la asociación entre enfermedades pulmonares y enfermedades inflamatorias intestinales (EII), en particular, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC)<sup>1</sup>. Fue en 1976 cuando Kraft et al<sup>2</sup> describieron en 6 pacientes la presencia de supuraciones bronquiales crónicas que habían aparecido entre 3 y 13 años después del inicio de la EII. A partir de entonces quedaron definidas como manifestaciones pulmonares de las EII todas aquellas afecciones respiratorias que no pudieran explicarse por otra causa.

Las manifestaciones extraintestinales de la EII se han descrito en casi todos los órganos de la economía. Su incidencia, que oscila entre el 21 y el 41%, aumentan con la duración de la enfermedad intestinal y son más frecuentes en la EC que en la CU<sup>3</sup>. La coincidencia de más de una manifestación extraintestinal en un mismo individuo con EII es mayor que lo esperado debido al azar, lo que ha llevado a plantear que podrían tener mecanismos patogénicos comunes<sup>4</sup>. Greenstein et al<sup>5</sup> distinguen 3 grupos de manifestaciones extraintestinales: *a)* las que se asocian al proceso inflamatorio de la EII y pueden responder al tratamiento de ésta; *b)* las que persisten aunque la EII no esté presente, y *c)* las que responden a mecanismos inespecíficos (menos frecuentes).

En España la incidencia de la EII ha ido aumentando en los últimos 30 años con los cambios en el nivel de vida. Hoy día se considera una enfermedad de los países industrializados. Se calcula que actualmente 65.000 españoles presentan esta enfermedad, pero esta cifra podría triplicarse en 10 años. En 1990 Hinojosa et al<sup>6</sup> comunicaron una incidencia y una prevalencia globales de 9,07/100.000 y 28,87/100.000, respectivamente. En 1992, el grupo catalán de EII<sup>7</sup> publicó una revisión realizada entre 1978 y 1987 con una prevalencia de 19/100.000 en Barcelona y 18/100.000 en Gerona.

En los últimos 10 años se han producido muchos avances en el conocimiento de la contribución genética a la EII. El predominio étnico (judíos askenazíes), la mayor frecuencia entre miembros de una misma familia y la mayor concordancia entre gemelos monocigóticos

son 3 pruebas evidentes del papel central de los factores genéticos en la patogenia de la enfermedad. Recientemente el mapeo detallado del cromosoma 16 ha permitido el hallazgo de un gen que codifica para una proteína citoplásmica designada como NOD2, también conocida como CARD15. Esta proteína, que se expresa en los macrófagos, constituye un descubrimiento muy importante para el conocimiento de la enfermedad<sup>8</sup>.

## Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar constituye la manifestación extraintestinal menos frecuente de la EII, pero es probable que su prevalencia real sea desconocida. Por otro lado, el deterioro pulmonar, al contrario de lo que sucede con el resto de las manifestaciones extraintestinales, se asocia más a la CU que a la EC.

Storch et al<sup>9</sup> revisaron 400 casos, de los que 150 habían tenido enfermedad pulmonar activa y un número mayor sólo había presentado manifestaciones subclínicas. Esta revisión, además de realizar una descripción y clasificación por patrones de las enfermedades encontradas, contiene una lista muy completa de estudios que comprenden todos los diagnósticos diferenciales (tabla I).

TABLA I  
Protocolo de estudio de las enfermedades pulmonares en la enfermedad inflamatoria intestinal

Laboratorio
Hemograma completo con recuento diferencial de leucocitos
Anticuerpos anticitoplásmicos de los neutrófilos
Anticuerpos anticitoplásmicos de los neutrófilos con patrón perinuclear
Enzima de conversión de la angiotensina
Velocidad de sedimentación
Radiodiagnóstico
Radiografía de tórax
Tomografía axial computarizada de tórax con cortes de alta resolución
Otros
Cultivo de esputo
Derivado proteínico purificado
De mayor complejidad
Estudio de función pulmonar
Broncoscopia con lavado broncoalveolar
Biopsia pulmonar
Doppler de extremidades inferiores
Centellografía de ventilación/perfusión
Angiografía computarizada
Estudio de hipercoagulabilidad

Modificada de Storch et al<sup>9</sup>.

