

Artículo de investigación

Inmunohistoquímica para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal y el linfoma digestivo en 15 gatos

Immunohistochemistry for the diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary lymphoma in 15 cats

María Cecilia Ricart*, Silvia Martha Feijó¹¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias, Cátedra de Clínica Médica de Pequeños Animales, Av. Chorroarín 280, CABA, Argentina.

*e-mail: cricart@fvvet.uba.ar

(Recibido: 31 de mayo 2023; aceptado 12 de septiembre 2023)

RESUMEN

Las enteropatías crónicas en los gatos incluyen a la enfermedad inflamatoria intestinal y al linfoma digestivo. El objetivo del estudio fue determinar la utilidad diagnóstica de la técnica inmunohistoquímica en muestras de biopsia por endoscopia o por laparotomía exploratoria en gatos con enteropatía crónica para diferenciar el linfoma digestivo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Se realizó un estudio retrospectivo en cinco gatos y prospectivo en diez. Se les realizó dieta de exclusión, desparasitación, análisis de sangre, orina, ecografía abdominal, toma de muestra de biopsia por endoscopia digestiva alta o toma de muestra por laparotomía exploratoria. Luego, se realizó histopatología (se los clasificó en enfermedad inflamatoria intestinal, posible linfoma o linfoma digestivo) e inmunohistoquímica (se los reclasificó en enfermedad inflamatoria intestinal o linfoma digestivo). Dos gatos del grupo endoscopia fueron clasificados como posible linfoma, luego reclasificados por inmunohistoquímica en enfermedad inflamatoria intestinal y linfoma digestivo. En el grupo laparotomía exploratoria un caso fue clasificado como enfermedad inflamatoria intestinal y los tres casos clasificados como posible linfoma, se reclasificaron como linfoma digestivo. A partir de la inmunohistoquímica ningún caso clasificado como linfoma digestivo fue reclasificado como enfermedad inflamatoria intestinal; sin embargo, sí ocurrió lo opuesto o se reclasificó a partir de posible linfoma. En este trabajo se logró diagnosticar gatos con enfermedad inflamatoria intestinal y linfoma digestivo a través de dos técnicas de biopsia para luego realizar la histopatología e inmunohistoquímica. Perseguir el diagnóstico certero en estas enfermedades permite adecuar el tratamiento.

Palabras clave: felino, enteropatía crónica, diagnóstico

INTRODUCCIÓN

Las enteropatías crónicas en los gatos incluyen a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y al linfoma digestivo (LD). Estas últimas son enfermedades frecuentes en el felino doméstico que presentan signos

ABSTRACT

Chronic enteropathies in cats include inflammatory bowel disease and alimentary lymphoma. The objective of the study was to determine the diagnostic utility of the immunohistochemical technique in endoscopic or exploratory laparotomy biopsy samples from cats with chronic enteropathy to differentiate alimentary lymphoma from inflammatory bowel disease. A retrospective study was carried out in five cats and a prospective study in ten cats. They underwent an exclusion diet, deworming, blood and urine tests, abdominal ultrasound, biopsy sampling by upper digestive endoscopy or by exploratory laparotomy. Histopathology (they were classified as inflammatory bowel disease, possible lymphoma or alimentary lymphoma) and immunohistochemical technique (they were reclassified as inflammatory bowel disease or alimentary lymphoma) was performed. Two cats from the upper digestive endoscopy group were classified as possible lymphoma, and reclassified by the immunohistochemical technique as inflammatory bowel disease and alimentary lymphoma. In the laparotomy exploratory group, one case classified as inflammatory bowel disease and the three cases classified as possible lymphoma were reclassified as alimentary lymphoma. From the immunohistochemical study, no case classified as alimentary lymphoma was reclassified as inflammatory bowel disease; however, the opposite occurred, or it was reclassified from possible lymphoma. In this work, it was possible to diagnose cats with inflammatory bowel disease and alimentary lymphoma using two biopsy techniques to perform histopathology and immunohistochemical technique. Pursuing the accurate diagnosis is needed to adapt correct treatment.

