

DIAGNÓSTICO DE IBD Y LINFOMA DE BAJO GRADO EN GATOS

M^a Luisa Palmero, DVM,
Especialista Universitario en Endoscopia y CMI (SpecEaMIS)
Acreditada Medicina Felina AVEPA
General Practitioner Certificate in Feline Practice ESVPS
Hospital Gattos (www.gattos.net)

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal crónica felina (IBD), junto con el linfoma de bajo grado (LBG), son dos de las patologías más frecuentes en gatos con síntomas crónicos digestivos. Su diagnóstico requiere de la toma de biopsias de intestino delgado, en pacientes donde los signos ecográficos apoyen la presencia de IBD o LBG y en los que se haya realizado un diagnóstico de exclusión de otras patologías que cursen con signos crónicos digestivos.

Hasta hace poco, ha sido habitual la toma de biopsias por endoscopia únicamente de estómago y duodeno, debido a que la biopsia de yeyuno e íleon no era realizada por dificultades técnicas relacionadas con el tamaño del endoscopio. Sin embargo, la toma de biopsias sólo del estómago y duodeno, puede conducir a un diagnóstico erróneo, considerando que el LBG grado asienta frecuentemente de forma única en yeyuno o en íleon.

En la actualidad, el empleo de videogastroskopios felinos adaptados específicamente al tamaño del intestino del gato, permiten el acceso endoscópico y posterior toma de biopsias, de todos los tramos de intestino delgado para un diagnóstico adecuado de IBD y LBG.

IBD y Linfoma de bajo grado en gatos

Los procesos inflamatorios crónicos del intestino delgado son muy frecuentes en gatos de mediana edad y gatos senior. Las causas pueden ser primarias o secundarias, siendo las más frecuentes parásitos intestinales, la reacción adversa al alimento, pancreatitis crónica, hipertiroidismo, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (IBD por sus siglas en inglés) y el linfoma de bajo grado alimentario (LBG).

El IBD comprende un grupo de enfermedades idiopáticas crónicas gastrointestinales que ocasionan inflamación de la mucosa. Es una causa frecuente de signos digestivos en gatos, incluyendo vómito crónico, diarrea crónica y pérdida de peso. Afecta a gatos de cualquier edad, pero es más frecuente en gatos a partir de los 6 años.

Los gatos con IBD pueden mostrar todos los signos o bien tan solo uno de ellos, dependiente de la gravedad del cuadro. El vómito frecuente de tricobezoares debe hacer sospechar de la presencia de alteración del vaciado gástrico, secundario al proceso inflamatorio intestinal posterior.

Se caracterizan por un infiltrado inflamatorio que afecta a la mucosa digestiva, caracterizado por la presencia de células plasmáticas, linfocitos y una proporción variable de eosinófilos, macrófagos y neutrófilos. En función del tipo de infiltrado, se clasifican en:

- IBD linfoplasmocitario
- IBD eosinofílico, teniendo una base probablemente alérgica con reactividad frente a alérgenos dietéticos o parasitosis intestinales
- IBD neutrofilico, donde las disbiosis son más severas.

La causa sigue sin conocerse por completo. Si se sabe que tiene similitudes con la enfermedad inmunomediada humana que afecta al digestivo, la enfermedad de Crohn. Se debe por tanto a una alteración de la tolerancia del sistema inmunológico hacia el microbioma intestinal y/o hacia alérgenos que entran en él por los alimentos, +/- alteración de la barrera intestinal.

El diagnóstico definitivo requiere de la toma de biopsia, y se habla de él más adelante al tratar del linfoma de bajo grado.

El tratamiento se basa en tres pilares: dietético, antibioterapia e inmunosupresores:

El tratamiento dietético implica la utilización de dietas hipoalérgicas (novel o hidrolizada). Si no ha y respuesta en el plazo de dos semanas, se debe comenzar con antibioterapia, siendo el metronidazol el antibiótico de elección. La dosis utilizada es de 10-15 mg/kg cada 12 horas durante dos semanas. Si hay respuesta, el antibiótico debe retirarse debido a que puede tener efectos secundarios su administración crónica.

El empleo de probióticos es de ayuda en esta patología, pero sigue en investigación la dosis y tipos de bacterias adecuados.