Correspondencia: Dra. M.C. Vennera.  
Servei de Pneumologia. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: mvennera@hotmail.com

Recibido: 25-5-2004; aceptado para su publicación: 31-8-2004.

Entre las enfermedades que se pueden confundir, la sarcoidosis y la enfermedad de Wegener, ambas granulomatosas, pueden coincidir con la EII. Se ha postulado que la infección por micobacterias atípicas pudiera contribuir a la formación de granulomas en la EC y sarcoidosis. Estas micobacterias se han detectado en tejidos de pacientes con ambas enfermedades. También la reacción de Kveim puede ser positiva o negativa en ambas, mientras que la enzima de conversión de la angiotensina puede ser elevada en la sarcoidosis pero no en la EC. Los anticuerpos anticitoplásmicos de los neutrófilos y aquellos con un patrón perinuclear específico inducen a pensar en mecanismos autoinmunitarios comunes con la enfermedad de Wegener.

Mahadeva et al<sup>10</sup> estudiaron la relación entre los acontecimientos clínicos, los fisiológicos y los hallazgos en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) torácica en 17 pacientes con EII (14 con CU y 3 con EC) que presentaron manifestaciones pulmonares sin causa que lo justificase. En 7 de ellos se había realizado colectomía por enfermedad grave. La disnea fue el síntoma predominante, independientemente del tipo de enfermedad. También la hipersecreción bronquial se presentaba en algunos pacientes. La función pulmonar fue normal en 6, a pesar de que presentaban signos de atrapamiento aéreo en el estudio radiológico. Trece tenían bronquiectasias evidentes en la TACAR torácica, 9 mostraban signos de atrapamiento aéreo, 5 tenían imagen de "árbol en brote" y 2 presentaban cambios indicativos de fibrosis. Un solo paciente no mostraba alteraciones, aunque refería haber sido diagnosticado de una alveolitis comprobada histológicamente 14 años antes, tratada con buena respuesta a los corticoides. En este trabajo la TACAR junto con el estudio de la función pulmonar permitió detectar tempranamente la afección respiratoria.

Es probable que la dificultad en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares asociadas a la EII se deba fundamentalmente a 2 razones: por un lado, las manifestaciones extraintestinales pueden presentarse sin coincidir con el comienzo de la enfermedad intestinal, por lo cual el médico no las relaciona con la enfermedad de base. Por otra parte, pueden ser hallazgos subclínicos, por lo que el paciente no los nota, no refiere síntomas y, por lo tanto, el médico no las investiga. Esta situación sólo puede modificarse si el médico tiene presente esta posible asociación y, como consecuencia, orienta la búsqueda diagnóstica.

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la EII (sulfasalacina, mesalamina, infliximab y metotrexato) pueden inducir enfermedades pulmonares como efectos secundarios. Pueden ser muy graves y/o semejantes a algunas de las enfermedades pulmonares asociadas a la EII. Es necesario diagnosticarlas tempranamente, ya que mejoran con la suspensión del fármaco implicado y pueden responder al tratamiento con corticoides<sup>9</sup>.

#### *Manifestaciones pulmonares en la enfermedad inflamatoria intestinal (tabla II)*

**Clínicas.** Camus y Colby<sup>11</sup> describieron exhaustivamente todas las manifestaciones pulmonares (tabla III). En general, los síntomas más destacados son la tos, la

TABLA II  
**Manifestaciones pulmonares en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Clínicas
Enfermedades de las vías aéreas superiores: estenosis glótica y subglótica de laringe, estenosis de tráquea
Enfermedades de las vías aéreas inferiores: bronquiectasias, supuraciones bronquiales, panbronquiolitis, bronquiolitis necrosante, bronquiolitis granulomatosa
Enfermedades del parénquima pulmonar: bronquiolitis necrosante con neumonía organizativa, nódulos necrobióticos estériles, infiltrados periféricos con eosinófilos
Subclínicas
Aumento de la población de linfocitos en esputo inducido y lavado broncoalveolar
Elevación del óxido nítrico exhalado
Atopia
Alteraciones de la función pulmonar

expectoración y la disnea, a las que se puede agregar disfonía o estridor si la lesión se encuentra en las vías altas, o bien neumotórax, neumomediastino u obstrucción importante si se halla en la pequeña vía aérea. En muy pocas situaciones se ha descrito también hemoptisis. Curiosamente, si bien se trata de un mecanismo inflamatorio, la respuesta bronquial a la metacolina por lo general es normal, y la prueba broncodilatadora con agonistas betamiméticos inhalados no es significativa. La radiología puede ser normal o mostrar estrechez de la tráquea, cuando ésta es la afectada, o bien engrosamientos bronquiales como en las supuraciones bronquiales crónicas. Con relativa frecuencia, mediante la TACAR torácica se pueden diagnosticar bronquiectasias no visibles en la radiología convencional. El lavado broncoalveolar ofrece resultados variables, con presencia de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos o inespecífico.