Keywords: feline, chronic enteropathy, diagnosis

clínicos similares: diarrea, vómitos, pérdida de apetito o apetito selectivo y pérdida de peso, suelen ser los más frecuentes. Diferenciar la EII del LD es un desafío tanto para los veterinarios clínicos como para los patólogos. Ambas patologías se diagnostican en gatos de mediana a avanzada edad, aproximadamente a partir de los ocho

años sin que dependa de la raza o el sexo del animal^{1,2}. Otras enfermedades que presentan los mismos signos clínicos son la hipersensibilidad al alimento, las parasitosis intestinales (ambas con componente eosinofílico), enfermedades endócrinas como el hipertiroidismo, renales o hepáticas³. En los gatos la diferenciación clínica y ecográfica de la EII y el LD son limitadas; para el pronóstico y la terapéutica es indispensable el correcto diagnóstico y, por lo general, se apoya en la histopatología. En algunos casos la histopatología es confusa y no se logra descartar el LD de células pequeñas, por lo que es necesario acudir a técnicas de inmunohistoquímica⁴. Se considera que la EII no puede ser diagnosticada por los hallazgos histológicos únicamente^{5,6}. Su etiopatogénesis es aún desconocida; aunque se considera que estos animales presentan una alteración en el equilibrio entre el sistema inmune, el ambiente y el microbioma en un animal genéticamente susceptible⁷.

El LD de células pequeñas y la EII tienen presentaciones clínicas similares. Se estima que hay varios factores predisponentes que componen la etiología de estas enfermedades, se incluye a los factores genéticos, alteraciones moleculares, factores de la dieta⁸⁻¹⁰ e inflamación crónica que podrían contribuir a desarrollar ambas enfermedades¹¹. Incluso algunos autores sugieren que la inflamación crónica de la EII puede derivar en el linfoma⁸. Se ha sugerido que los gatos con Virus de la Leucemia Felina (ViLef) o Virus de la Inmunodeficiencia felina (VIF) tienen mayor riesgo de desarrollar LD. El mecanismo por el cual el ViLef produce la transformación neoplásica es aún desconocido, podría deberse a inserción del genoma, por una modulación del oncogen o la supresión de la expresión genética tumoral⁴.

El diagnóstico de las enteropatías crónicas comienza descartando otras patologías que podrían causar signos similares, inicialmente causas sistémicas como el hipertiroidismo o enfermedad renal crónica. Por lo tanto, se debe respetar el algoritmo diagnóstico, ya que se ha demostrado que la histopatología por sí sola no diferencia a la enteropatía respondedora a los alimentos o a los antibióticos o a las drogas inmunosupresoras⁸. La evidencia del infiltrado inflamatorio de la mucosa digestiva en la histopatología, la imposibilidad de adjudicar a otras causas esa inflamación y la favorable respuesta clínica a terapias antiinflamatorias o agentes inmunosupresores serán concluyentes de la presencia de EII¹². En la actualidad se considera que la inflamación idiopática se desarrolla en aquellos pacientes con predisposición genética y que se desencadena por interacciones entre el alimento, el ambiente y la microbiota intestinal. Entonces los signos clínicos resultantes son consecuencia de una respuesta inflamatoria descontrolada¹³. En los gatos, también puede ocurrir la comorbilidad de la enteritis crónica, con pancreatitis y colangitis; condición conocida como "triaditis". Desde el punto de vista clínico la "triaditis" es indistinguible de la enteritis crónica única por lo que se deben tomar muestras de biopsia de los órganos mencionados¹⁴.

Por un lado, el LD puede ser de células B, el cual posee una morfología celular característica; en cambio el linfoma de células T (que es el más frecuente) y la EII se caracterizan por infiltrados de pequeños linfocitos que no se diferencian únicamente por histología¹⁵. Los linfocitos T son células primarias de la mucosa asociada a tejido linfoide (MALT) y en ambas enfermedades existe una expansión de los mismos, en el 2001 el grupo de Waly describió la distribución de los linfocitos en mucosa intestinal en gatos sanos¹⁶. A diferencia de la EII, las células neoplásicas T frecuentemente infiltran hacia la submucosa, túnica

muscular y la serosa; destruyendo la arquitectura normal. El método mínimamente invasivo para la biopsia del tejido digestivo es la endoscopia, pero sólo toma muestras hasta mucosa/submucosa desafiando el diagnóstico diferencial. Aún más se complica el diagnóstico ya que el yeyuno, el íleon y la válvula íleo-cólica suelen ser asiento del linfoma y son los sectores más complicados de tomar muestra de biopsia por endoscopia o, en el caso del yeyuno, no puede tomarse. A pesar de estas dificultades, se debe tener en cuenta que la toma de muestras de biopsia por endoscopia es menos invasiva para el animal que las muestras de espesor completo por laparotomía exploratoria¹⁷; también se debe tener en cuenta el estado clínico general del gato al momento de decidir la técnica para la biopsia y la oportunidad del diagnóstico definitivo para el tratamiento adecuado.