El empleo de **transplantes fecales** está en investigación. Estamos realizando un estudio prospectivo en nuestro hospital (www.gattos.net) sobre su utilización, indicando resultados preliminares una eficacia de un 50%.

En los gatos con infiltrados moderados a severos, la administración de **prednisolona** es necesaria, comenzándose con dosis de 1-2 mg/kg al día. A las dos o 4 semanas de su administración se debe realizar una valoración ecográfica y de signos clínicos y considerar reducción de dosificación. Dosis bajas de tan solo 0.5 mg/kg al día o cada 48 horas pueden conseguirse en algunos gatos, pero no es frecuente.

El linfoma alimentario es el linfoma más frecuente en el gato tras la disminución de la prevalencia del virus de la leucemia felina, siendo previamente el linfoma mediastínico el más frecuente. Se caracteriza por la infiltración intestinal de linfocitos, con o sin afectación de linfonodos mesentéricos y se clasifican, según el NCIWF (National Cancer Institute Working Formulation) en:

- Linfoma de alto grado de malignidad o linfoma linfoblástico de células grandes, siendo el más agresivo y potencialmente con capacidad metastásica. Puede afectar a gatos de cualquier edad.
- Linfoma de grado intermedio.
- **Linfoma de bajo grado de malignidad (LBG) o linfoma linfocítico de células pequeñas.** Es un tumor de células T, con origen en la base de las vellosidades intestinales y que afecta generalmente a gatos mayores.

Actualmente el LBG representa el 10-13% de todos los linfomas felinos, con una media de supervivencia de más de 29 meses y una buena calidad de vida, en los gatos tratados por vía oral con prednisolona y clorambucilo.

Existen varios protocolos quimioterápicos para el tratamiento del LBG. El protocolo que presenta mayor porcentaje de remisión y tiempo libre de enfermedad consiste en prednisolona (2 mg/kg oral/24 horas durante una semana y 1 mg/kg oral /24 horas a 1 mg/kg/48 horas las restantes) y clorambucilo (20 mg/m², oral cada 2 semanas) ofreciendo un 96% de remisión clínica con una duración de 25.8 meses (Stein TJ, 2010). Los efectos secundarios digestivos son leves y esporádicamente puede aparecer mielosupresión con neutropenia que se resuelve al retrasar el tratamiento (Lingard et al 2009, Stein et al 2010).

En un reciente estudio (Pope et al, 2015) el cese de la quimioterapia al año, habiendo conseguido remisión completa (ausencia de signos clínicos, normalización de imagen y desaparición de linfadenomegalias) y la reintroducción de prednisolona y clorambucilo de nuevo, como quimioterapia de rescate, resultó tan eficaz como la administración continua del tratamiento. La supervivencia de los gatos tratados con este protocolo fueron iguales o

superiores a los estudios previos, con una medida de supervivencia de 1317 días.

Diagnóstico de IBD y LBG

Los signos clínicos del LBG son iguales a los presentes en enfermedad gastrointestinal primaria o secundaria, como son pérdida de peso, vómito y/o diarrea crónica, por lo que su diagnóstico, al igual que el de IBD, requiere de la exclusión de otras patologías que originen signos crónicos digestivos. (Figura 1).

- Análisis coprológico seriado y PCR para diagnóstico de cryptosporidiosis y Tritrichomoniasis.
- ELISA de FeLV e FIV
- Hematología y Bioquímica completa
- Urianálisis
- T4 Total en gatos con sintomatología compatible
- fPLI (Pancreatic Lipase Immunoreactivity) por ser complicación de cuadros de IBD, linfoma y/o colangitis.
- Ensayo terapéutico para descartar reacción adversa al alimento
- Ecografía abdominal. valorando el grosor de la pared, la estructura normal en capas (luz, mucosa submucosa, muscular y serosa), la motilidad y el contenido luminal y el ratio muscular/submucosas

Figura 1. Pruebas diagnósticas previas a la realización de biopsias para el diagnóstico de IBD y LBG