Se comentan a continuación las afecciones:

*Enfermedades de las vías aéreas superiores.* Se han descrito estenosis glótica y subglótica de la laringe<sup>12</sup>, así como estenosis de la tráquea<sup>13</sup>, en las cuales se observaba la presencia de un tejido friable y hemorrágico que obstruía la vía aérea, durante la valoración endoscópica. El análisis histológico de estas zonas confirmó que se trataba de un proceso inflamatorio con presencia de células plasmáticas, linfocitos y neutrófilos. Los pacientes presentaban estridor y disnea como síntomas principales. En algunos casos el proceso respiratorio se asociaba a hipoderma gangrenoso, episcleritis y úlceras bucales. Los pacientes respondieron al tratamiento con glucocorticoides y en algún caso la obstrucción requirió tratamiento con láser<sup>13-15</sup>.

*Enfermedades de las vías aéreas inferiores.* Para Storch et al<sup>9</sup> las bronquiectasias constituyen la entidad más frecuentemente comunicada en asociación a EII. Mahadeva et al<sup>10</sup> encontraron bronquiectasias en 13 de 17 pacientes estudiados. Por su parte, Camus et al<sup>13</sup> describieron bronquiectasias en 6 de 15 pacientes con compromiso de las vías aéreas superiores, siendo, junto con las bronquitis crónicas, las más frecuentes. Las manifestaciones pulmonares se habían iniciado en un 85% después de haberse

TABLA III

**Manifestaciones pulmonares clínicas en la enfermedad inflamatoria intestinal: ubicación, tipo de lesión, predominio, síntomas, hallazgos endoscópicos, radiología, lavado broncoalveolar (LBA), tratamiento y evolución**

Lugar	Lesión	CU	EC	Síntomas	Imagen	Endoscopia	LBA	Tratamiento	Evolución
Vía aérea superior									
Laringe y glotis	Estenosis	++	+	Tos, disnea, afonía, estridor	Estrechez	Edema e inflamación glótica y subglótica	IN	Esteroides i.v., resección con láser	Favorable
Tráquea	Estenosis e inflamación	++	+	Tos, disnea, afonía, estridor, hemoptisis	Estrechez	Estenosis e inflamación	IN	Esteroides i.v. u orales, ablación con láser	Favorable
Bronquios	Bronquitis crónica	++	±	Tos, pocas secreciones, sibilantes	Normal	Leve inflamación de grandes vías	MPN	Esteroides inhalados	Favorable
	Supuración bronquial crónica	++	±	Tos, sibilantes, secreciones copiosas	Bronquios engrosados	Inflamación grave de las vías grandes	PMN	Esteroides inhalados u orales	Variable, secuelas
	Bronquiectasias	++	+	Tos, sibilantes, secreciones	Bronquios engrosados/dilatados	Inflamación extensa y estrechez	PMN	Esteroides inhalados u orales	Variable, secuelas
Pequeña vía aérea	Panbronquiolitis difusa	+	-	Disnea, secreciones	“Árbol en brote”	Normal a leve inflamación	IN	Esteroides inhalados u orales	Grave
	Bronquiolitis obliterante	+	-	Disnea, obstrucción al flujo aéreo	“Mosaico” en TC	Normal	IN	Esteroides inhalados u orales	Grave
Parénquima pulmonar	BOOP	++	±	Disnea, fiebre, insuficiencia respiratoria aguda	Infiltrado bilateral o difuso	Normal	Variable	Esteroides orales o i.v.	Favorable
	NSIP	+	+	Disnea	Opacidades bibasales	Normal	LIN	Esteroides orales	Favorable