El objetivo del estudio fue determinar la utilidad diagnóstica de la técnica inmunohistoquímica en muestras de biopsia por endoscopia o por laparotomía exploratoria en gatos con enteropatías crónicas para diferenciar el LD de la EII.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Se realizó un estudio retrospectivo en cinco gatos y prospectivo en diez; todos los gatos cumplían los criterios de inclusión que se detallan a continuación. Los gatos habían sido derivados por los médicos clínicos para su diagnóstico al Servicio de Gastroenterología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires, siendo animales de la zona de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Los quince gatos considerados para el estudio presentaban signos clínicos digestivos de más de 3 semanas de evolución. Todos fueron desparasitados con febendazol 50mg/kg por 3 días PO, repitiendo a los 15 y 30 días la misma posología. Todos los gatos incluidos habían recibido al menos dos tipos de dietas específicas (proteína novel o hidrolizada) para el manejo de la enteropatía crónica, con resultados terapéuticos inconclusos.

Se realizaron análisis de sangre (hemograma, uremia, creatinemia, proteinemia total, albuminemia, glucemia, ALT, AST, FAS, análisis de orina completo, dosaje de T4 total y búsqueda de hemopatógenos en frotis de sangre como *Mycoplasma* spp). A cada animal se le tomaron dos tubos de muestras de sangre de la vena safena interna: 1) de plástico con anticoagulante EDTA y 2) de vidrio. Todas las determinaciones se realizaron dentro de la hora de extraída la muestra.

Se realizó búsqueda de hemopatógenos por observación directa de una muestra de frotis de sangre capilar (punción del pabellón auricular), se colocó una gota de sangre en un portaobjeto limpio y seco, se realizó el extendido fino sobre el mismo, se secó al aire y se conservó a temperatura ambiente hasta su observación directa con tinción Giemsa.

Para el hemograma se utilizó la muestra sanguínea del tubo con EDTA, se realizó el frotis sanguíneo, recuento manual con coloración de Giemsa (metanol 1 min, lavado con agua destilada, Giemsa 1/20 durante 15 min) y microhematocrito por centrifugación a 3200 rpm durante 10 min.

Con la muestra del tubo de vidrio se realizaron los otros exámenes bioquímicos. Se centrifugó la muestra a 3200 rpm durante 10 min, separando luego el suero para las diferentes determinaciones. Se realizó la medición de proteinemia total con refractómetro manual (valores normales 5.5 – 7.6 g/dl); de albuminemia por método colorimétrico de punto final (Laboratorio Wiener Lab®,

valores normales 2.5-3.5 g/dl), de uremia por método cinético de 5 puntos (BioSystems®, valores normales 15-45 mg/dl), de creatinemia por método cinético de dos puntos (BioSystems®, valores normales < 2.1 mg/dl). El dosaje de actividad enzimática de ALT se realizó por método cinético de 5 puntos (BioSystems®, valores normales < 80 U/l), de actividad enzimática de la AST por método cinético de 5 puntos (BioSystems®, valores normales < 80 U/l) y de actividad enzimática de la FAS por método cinético de 5 puntos (BioSystems®, valores normales gato < 100 U/l). Las determinaciones se efectuaron de acuerdo al manual de instrucciones de cada kit comercial.

A todos los animales se les realizó una ecografía abdominal con descripción detallada del tracto gastrointestinal y linfonódulos abdominales utilizando un ecógrafo modelo Chison Q6Vet con transductor lineal de 9MHz. Todos los animales realizaron un ayuno de 12 h de comida y se les administró vía oral 10 ml de vaselina líquida por cada 10 kg de peso cada 8 h, previo al estudio, se los colocó decúbito lateral derecho y luego izquierdo sin sedación, se embebió el abdomen en alcohol y se utilizó alcohol en gel para el transductor. La ecografía abdominal se utilizó para descartar otras anormalidades en cada paciente y del tracto gastrointestinal se analizó: espesor de la pared, la estratificación de la pared, la ecogenicidad de las capas, linfadenopatía mesentérica y la presencia o ausencia de líquido libre en cavidad abdominal, es decir, ascitis¹⁸.