Tanto el IBD como en el LBG producen alteraciones ecográficas similares, al caracterizarse ambos por engrosamiento difuso de la pared intestinal con preservación de la estratificación normal en capas y por tener una distribución difusa o multifocal, afectando a uno o varios segmentos del intestino delgado. Sin embargo, un nuevo estudio ha demostrado que el hecho de encontrar un grosor intestinal normal, junto a ganglios linfáticos normales no descarta la presencia de LBG o IBD, siendo en estos casos el ratio de muscular sobre submucosa >1 en duodeno, yeyuno e ileon un buen biomarcador para su diagnóstico (Montoya, B et al, 2017). Además, un ratio muscular sobre submucosa > 1 resultó más frecuente en pacientes con LBG (Daniaux, L.A, 2014)

Por tanto, se debe proceder a la toma de biopsias de intestino delgado en pacientes donde los signos ecográficos apoyen la presencia de IBD o LBG y en los que se haya realizado un diagnóstico de exclusión de otras patologías que cursen con signos crónicos digestivos.

¿Puede un mismo gato tener IBD en un tramo intestinal y LBG en otro?

Se ha propuesto el IBD como un factor de riesgo en el desarrollo de LBG (Louwerens, M, 2005). En humana, en individuos predispuestos genéticamente, el linfoma de bajo grado de células T puede formarse mediante transformación clonal de células intestinales tras una estimulación crónica antigénica, siendo esta la complicación más frecuente en celíacos. En gatos, varias evidencias apoyan que un proceso inflamatorio crónico es un factor de riesgo para el desarrollo de LBG.

En un reciente estudio (Palmero, M. 2017) un 54% de los gatos tuvo un diagnóstico de IBD y un 46% de LBG si bien se obtuvieron diferentes diagnósticos dependiendo del tramo intestinal biopsiado: de los gatos con LBG, un 38% no lo tenían en el duodeno, por lo que, si sólo se hubiera realizado una gastroduodenoscopia no se habrían diagnosticado adecuadamente.

Además, un 9.5% tuvieron LBG sólo en yeyuno y un 19% sólo en íleon. Como dato muy relevante, el 100% de los gatos con LBG focal, tuvieron IBD de moderado a severo en el resto de segmentos intestinales, lo que apoya que el IBD sea un factor de riesgo para el desarrollo de LBG.

Este estudio puso en evidencia que hay pobre correlación entre las muestras de duodeno, yeyuno e íleon, siendo necesaria la biopsia endoscópica de todos los tramos de intestino delgado, para obtener un diagnóstico preciso de LBG.

¿Hasta qué tramo intestinal se puede llegar con los endoscopios felinos?

Generalmente sólo se realizaba una gastroduodenoscopia en gatos con sospecha de enfermedad inflamatoria crónica intestinal o linfoma de bajo grado, debido al aumento de tiempo del procedimiento y la dificultad técnica de acceso al yeyuno e íleon, debido a la utilización de endoscopios de tamaño no adecuado para la especie felina.

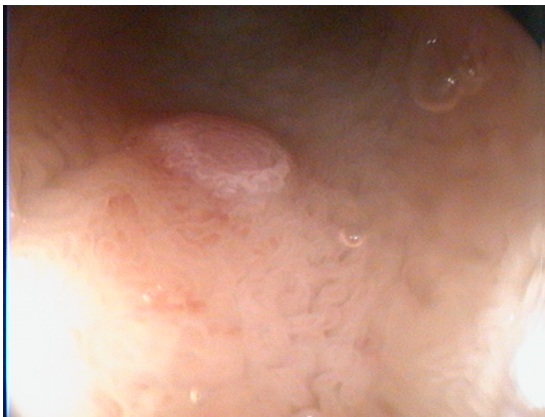
La biopsia de íleon se comenzó a considerar de utilidad (Evans, S. 2006), al ofrecer información que no ofrecía el duodeno, si bien la dificultad de esta recomendación residía en la complejidad del acceso al íleon a través de la válvula ileocecal debido a su situación y su pequeño tamaño, lo que obligaba a tomar biopsias a ciegas, mediante el paso de una pinza de biopsia a través de la válvula ileocecal, con la frecuente obtención de muestras no representativas.

De igual modo, la biopsia de yeyuno no se realizaba de forma rutinaria por la imposibilidad de avance del tubo endoscópico por este tramo intestinal, al no emplearse endoscopios con un tamaño adecuado para la especie felina.