BOOP: bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; IN: inespecífico; LBA: lavado broncoalveolar; i.v.: vía intravenosa; LIN: linfocitos; NSIP: neumonía intersticial no específica. PMN: leucocitos polimorfonucleares; TC: tomografía computarizada. Modificada de Camus y Colby<sup>11</sup>.

realizado el diagnóstico de EII. En un 79% de los casos la enfermedad pulmonar se presentó cuando la EII estaba en fase inactiva como respuesta al tratamiento médico o quirúrgico (colectomía). En un 5% de los casos ambas enfermedades, la pulmonar y la digestiva, se presentaron de forma concomitante. La broncoscopia mostraba tejido de aspecto inflamatorio, y la biopsia realizada en 12 de los 13 confirmó igualmente la presencia de linfocitos y células plasmáticas en la submucosa, con metaplasia escamosa a veces infiltrada por neutrófilos en la mucosa. Los autores comentan que estos hallazgos endoscópicos e histológicos son inusuales y que hay una semejanza histológica entre las vías aéreas y el colon, especialmente en relación con el infiltrado neutrofílico, la ulceración mucosa y la inflamación crónica subyacente con células plasmáticas. El cultivo de esputo no aportaba datos de valor significativo. Se trataba de pacientes no fumadores y sin antecedentes patológicos respiratorios previos, que presentaban tos y expectoración mucopurulenta en cantidades abundantes<sup>16</sup> y que no respondían a los antibióticos, pero sí a los corticoides inhalados o sistémicos<sup>13,17-20</sup>.

Como ya se ha comentado, la bronquitis crónica es la segunda entidad en frecuencia asociada a la EII. Se diferencia de las supuraciones pulmonares en la cantidad de esputo purulento producido, y de las bronquiectasias en que, además de la tos y la cantidad de secreciones, las últimas se visualizan con dilataciones bronquiales en la TACAR torácica<sup>13</sup>.

Camus et al<sup>13</sup> comentan que, al igual que en las bronquiectasias, no había antecedentes de tabaquismo en estos pacientes, y tampoco exacerbaciones paralelas de síntomas bronquiales e intestinales; los hallazgos histológicos y la respuesta a corticoides les inducen a pensar que existe una relación entre la inflamación bronquial y la EII.

*Enfermedad de la pequeña vía aérea.* La evolución natural de estas lesiones puede causar daños irreversibles<sup>7</sup>. En algunos casos se producen patrones de panbronquiolitis difusa, cuadro específico que se describió originalmente en asiáticos<sup>21-23</sup>. Estas enfermedades, al igual que casi todas las respiratorias asociadas, responden a los corticoides enterales, parenterales o inhalados.

La panbronquiolitis, la bronquiolitis necrosante y la bronquiolitis granulomatosa se han descrito en algunos pocos casos. Son enfermedades de la pequeña vía aérea, que se han comprobado por biopsias en algunos casos, pero también se han descrito alteraciones funcionales compatibles con enfermedad de esta pequeña vía, sin hallazgo definitivo en la histología.

*Enfermedades del parénquima pulmonar.* En estos casos el síntoma predominante es la disnea. El cuadro más común es la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa<sup>15,24</sup>, que se suele presentar con fiebre, compromiso del estado general y en ocasiones dolor torácico. Se acompaña de opacidades radiológicas únicas o

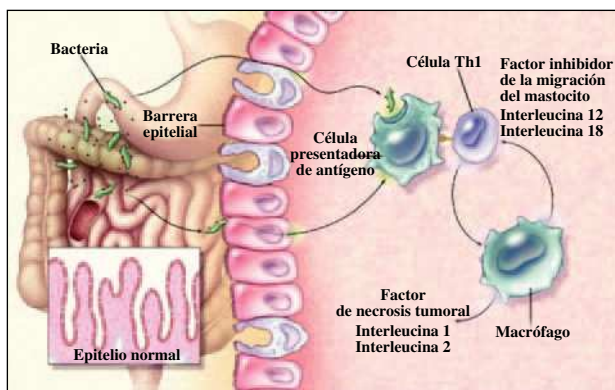


Fig. 1. Patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Th: T helper. (Adaptada de Podolsky<sup>30</sup>.)

múltiples. En algunas ocasiones está indicada la biopsia para llegar al diagnóstico.

Otras formas de enfermedades intersticiales son poco frecuentes. Se ha descrito la formación de nódulos necrobióticos estériles<sup>13</sup> y de infiltrados periféricos con eosinofilia<sup>13</sup>. Fármacos como la sulfasalacina o la mesalamina pueden ocasionar cuadros similares.