En todos los casos, los estudios complementarios descartaron otras patologías sistémicas que pudieran explicar los signos clínicos digestivos. Para cumplir los criterios de inclusión, únicamente ingresaron al estudio gatos con análisis de orina completo normal, eutiroides y con hemopatógenos negativos. Ningún animal presentaba una lesión focal evidenciada por ecografía al momento de la toma de decisión para su diagnóstico por endoscopia o por laparotomía exploratoria. Aquellos animales que presentaron lesiones submucosas/transmurales evidentes o un aumento de espesor a expensas de la muscular de la mucosa que indicaran que la muestra de biopsia debía ser tomada por laparotomía exploratoria para su diagnóstico, fueron excluidos. Se les realizó un control cardiológico y radiografías látero-lateral y ventro-dorsal de tórax como estudios preanestésicos.

Toma de muestra de biopsia y procesamiento

A aquellos gatos con ecografía del tracto gastrointestinal normal o alteraciones accesibles por endoscopia digestiva alta, se les tomó muestra de biopsia por ese método. Si por ecografía se hallaba alteración de asas intestinales diferentes al duodeno, se les realizó laparotomía exploratoria para la toma de muestra de biopsia.

A tres de los gatos con los que se contaba el registro completo y a cinco de los gatos incluidos en el estudio prospectivo, se les realizó una endoscopia digestiva alta (Grupo VEDA), es decir, esofagogastroduodenoscopia con toma de muestra de biopsia según estandarización de WSAVA⁹ de cuerpo gástrico, antro pilórico y duodeno con su respectiva remisión en formol al 10 % para histopatología con tinción de hematoxilina/eosina. A dos de los gatos con registro de la historia clínica y a cinco de los gatos incluidos en forma prospectiva (Grupo Laparo), se les realizó una laparotomía exploratoria mediana con toma de muestra de biopsia de espesor completo del intestino delgado y su remisión en el mismo fijador para histopatología, se utilizó la misma tinción.

Histopatología

En todos los casos el informe arrojaba una descripción

histopatológica de las muestras enviadas, en algunos con diagnóstico histopatológico de EII o LD y en otros sin definición. En base a esa descripción se los reclasificó en "EII" (Enfermedad Inflamatoria Intestinal), "PosLD" (Posible Linfoma Digestivo) o "LD" (Linfoma digestivo). La reclasificación fue realizada por el veterinario clínico a cargo del caso (SF) considerando las siguientes características: (1) "EII" el patólogo describía infiltrado linfoplasmocitario con mayor o menor daño de estructura; (2) "PosLD" aquellos animales que presentarían un infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos diseminados o en sectores focalizados y (3) "LD" el patólogo describiera infiltrado linfocítico severo o con descripción de elevado número de mitosis, atipias o células linfocíticas grandes o concluyera LD en su informe.

Inmunohistoquímica

Los 15 tacos con la inclusión en parafina del duodeno se recuperaron para realizar la determinación inmunohistoquímica. Las secciones de parafina se rehidrataron y se neutralizaron las peroxidasas endógenas con peróxido de hidrógeno al 3 % durante 5 min, luego se lavó durante 5 min con agua destilada. Para la recuperación antigénica, el portaobjetos se incubó con EDTA (pH 8.0) durante 20 min. Los portaobjetos se incubaron durante 10 min con un agente bloqueador de proteínas (Protein-blocking agent, Dako, Carpintería, CA, USA). Los portaobjetos fueron incubados *overnight* en una cámara húmeda con los Ac primarios: anti-humano CD3+ monoclonal de rata (mAc) (Monoclonal rat anti-human CD3+ clone MCA1477, Serotec abD, Biorad Laboratories, Hercules, CA, USA) en una dilución 1:50. La inmunoreacción con streptavidina-inmunoperoxidasa (Streptavidin-immunoperoxidasa, Black & Decker, Towson, MD, USA) se visualizó con sustrato 3,3'-diaminobenzidina (sustrato 3,3'-diaminobenzidine, Vector, Burlingame, UK). Se realizó una tinción negativa con hematoxilina de Mayer. Para los controles inmunohistoquímicos negativos se omitieron los anticuerpos primarios. Para los controles positivos de células CD3+ se utilizaron secciones de bazo y tonsilas de gato.

El procesamiento de las técnicas de inmunohistoquímica se realizó con protocolos automatizados y estandarizados en plataforma Ventana y en forma manual, según recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos. Las muestras se procesaron en un laboratorio con controles de calidad con NordiQC® para los principales biomarcadores. Se realizó la determinación de CD3+ para linfocito T y CD20+ para linfocito B.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias, CICUAL, con el número de protocolo 2019/14.

