

Endoscopia digestiva para el diagnóstico de IBD y linfoma de bajo grado

Todo lo que un clínico debe saber

M^a Luisa Palmero¹, Vanessa Carballes², Flor Dessal³, Belén Montoya⁴, Carlos Monje³

¹ DVM, Especialista Universitario en Endoscopia y CMI (SpecEaMIS), Acreditada Medicina Felina AVEPA, General Practitioner Certificate in Feline Practice ESVPS.

² Servicio medicina interna (Gattos Centro Clínico Felino).

³ Servicio cirugía (Gattos Centro Clínico Felino).

⁴ Servicio oncología (Gattos Centro Clínico Felino).

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 el hipertiroidismo, la reacción adversa al alimento, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (IBD por sus siglas en inglés) y el linfoma de bajo grado alimentario (LBG) (Tabla 1).

El IBD comprende un grupo de enfermedades idiopáticas crónicas gastrointestinales que ocasionan inflamación de la mucosa. El origen de esta patología es multifactorial con implicación del sistema inmunitario local, factores dietéticos y microbioma intestinal. Su diagnóstico requiere de la exclusión de otras patologías en pacientes con signos clínicos crónicos compatibles, junto con evidencia histopatológica de inflamación de la mucosa.

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.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de vómito y diarrea crónica en gatos.

Hipertiroidismo

Insuficiencia pancreática exocrina

Hipoadrenocorticismo

Linfoma alimentario

Adenocarcinoma

Mastocitoma

Reacción adversa al alimento

IBD

Síndrome hipereosinofílico

Enfermedad hepática

FeLV

FIV

Clostridium, campilobacter

Giardias, Tritrichomonas

Coccidios

Tabla 2. Pruebas diagnósticas previas a la realización de biopsias para el diagnóstico de IBD y LBG.

Análisis coprológico seriado y PCR para diagnóstico de cryptosporidiosis y Tritrichomoniasis

ELISA de FeLV y 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/submucosa

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 (Tabla 2).

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 prednisona y clorambucilo.

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 segmen-

tos 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 íleon un buen biomarcador para su diagnóstico¹. Además, un ratio muscular sobre submucosa > 1 resultó más frecuente en pacientes con LBG².

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.



F.1

FIGURA 1. Yeyunosopia y duodenoscopia en gato con enteritis neutrofilica.



F.2

FIGURA 2. Endoscopia del ileon en gato con IBD.

¿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 LBG³. 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 estudio⁴ 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.

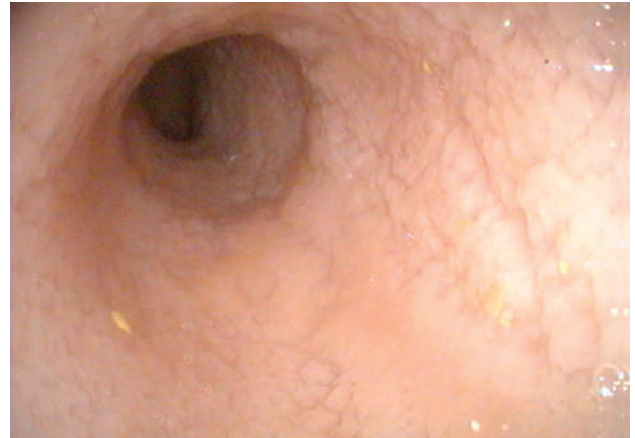
La biopsia de íleon se comenzó a considerar de utilidad⁵, al ofrecer información que no ofrecía el duodeno, si bien la dificultad de esta recomendación residía en la complejidad del acceso al íleon a través de la válvula ileocecal debido a su situación y su pequeño tamaño, lo que obligaba a tomar biopsias 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 videogastroskopios felinos, se accede al yeyuno para su exploración y toma de biopsias de forma sencilla (Figura 1). Además, tras avanzar el endoscopio a través de la válvula ileocecal e inspección directa del íleon, se realiza la toma de biopsias de este tramo de forma rutinaria. (Figuras 2-10).