**Subclínicas.** La aparición de técnicas de mayor complejidad ha permitido el hallazgo de indicadores subclínicos de enfermedad respiratoria en pacientes aún asintomáticos:

**Espujo inducido.** Fireman et al<sup>25</sup> estudiaron el compromiso pulmonar a través del espujo inducido en 24 pacientes con EC y 9 controles sanos. Los primeros tenían diferentes grados de actividad de la enfermedad, carecían de síntomas respiratorios y las pruebas de función pulmonar eran normales. La población celular en el espujo inducido del grupo con EC mostró un porcentaje de linfocitos más elevado que en el grupo control. En cambio, no había diferencias en el recuento de eosinófilos. Dos tercios de los pacientes tenían una acumulación de células CD4<sup>+</sup> ( $7,7 \pm 2,5$  de CD4/CD8). Los resultados de este estudio fueron similares a los obtenidos por Bonniere et al<sup>26</sup>, quienes utilizaron el lavado broncoalveolar en 22 pacientes con EC, sin síntomas respiratorios, y observaron que un 54% tenía una relación anormal en las subpoblaciones CD4/CD8.

**Óxido nítrico.** El óxido nítrico es un mediador de la inflamación en varios procesos patológicos. Se encuentra elevado en el aire exhalado (NOe) de pacientes asmáticos en relación con voluntarios sanos y también en el gas colónico aspirado de pacientes con EC. Con estos antecedentes, Koek et al<sup>27</sup> realizaron un estudio en 31 pacientes con EC y 24 con CU, con el objetivo de evaluar si el NOe estaba elevado en pacientes con EII activa. Además investigaron si existía correlación entre: a) los valores de NOe y la actividad de la EII, y b) entre la espirometría y actividad de la EII en un subgrupo. Los autores encontraron que el NOe estaba elevado en la EII activa y, además, observaron una correlación negativa entre los valores espirométricos y la actividad de la enfermedad en pacientes con EC.

**Hiperreactividad bronquial.** Ceyhan et al<sup>28</sup> estudiaron a 30 pacientes con EII (19 con CU y 11 con EC) y 16 controles, en los cuales investigaron el estado atópico por pruebas cutáneas, la existencia de hiperreactividad bronquial a través de broncoprovocación con metacolina y la prevalencia de pruebas funcionales respiratorias anormales. Los resultados mostraron que los síntomas de alergia, las pruebas cutáneas positivas y las pruebas funcionales anormales fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con EII. En cambio, la hiperreactividad bronquial no fue más prevalente en un grupo que en otro.

Por su parte, Herrlinger et al<sup>29</sup> investigaron a 66 pacientes con EII (31 con CU y 35 con EC) y 30 controles, a los que efectuaron las siguientes pruebas de función pulmonar: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, capacidad vital inspiratoria, índice volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital inspiratoria y capacidad de transferencia de monóxido de carbono. A su vez evaluaron el grado de actividad de la EII. Los resultados mostraron que tanto en la CU como en la EC las pruebas de función pulmonar estaban significativamente disminuidas en relación con el grupo control. No se observaron diferencias significativas entre ambas entidades. La incapacidad era más pronunciada cuando había actividad de la EII que cuando no la había.

## Patogenia

La patogenia de la EII sólo se conoce parcialmente. Se piensa que es el resultado de la activación inadecuada y recurrente del sistema inmunitario de la mucosa, activado por la presencia de la flora luminal normal<sup>30</sup>. Como ya se ha comentado previamente, sin duda los factores genéticos contribuyen a la susceptibilidad de la EII. Sin embargo, estudios en gemelos idénticos, en los cuales sólo el 45% de los pares de *locus* genéticos eran concordantes con EC, llevaron a pensar que el desarrollo de la enfermedad dependía de otros factores. Entre ellos se menciona el tabaquismo, que parece proteger contra la CU pero aumenta el riesgo de EC<sup>31,32</sup>. También se ha considerado el papel de los antiinflamatorios no esteroideos, ya que pueden provocar brotes de la enfermedad, y también se ha especulado con el papel que puede tener la apendicectomía temprana, la cual se ha asociado a una reducción de la incidencia de la CU<sup>33,34</sup>. La flora luminal es tal vez el factor más importante en el desarrollo de la enfermedad. Estudios en modelos animales muestran que la enfermedad no se produce en animales mantenidos en medios libres de gérmenes<sup>35,36</sup>. Otros autores proponen que los antígenos presentes en la dieta también pueden contribuir. La estimulación puede ocurrir como resultado de la penetración de productos bacterianos a través de la mucosa para actuar con las células dendríticas y las poblaciones linfocitarias, lo que promovería la clásica respuesta inmunitaria. El epitelio puede así producir quimiocinas y citocinas que reclutarán y activarán a las células inmunitarias de la mucosa. De un modo u otro, se producirá la diferenciación de linfocitos T helper 1 en pacientes con EC y T