RESULTADOS

Se trabajó con un total de quince gatos (n=15), ocho ingresaron al grupo de muestra de biopsia por endoscopia (Grupo VEDA); y siete conformaron el grupo de muestra de biopsia por laparotomía exploratoria (Grupo Laparo).

Un sólo gato era de raza Bengalí y catorce eran común europeos. Diez animales eran machos.

El estudio hematológico no arrojó alteraciones en ningún caso. En la bioquímica sanguínea un gato del Grupo VEDA presentó como única alteración elevación de la enzima ALT (196 U/l) y en el Grupo Laparo tres gatos presentaron hiperproteinemia a expensas de hiperglobulinemia y un

gato presentó aumento de ALT (465 U/l) y AST (161 U/l).

Los signos clínicos que presentaron los animales fueron únicamente vómitos (4/15; 26.66 %), una combinación de vómitos y diarrea (4/15; 26.66 %), una combinación de vómitos y pérdida de peso (3/15; 20 %) o únicamente diarrea (4/15; 26.66 %).

La Tabla 1 muestra los resultados de la clasificación en base a la descripción histopatológica en EII, PosLinf y LD y la técnica utilizada para la muestra de biopsia; y la Tabla 2 muestra la cantidad de gatos reclasificados según la descripción de la inmunohistoquímica y la técnica utilizada para la muestra de biopsia.

Tabla 1: Cantidad de gatos clasificados según la descripción histopatológica y la técnica utilizada para la muestra de biopsia

Variable	EII	PosLinf	LD
Endoscopia (n)	4	2	2
Lap. Expl. (n)	1	3	3
Total (n)	5	5	5

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PosLinf: posible linfoma; LD: linfoma digestivo; Lap. Expl: laparotomía exploratoria

Tabla 2: Cantidad de gatos reclasificados según la descripción de la inmunohistoquímica y la técnica utilizada para la muestra de biopsia

Variable	EII	LD
Endoscopia (n)	5	3
Lap. Expl. (n)	0	7
Total (n)	5	10

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; LD: linfoma digestivo; Lap. Expl: laparotomía exploratoria

En el Grupo VEDA partir del informe histopatológico dos gatos fueron clasificados como PosLinf, para luego ser reclasificados con la técnica de IHQ en EII y LD (Figuras 1 y 2). En cambio, en el Grupo Laparo el caso clasificado como EII y los tres casos clasificados como PosLinf debido a la descripción histológica, fueron reclasificados todos como LD a partir de la IHQ. De los gatos a los que se concluyó el diagnóstico de LD por IHQ, tres gatos presentaron menos

de 2 años inclusive (20 %), un gato tenía entre 2 a 8 años inclusive (6.6 %) y seis gatos tenían más de 8 años (40 %); los gatos con diagnóstico de EII presentaban cuatro entre 2 a 8 años (26.66 %) y un gato presentaba más de 8 años (16 años, 6.6 %).

Las Tablas 3 y 4 presentan los signos clínicos digestivos y las alteraciones ecográficas según la clasificación de la histopatología y la inmunohistoquímica en el Grupo VEDA

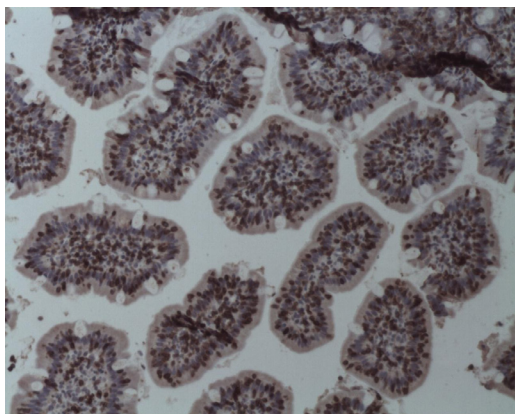


Figura 1. Inmunohistoquímica, marcación positiva a CD3⁺ en un gato clasificado como Enfermedad Inflamatoria Intestinal; objetivo 10x.

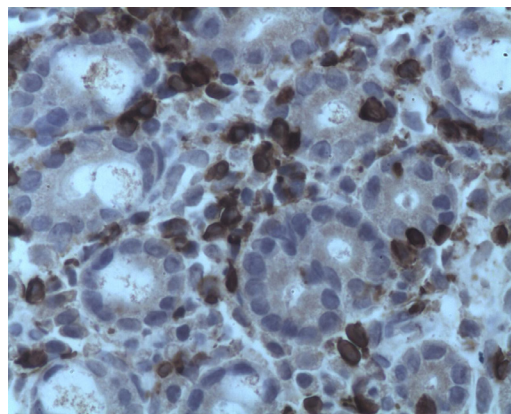


Figura 2. Inmunohistoquímica, marcación positiva a CD3⁺ en el mismo gato que en la figura 1, con objetivo 40x.

y las Tablas 5 y 6 presentan las mismas variables en el Grupo Laparo.