Sin embargo, con el empleo de videogastros copios felinos, se accede al yeyuno para su exploración y toma de biopsias de forma sencilla (FIGURA). Además, tras avanzar el endoscopio a través de la válvula ileocecal e inspección directa del ileon, se realiza la toma de biopsias de este tramo de forma rutinaria.

El hecho de que sean equipos relativamente nuevos, ha provocado que haya pocas referencias y estudios sobre yeyunos copia e ileos copia en gatos al emplearse previamente equipos de mayor tamaño.

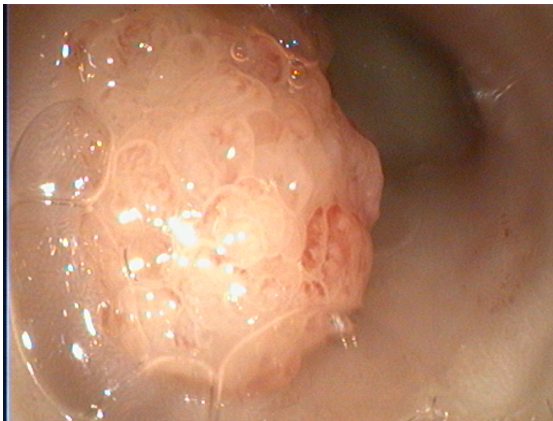
Duodeno:



Detalle de Papila Duodenal



Mucosa en enteritis linfoplasmocitaria



Presencia de polipo inflamatorio secundario a enteritis linfoplasmocitaria

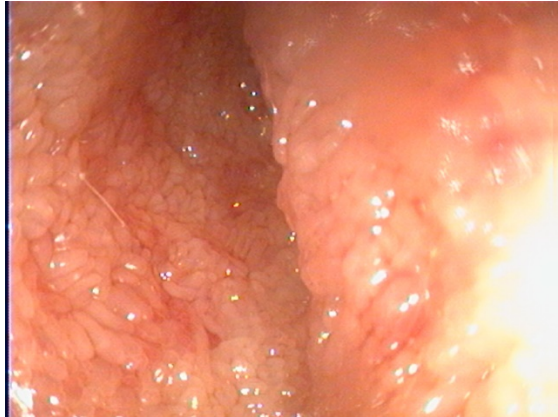


Linfoma de bajo grado

Yeyuno:

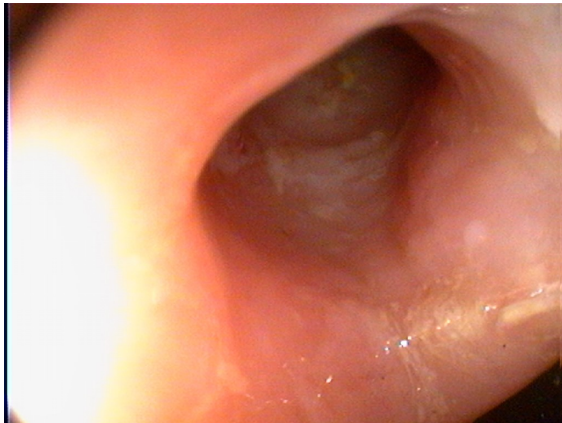


Enteritis eosinofílica



Alteración mucosa en LBG

Ileon:



Válvula ileocecal abierta tras
Exploración endoscópica



Mucosa en LBG



Toma de biopsias en Ileon



¿Son útiles las biopsias endoscópicas para el diagnóstico de IBD y LBG?

En estudios realizados hace años (Evans, S et al 2006), se cuestionó la utilidad diagnóstica de la biopsia endoscópica para el linfoma de bajo grado, al comparar biopsias endoscópicas de 22 gatos con IBD o linfoma alimentario con biopsias por laparatomía o laparoscopia del mismo paciente. Pero en este estudio no se accedió al duodeno endoscópicamente en todos los pacientes y se tomó un número inadecuado de biopsias, ya que fue publicado antes de las actuales guías WASAVA para la toma de biopsias por endoscopia, por lo que la calidad de las muestras no estaba descrita y un pobre número de muestras o de baja calidad pudieron contribuir a los resultados del estudio.