*helper 2* en pacientes con CU (fig. 1). En la EC, la acción mediada por los linfocitos T *helper 1* se caracteriza por la producción de interferón gamma e interleucina 2, mientras que la mucosa de la CU, mediada por los linfocitos T *helper 2* atípicos, produce factor transformador del crecimiento beta e interleucina 5<sup>37</sup>. La activación del proceso inflamatorio va acompañada de la producción de una amplia variedad de mediadores inespecíficos de la inflamación. Éstos pueden ser otras citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) y óxido nítrico<sup>38,39</sup>.

Hasta la fecha se ha intentado explicar la asociación de afecciones pulmonares con la EII, sin llegar a conclusiones claras. Las vías aéreas y el intestino tienen un origen común en el intestino primitivo, ambos presentan un epitelio columnar con células caliciformes y glándulas submucosas, ambos experimentan cambios inflamatorios no específicos por debajo del epitelio bronquial, y por debajo del epitelio colónico en el caso la CU<sup>40,41</sup>. Se han propuesto distintas hipótesis de mecanismos patogénicos comunes. Una hipótesis interesante postula que irritantes comunes (antígenos), tanto inhalados como ingeridos, sensibilizarían el tejido linfoide del pulmón y del intestino y desencadenarían la respuesta alérgica inflamatoria en ambos<sup>42</sup>.