Considerando el diagnóstico de la inmunohistoquímica

en ambos grupos, 5 gatos fueron reclasificados como EII, de ellos 4 eran machos. De los 10 gatos clasificados como LD, 6 fueron machos (60 %).

Tabla 3: Signos clínicos del grupo de gatos a los que se les realizó endoscopia, diagnosticados por histopatología y diagnosticados por inmunohistoquímica.

Variable Clasificación	Histopatología			Inmunohistoquímica	
	EII	PosLinf	LD	EII	LD
Vómitos	2	0	1	2 (25%)	1 (12.5%)
Vómitos y diarrea	1	0	0	1 (12.5%)	0 (0%)
Vómitos y pérdida de peso	0	2	1	1 (12.5%)	2 (25%)
Diarrea	1	0	0	1 (12.5%)	0 (0%)
Total	4	2	2	5 (62.5%)	3 (37.5%)

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PosLinf: posible linfoma; LD: linfoma digestivo.

Tabla 4: Alteraciones en la ecografía abdominal en el grupo de gatos que se tomó muestra de biopsia por endoscopia (n=8) clasificados por inmunohistoquímica.

		Mucosa		Sitio de la alteración			Linfonódulos alterados
		Hipoecoica/engrosada	Pérdida de la estratificación	Estómago	Duodeno	Colon	
EII	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	4	3	1	2 (40%)
LD	0	2 (66.67%)	1 (33.33%)	3	3	0	2 (66.67%)

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; LD: linfoma digestivo.

Tabla 5: Signos clínicos del grupo de gatos a los que se les realizó laparotomía exploratoria, diagnosticados por histopatología y diagnosticados por inmunohistoquímica

Variable Clasificación	Histopatología			Inmunohistoquímica	
	EII	PosLinf	LD	EII	LD
Vómitos	0	0	1	0 (0%)	1 (14.29%)
Vómitos y diarrea	1	0	2	0 (0%)	3 (42.86%)
Vómitos y pérdida de peso	0	0	0	0 (0%)	0 (0%)
Diarrea	0	2	1	0 (0%)	3 (42.86%)
Total	1	2	4	0 (0%)	7 (100%)

Grupo Laparo: laparotomía exploratoria; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; PosLinf: Posible Linfoma; LD: Linfoma digestivo).

Tabla 6: Alteraciones en la ecografía abdominal en el grupo de gatos que se tomó muestra de biopsia por laparotomía exploratoria (n=7) clasificados por inmunohistoquímica en linfoma digestivo.

Ninguna alteración	Mucosa		Sitio de la alteración			
	Hipoecoica/engrosada	Pérdida de la estratificación	Estómago	Intestino Delgado	Colon	Linfonódulos alterados
1 (14.29%)	5 (71.43%)	1 (14.29%)	2	7	1	6 (85.71%)

DISCUSIÓN

En este trabajo el diagnóstico se realizó mediante clínica, laboratorio, ecografía y finalmente biopsia para análisis histopatológico. Se evaluó la utilidad de la IHQ como prueba confirmatoria y se logró diagnosticar gatos con EII y LD a través de dos técnicas de toma de muestra de biopsia (endoscopia y laparotomía exploratoria). Debido al desafío diagnóstico con las técnicas de rutina de histopatología para diferenciar ambas enfermedades, tanto en muestras por endoscopia como en muestras de espesor completo del aparato digestivo, la inmunohistoquímica es una herramienta que comenzó a utilizarse en los últimos años de forma más rutinaria en la clínica diaria para arribarse al diagnóstico certero de los pacientes.

Considerando el sexo, la raza y la edad de los animales incorporados en el estudio, se condice con las publicaciones internacionales en las cuales no se ha visto asociación entre el diagnóstico de EII o LD con esas variables^{1,2,18}.