F.3



F.4



F.5



F.6

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

¿SON ÚTILES LAS BIOPSIAS ENDOSCÓPICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE IBD Y LBG?

En estudios realizados hace años⁵, 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 WSAVA 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.

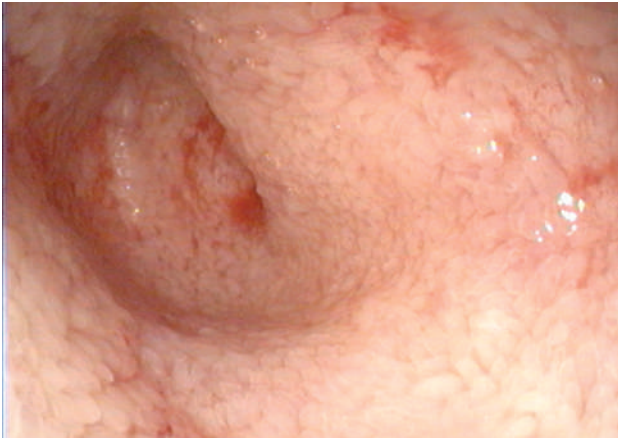
En cambio, en un estudio posterior⁶, se evidenció que la calidad de las biopsias de duodeno era equivalente entre perros y gatos a pesar de que en gatos se empleaban pinzas de biopsia de menor tamaño. Esto se debe a que la mucosa duodenal felina es más fina, por lo que puede ser biopsiada incluso hasta la muscular de la mucosa, aun utilizando pinzas de biopsia de menor tamaño.

FIGURA 3. Duodeno. Detalle de papila duodenal.

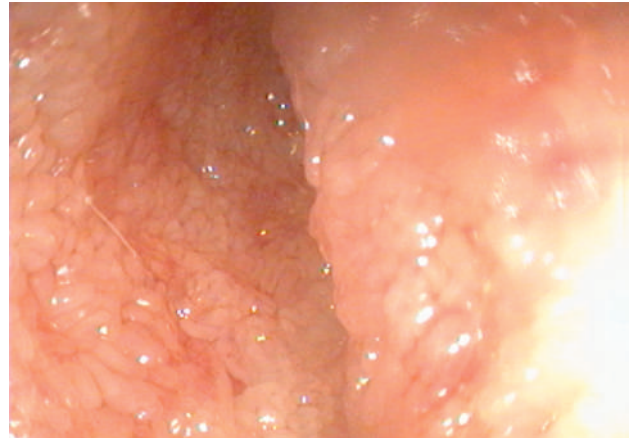
FIGURA 4. Duodeno en gato con enteritis linfoplasmocitaria.

FIGURA 5. Duodeno Presencia de pólipo inflamatorio secundario a enteritis linfoplasmocitaria.

FIGURA 6. Duodeno. Mucosa duodenal con edema severo en un gato con LBG.



F.7



F.8



F.9



F.10

FIGURA 7. Yeyuno. Mucosa alterada en gato con enteritis eosinofílica.

FIGURA 8. Yeyuno. Detalle de mucosa alterada en gato con LBG.

FIGURA 9. Ileon. Válvula ileocecal abierta tras exploración endoscópica de ileon.

FIGURA 10. Ileon. Mucosa irregular y edematosa en gato con LBG.