## Conclusiones

La incidencia y prevalencia de la EII y, con ella, de todas sus manifestaciones extraintestinales van en aumento en los países desarrollados. Además se ha observado que las manifestaciones pulmonares de la enfermedad se comunican cada vez más en la bibliografía. Sin embargo, todavía se desconoce su magnitud real dadas las dificultades diagnósticas. No cabe duda de que se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la EII, pero sin llegar a conclusiones definitivas. Desde luego, los procesos patogénicos comunes a ambas enfermedades se presuponen, pero tampoco se conocen con certeza. La búsqueda de posibles orígenes de estas enfermedades inflamatorias pulmonares como respuesta a sustancias procedentes del tubo digestivo es una vía de investigación poco explorada, por lo que constituye un reto para los investigadores interesados en conocer los mecanismos implicados en este tipo de enfermedades pulmonares. La introducción reciente de métodos no invasivos para estudiar las respuestas inflamatorias del pulmón –tales como el estudio de aire exhalado (óxido nítrico, monóxido de carbono, marcadores de estrés oxidativo), el estudio de aire exhalado condensado (metabolitos del ácido araquidónico, citocinas, etc.) y esputo inducido (estudio citológico)– pueden permitir hacer un estudio más profundo y sin riesgos en una muestra numerosa de pacientes con EII, lo que facilitaría profundizar en los mecanismos responsables de la enfermedad respiratoria asociada a la EII.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rubin EH. The lung as a mirror of systemic disease. Springfield: Charles C. Thomas; 1956.
- Kraft SC, Earle RH, Rossler M, Estarly JR. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med.* 1976;136:454-9.
- Veloso F, Carvalho J, Magro F. Immune-related manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol.* 1996;23:29-34.
- Rankin GB, Watts HD, Melnyk CJ, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology.* 1979;77:914-20.
- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore).* 1976;55:401-12.
- Hinojosa J, Primo J, Lledó S, López A, Roig JV, Fernández J. Incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Sagunto. *Rev Esp Enf Ap Dig.* 1990;78:283-7.
- Solá La Moglia R, García-Pugués AM, Monés Xiol J, Badosa Gallart C, Badosa Gallart J, Casellas F, et al. Enfermedad inflamatoria crónica intestinal en Cataluña (Barcelona y Gerona). *Rev Esp Enf Ap Digest.* 1992;81:7-14.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001;411:603-6.
- Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:104-15.
- Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J.* 2000;15:41-8.
- Camus PH, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J.* 2000;15:5-10.
- Kelly JH, Montgomery WW, Goodman ML, Mulvaney TJ. Upper airway obstruction associated with regional enteritis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1979;88:95-9.
- Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore).* 1993;72:151-83.
- Karasalihoglu A, Kutlu K, Yilmaz T. Obstruction laringe-trachéale en cas de colitis ulcéreuse. *Rev Laryngol.* 1988;109:468-71.
- Wilcox P, Millar R, Millar G, Heath J, Nelems B, Muller N, et al. Airway involvement in ulcerative colitis. *Chest.* 1987;92:18-22.
- Cohen M, Sahn S. Bronchiectasis in systemic diseases. *Chest.* 1999;116:1063-74.
- Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJH, et al. Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax.* 1980;35:581-5.
- Butland RJA, Cole P, Citron KM, et al. Chronic bronchial suppuration and inflammatory bowel disease. *Q J Med.* 1981;50:63-75.
- Moles KW, Barghese G, Hayes JR. Pulmonary involvement in ulcerative colitis. *Br J Dis Chest.* 1988;82:79-83.
- Rickli H, Fretz C, Hoffman M, Walsler A, Knoblauch A. Severe inflammatory upper airway stenosis in ulcerative colitis. *Eur Respir J.* 1994;7:1899-902.
- Desai SJ, Gephart GN, Stoller JK. Diffuse panbronchiolitis preceding ulcerative colitis. *Chest.* 1989;94:1342-4.
- Iwata M, Sato A, Colby TV. Diffuse panbronchiolitis. En: Epler GR, editor. *Diseases of the bronchioles.* New York: Raven Press; 1994. p. 153-79.
- Schulte W, Szepka A, Bauer PC, Guzmán J, Costabel U. Diffuse panbronchiolitis. *DTSCH Med Wochenschr.* 1999;124:584-8.
- Swinburn CR, Jackson GJ, Ascroft T, Morrit GN, Corris PA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with ulcerative colitis. *Thorax.* 1988;43:735-6.
- Fireman Z, Osipov A, Kivity S, Kopelman Y, Sternberg A, Lazarov E, et al. The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:730-4.
- Bonniere P, Wallaert B, Cortot A, Marchandise X, Riou Y, Tonnel AB, et al. Latent pulmonary involvement in Crohn's disease: biological, functional, bronchoalveolar lavage and scintigraphic studies. *Gut.* 1986;27:919-25.
- Koek GH, Verleden GM, Evenepoel P, Rutgeerts P. Activity related increase of exhaled nitric oxide in Crohn's disease and ulcerative colitis: a manifestation of systemic involvement? *Respir Med.* 2002;96:530-5.
- Ceyhan BB, Karakurt S, Cevik H, Sungur M. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease. *Respiration.* 2003;70:60-6.

29. Herrlinger K, Noftz M, Dalhoff K, Ludwig D, Stange E, Fellermann K. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:377-81.
30. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002; 347:417-29.
31. Cosnes J, Beaugerie L, Carbornel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology.* 2001;120:1093-9.
32. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut.* 1988;29:352-7.
33. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2001;334:808-14.
34. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut.* 1997;40:619-22.
35. Rath HC, Schultz M, Freitag R, et al. Different subsets of enteric induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice. *Infect Immun.* 2001;69:2277-85.
36. Elson CO. Experimental models of intestinal inflammation: new insights into mechanisms of mucosal homeostasis. En: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME, Strober W, Bienenstock J, McGhee JR, editors. *Mucosal immunology.* 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1999. p. 1007-24.
37. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease: Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol.* 1996;157:1261-70.
38. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2002;122:44-54.
39. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology.* 1998;115:182-205.
40. Kirsner JB. Ulcerative colitis 1970: recent developments. *Scand J Gastroenterol.* 1970; (6 Suppl):63-91.
41. Kinnear W, Higenbottam T. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inter Med Spec.* 1983;4:104-11.
42. Kirsner JB, Shorter RG. Recent developments in "non-specific" inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1982;306:775-85.