En cambio, en un estudio posterior (Willar M et al, 2008), se evidenció que la calidad de las biopsias de duodeno era equivalente entre perros y gatos a pesar de que en gatos se empleaban pinzas de biopsia de menor tamaño. Esto se debe a que la mucosa duodenal felina es más fina, por lo que puede ser biopsiada incluso hasta la muscular de la mucosa, aun utilizando pinzas de biopsia de menor tamaño.

La utilidad de la biopsia endoscópica se apoya además en un estudio reciente (DaniauX LA, 2014), donde ningún gato del grupo de IBD tuvo infiltrado en capas más profundas que en la capa mucosa y los gatos con LBG tuvieron un infiltrado en la mucosa, lámina propia y en la muscular de la mucosa (transmural leve) o hasta submucosa (transmural profunda), pero ningún gato con IBD o LBG tuvo infiltrado linfocítico en la capa muscular propia.

Por tanto, las biopsias marginales obtenidas en intestino delgado del gato mediante biopsia endoscópica, al alcanzar la lámina propia de la mucosa, y las biopsias adecuadas, al alcanzar la muscular de la mucosa, son de utilidad para el diagnóstico de linfoma de bajo grado, no siendo necesario biopsia de grosor completo para alcanzar la muscular propia ya que en esta capa no asienta el linfoma de bajo grado.

¿Cuántas biopsias se han de tomar de cada tramo intestinal?

Previamente se consideraba que se debía tomar un número elevado de muestras dada la dificultad del procedimiento en estructuras tubulares de pequeño tamaño, como son el duodeno y el íleon en gatos. Pero según un estudio (Willar M. et al, 2008) un número de 6 muestras marginales o adecuadas de estómago o duodeno en gatos, son suficientes para el diagnóstico de infiltración celular, lo que permite reducir el tiempo anestésico significativamente, mientras que en el caso de las biopsias tomadas en perro, son necesarias aproximadamente entre 6-7 adecuadas o 10-15 marginales.

¿Cuándo es necesario que se apoye el estudio anatomopatológico de inmunohistoquímica o pruebas de clonalidad?

Independientemente de que se tomen biopsias endoscópicas o biopsias de grosor completo quirúrgicas, la dificultad para los patólogos estriba en la diferenciación entre IBD y LBG. Mediante inmunofenotipado se comprobó que algunos gatos diagnosticados previamente con LBG tras realizar biopsias quirúrgicas, tenían realmente un infiltrado constituido por linfocitos T y B pequeños y células plasmáticas, por lo que fueron diagnosticados correctamente como pacientes con IBD y no con LBG (Waly NE, 2005). En otro estudio, el uso de inmunofenotipado y análisis de clonalidad de los infiltrados linfoides mediante PCR obtuvo que en 10/19 casos diagnosticados como inflamación fueran reclasificados como linfoma de célula T, mientras que en tres casos de linfoma de células T se reclasificaron como IBD (Kiupel M, 2011).

Por tanto, tanto en biopsias endoscópicas como en biopsias de grosor completo quirúrgicas, técnicas como el inmunofenotipado o inmunohistoquímica con marcadores CD3e, CD79, CD20, Ki67 y el PCR para determinar la clonalidad de linfocitos T y B, son de gran ayuda para diferenciar IBD de LBG. Ambas técnicas pueden realizarse sobre muestras montadas en parafina y es el anatomopatólogo quien decidirá si deben o no emplearse.

Conclusión

En la actualidad, el empleo de videogastros copios felinos, adaptados específicamente al tamaño del intestino del gato, permiten el acceso endoscópico y posterior toma de biopsias, de todos los tramos de intestino delgado para el adecuado diagnóstico de IBD o LBG.

Las biopsias endoscópicas marginales, al alcanzar la lámina propia de la mucosa, y las biopsias adecuadas, al alcanzar la muscular de la mucosa, son de utilidad para el diagnóstico de linfoma de bajo grado.

Bibliografía

Burkitt JM, Drobatz KJ, Saunders HM and Washabau RJ. Signalment, history, and outcome of cats with gastrointestinal tract intussusception: 20 cases (1986–2000). *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234: 771–776

Chichkowski M, Hale LP. Bacterial-mucosal interactions in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G1139–G1149.