En los resultados de este estudio varios animales fueron reclasificados en su diagnóstico a partir de la utilización de la IHQ, tanto en el Grupo VEDA como en el Grupo Laparo. Del Grupo VEDA, dos gatos inicialmente clasificados por histopatología como PosLinf (25%) fueron reclasificados como EII (12.5%) y otro como LD (12.5%) al obtener el resultado de la IHQ. El gato reclasificado como EII, presentó infiltrado CD3⁺ negativo e infiltrado CD20⁺ en forma focal. En el caso del Grupo Laparo, el aporte de la IHQ reclasificó a todos los gatos como LD (100 %); es decir, en el gato inicialmente categorizado como EII (14.28 %) y los dos gatos PosLinf (28.57 %) se diagnosticaron LD. Ningún caso de LD por histopatología fue reclasificado como EII con los resultados de IHQ. Los resultados de este trabajo son coincidentes con la investigación de Chow y col.¹⁷ en el cual los autores reclasificaron la histopatología de los gatos en base a la combinación de la técnica de IHQ y técnicas de clonación; excepto por un caso del Grupo VEDA que fue reclasificado como EII a partir de PosLinf. En ese caso en particular, el infiltrado linfocítico era severo con CD3 negativo e infiltrado focal leve con marcación CD20 concluyente de EII con estas técnicas. En el trabajo de Sabbatini y col.²³, dos casos que se habían clasificado por histopatología como LD, fueron reclasificados como EII debido a infiltrado mixto de células T y B con la técnica de IHQ.

Los resultados de los signos clínicos de los gatos incluidos en el estudio son los ya descriptos en otros trabajos con cohortes de mayor cantidad de animales. En este trabajo se expresaron los resultados como combinación de los signos clínicos y debido a eso podrían deberse las diferencias con otras publicaciones. En el trabajo de Freiche y col.¹, no se hallaron diferencias significativas entre el grupo de gatos con EII y LD en

base a los signos clínicos analizados. En el Grupo VEDA, la mayoría de los animales con EII presentó únicamente vómitos; en cambio la mayoría de los gatos con LD presentó la combinación de vómitos con pérdida de peso; en tanto que en el Grupo Laparo, los gatos con LD presentaron mayormente vómitos y diarrea o únicamente diarrea. De todos estos resultados y de las publicaciones mencionadas, se desprende que los signos clínicos no permiten predecir ni diferenciar ambas entidades patológicas.

Las alteraciones en la ecografía abdominal no son patognomónicas de ninguna entidad, su mayor utilidad es para definir los pasos diagnósticos subsiguientes en los gatos con signos digestivos crónicos². En el estudio de Guttin y col.¹⁹ se evidenció que las alteraciones ecográficas tienen un elevado valor predictivo sobre alteraciones histológicas; sin embargo, estudios anteriores habían demostrado que algunas alteraciones ecográficas se hallaban incluso en gatos clínicamente sanos²⁰. Al igual que lo concluido en otros estudios, la presencia de alteración en los linfonódulos en la ultrasonografía abdominal puede estar asociado a EII o a LD¹⁹⁻²¹; aunque es importante resaltar que esta alteración puede no hallarse incluso en gatos con LD. En este estudio 14.29 % de los gatos del Grupo Laparo con LD no presentó alteración en los linfonódulos abdominales y tampoco en la mucosa en la evaluación ecográfica. En el Grupo VEDA el 33.33 % con el mismo diagnóstico no presentó alteración de los linfonódulos y ningún gato presentó alteración de la mucosa por este método. De los gatos con EII del Grupo VEDA, el 20 % no presentó alteración de la mucosa.

CONCLUSIÓN

Los resultados expuestos en este trabajo muestran la utilidad del uso de IHQ para diferenciar la EII y el LD tanto en los gatos a los que se les decidió la toma de muestra de biopsia por endoscopia como por laparotomía exploratoria. A partir de la IHQ ningún caso clasificado como LD fue reclasificado como EII; sin embargo, sí ocurrió lo opuesto o se reclasificó a partir de PosLinf. Perseguir el diagnóstico certero en estas enfermedades permite adecuar el tratamiento.

Agradecimiento

Los autores agradecen a la Dra. Adriana Duchene por su colaboración en el procesamiento de las muestras de biopsia para la histopatología e inmunohistoquímica, además de las fotografías para las figuras.