Daniaux, L. A., Laurensen, M. P., Marks, S. L., et al. Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 16, 89-98. (2014)

Evans S, Bonczynski J, Broussard J, et al. Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:1447–1450

Forman, M. A., Marks, S. L. & De Cock, H. E., et al. Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 807-815 (2004)

Guilford WG. Idiopathic inflammatory bowel disease. *Strombeck's small animal gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 451e86.

Kiupel M, Smedley RC, Pfent C, et al. Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. *Vet Pathol* 2011;48:212–222.

Jergens AE. *Practical Tips for Maximizing Endoscopic Biopsy of the GI Tract*. Western Veterinary Conference 2003

Jouet P, Sarna SK, Singaram C, et al. Immunocytes and abnormal gastrointestinal motor activity during ileitis in dogs. *Am J Physiol* 1995;269:G913–G924.

Kleinschmidt S, Harder J, Nolte I et al. Chronic inflammatory and non-inflammatory diseases of the gastrointestinal tract in cats: diagnostic advantages of full-thickness intestinal and extraintestinal biopsies *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2010) 12, 97e103 doi:10.1016/j.jfms.2009.07.004

Lingard A, Beatty, J, Moore A, Crowley AM, et al. Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. J Vet Intern Med* 2005; 19: 329-35.

Louwerens M, London CA, Pedersen NC and Lyons LA. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 329-335.

Moore PF, Woo JC, Vernau W, Kosten S and Graham PS. Characterization of feline T cell receptor gamma (TCRG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. *Vet Immunol Immunopathol* 2005; 106: 167-178.

Montoya, B, Palmero, M, Carballes, V, Dessal, F, y Monje, C. Hallazgos ecográficos en gatos con enfermedad intestinal inflamatoria y linfoma digestivo de bajo grado. *Congreso IMPROVE gastroenterología. Madrid, 2018*

Palmero, M, Carballes, V, Dessal, F, Montoya, B y Monje, C. Biopsia endoscópica de duodeno, yeyuno e íleon en 46 gatos para el diagnóstico de IBD y Linfoma de bajo grado. *Journal Medicina Interna. Revista Española de Medicina Interna de pequeños Animales. Vol 1, 2018*

Smedley RC, Pfent C, Xie Y, Xue Y, Wise AG, et al. Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline intestinal biopsy specimens. *Vet Pathol* 2011; 48: 212-222.

Scott KD D.L. Zoran; J. Mansell; B. Norby; M.D. Willard. Texas Consistency of Endoscopic Biopsies Obtained From Duodenum and Ileum for Feline Small Cell Lymphoma (SC-LSA) and Inflammatory Bowel Disease (IBD) *ACVIM 2011*

Scott, K.D. Zoran, D.L., Mansell, J Norby, B and Willard M.D.. Utility of Endoscopic Biopsies of the Duodenum and Ileum for Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease and Small Cell Lymphoma in Cats, *J Vet Intern Med* 2011; 25:1253-1257

Twedt D. *Endoscopy in the Cat* Western Veterinary Conference 2010

Valli VE, Jacobs RM, Norris A, Couto CG, Morrison WB, et al. The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. *J Vet Diagn Invest* 2000; 12: 295-306.

Waly NE, Stokes CR, Gruffydd-Jones TJ, et al. Immune cell populations in the duodenal mucosa of cats with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2004; 18:816-825.

Waly NE, Gruffydd-Jones TJ, Stokes CR and Day MJ. Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *J Comp Pathol* 2005; 133: 253–260.

Washabau RJ, Day MJ, Willard MD, Hall EJ, Jergens AE, et al. Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 10–26

Washabau RJ, *Endoscopic, Biopsy, and Histopathologic Guidelines in the Diagnosis of Gastrointestinal Inflammation*. ACVIM 2011

Willard MD, Lovering SL, Cohen ND, Weeks BR. Quality of tissue specimens obtained endoscopically from the duodenum of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:474–9.

Willard MD, Mansell J, Fosgate GT, et al. Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2008; 22:1084–1089.

Zwingenberger AL, Marks SL, Baker TW and Moore PF. Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 289–292.