Conflictos de interés

Las autoras declaran que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Freiche V, Fages J, Paulin MV, Bruneau J, Couronné L, German AJ y col. Clinical, laboratory and ultrasonographic findings differentiating low-grade intestinal T-cell lymphoma from lymphoplasmacytic enteritis in cats. *J Vet Intern Med.* 2021;35(6):2685-2696.
- Marsilio S. Feline chronic enteropathy. *J Small Anim Pract.* 2021;62(6):409-419.
- Carreras JK, Goldschmidt M, Lamb M, McLearn RC, Drobatz KJ, Sorenmo KU. Feline epitheliotropic intestinal malignant lymphoma: 10 cases (1997–2000). *J Vet Intern Med* 2003;17:326–331.
- Paulin MV, Couronné L, Beguin J, Le Poder S, Delverdier M, Semin MO y col. Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. *BMC Vet Res.* 2018;14(1):306.
- Washabau RJ, Day MJ, Willard MD, Hall EJ, Jergens AE, Mansell J y col. Endoscopic, Biopsy, and Histopathologic Guidelines for the Evaluation of Gastrointestinal Inflammation in Companion Animals. The WSAVA International Gastrointestinal Standardization Group, ACVIM Consensus Statement. *J Vet Intern Med.* 2010;24(1):10-26.
- Day M J, Bilzer T, Mansell J, Wilcock B, Hall EJ, Jergens A y col. Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J Comp Pathol* 2008;138(Suppl 1),S1-S43.
- de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(1):13-27.
- de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(12):739-749.
- Gress V, Wolfesberger B, Fuchs-Baumgartinger A, Nedorost N, Saalmüller A, Schwendenwein I y col. Characterization of the T-cell receptor gamma chain gene rearrangements as an adjunct tool in the diagnosis of Tcell lymphomas in the gastrointestinal tract of cats. *Res Vet Sci.* 2016;107:261–266.
- Hammer SE, Groiss S, Fuchs-Baumgartinger A, Gress V, Luckschander-Zeller N, Saalmüller A y col. Characterization of a PCR-based lymphocyte clonality assay as a complementary tool for the diagnosis of feline lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 2017;15:1354-1369.
- Hoehne SN, McDonough SP, Rishniw M, Simpson KW. Identification of mucosa-invading and intravascular bacteria in feline small intestinal lymphoma. *Vet Pathol.* 2017;54:234-241.
- Chichlowski M, Hale LP. Bacterial-mucosal interactions in inflammatory bowel disease: an alliance gone bad. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295:G1139-G1149.
- Dandrieux JRS. Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *J Small Anim Pract.* 2016;11:589-599.
- Norsworthy GD, Estep JS, Kiupel M, Olson JC, Gassler LN. Diagnosis of chronic small bowel disease in cats: 100 cases (2008–2012) *J Am Vet Med Assoc.* 2013;243(10):1455-1461.
- Moore PF, Rodriguez-Bertos A, Kass PH. Feline Gastrointestinal Lymphoma: Mucosal Architecture, Immunophenotype, and Molecular Clonality. *Vet Pathol.* 2012;49(4):658-668.
- Waly NE, Gruffydd-Jones TJ, Stokes CR, Day MJ. The distribution of leucocyte subsets in the small intestine of healthy cats. *J Comp Pathol.* 2001;124:172–182.
- Chow B, Hill SL, Richter KP, Marsilio S, Ackermann MR, Lidbury JA y col. Comprehensive comparison of upper and lower endoscopic small intestinal biopsy in cats with chronic enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2021;35(1):190-198.
- Finotello R, Vasconi ME, Sabattini S, Agnoli C, Giacoboni C, Annoni M, y col. Feline large granular lymphocyte lymphoma: An Italian Society of Veterinary Oncology (SIONCOV) retrospective study. *Vet Comp Oncol.* 2018;16(1):159-166.
- Guttin T, Walsh A, Durham AC, Reetz JA, Brown DC, Rondeau MP. Ability of ultrasonography to predict the presence and location of histologic lesions in the small intestine of cats. *J Vet Intern Med.* 2019;33(3):1278-1285.
- Daniaux LA, Laurenson MP, Marks SL, Moore PF, Taylor SL, Chen RX y col. Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Feline Med Surg* 2014;16:89-98.
- Zwingenberger AL, Marks SL, Baker TW, 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(2):289-292.
- Chow B; Hill S; Richter K; Marsilio S; Ackermann MR; Lidbury y col. Comprehensive comparison of upper and lower endoscopic small intestinal biopsy in cats with chronic enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2021; 35:190–198.
- Sabattini S, Bottero E, Turba ME, Vicchi F, Bo S, Bettini G. Differentiating feline inflammatory bowel disease from alimentary lymphoma in duodenal endoscopic biopsies. *J Small Anim Pract.* 2016: 1-6.



Este artículo está bajo una Licencia Creative Commons. Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>