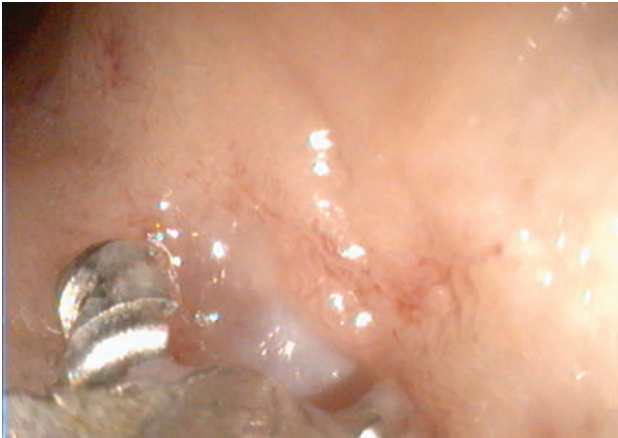
La utilidad de la biopsia endoscópica se apoya además en un estudio reciente², donde ningún gato del grupo de IBD tuvo infiltrado en capas más profundas que en la capa mucosa y los gatos con LBG tuvieron un infiltrado en la mucosa, lámina propia y en la muscular de la mucosa (transmural leve) o hasta 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 estudio⁶ un número de 6 muestras marginales o adecuadas de estómago o duodeno en gatos, son suficientes para el diagnóstico de infiltración celular,



F.11



F.12

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 (Figuras 11 y 12).

¿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 LBG⁷. 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 IBD⁸.

Por tanto, tanto en biopsias endoscó-

picas 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.

¿QUÉ PREPARACIÓN REQUIERE LA ENDOSCOPIA DIGESTIVA COMPLETA?

La preparación del paciente para poder realizar una endoscopia digestiva superior, con acceso a estómago, duodeno y yeyuno, consiste en un ayuno de sólidos de 12 horas y privación de agua de 4 horas. Esto se apoya en un reciente estudio⁴ donde en todos los casos, tanto el estómago como el duodeno y yeyuno se encontraban sin restos de alimento.

En el caso de encontrar restos de alimento en el estómago con este ayudo, la causa es una alteración del vaciado gástrico, generalmente secundaria a procesos inflamatorios severos digestivos. En estos casos, se debe hospitalizar al paciente con fluidoterapia para mantener un ayuno de otras 24 horas.

En estudios previos se empleaban ayunos de 12-18 horas⁹, o de 12-24 horas⁹

FIGURA 11. Ileon durante toma de biopsia.

FIGURA 12. Ileon. Detalle tras toma de biopsia mediante endoscopia.

o ayuno de 36–48 horas¹⁰. Estos ayunos prolongados pueden conducir al gato a la deshidratación subclínica, lo que no es adecuado en pacientes con una edad media avanzada, donde coexiste generalmente cierto grado de enfermedad renal.

Para la realización de la endoscopia de íleon y colon, se administra por vía oral lactulosa durante los tres días previos a la realización de la endoscopia lo que permite que las heces sean de consistencia blanda. La administración de enemas de agua caliente una vez anestesiado el paciente, permite limpiar el colon completamente y acceder al íleon sin dificultad⁴.

En estudios previos se consideraba la realización de enemas en los días anteriores a la realización del procedimiento endoscópico⁹⁻¹¹, lo que obliga a una visita previa al hospital junto a un manejo adicional del paciente.

¿SI TENGO UNA TRIADITIS, PUEDO TOMAR BIOPSIAS ENDOSCÓPICAS?

La toma de biopsias por cirugía de mínima invasión permite una rápida recuperación del paciente por lo que siempre que sea posible se debe planificar una endoscopia digestiva para la toma de biopsias intestinales, junto con una laparoscopia para la toma de biopsias de hígado y páncreas.

Si no se pueden realizar ambos procedimientos, se debería utilizar una laparotomía para la toma de biopsias conjunta de intestino, hígado y páncreas.

CONCLUSIÓN

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 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

1. 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
2. Daniaux, L. A., Laurenson, 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).
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Willard MD, Mansell J, Fosgate GT, et al. Effect of simple 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.
7. 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.
8. 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.
9. Jergens AE. Practical Tips for Maximizing Endoscopic Biopsy of the GI Tract. *Western Veterinary Conference* 2003.
10. Twedt D. Endoscopy in the Cat. *Western Veterinary Conference* 2010.
11. 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.
12. 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
13. Chichkowski M, Hale LP. Bacterial-mucosal interactions in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G1139–G1149.
14. 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)
15. Guilford WG. Idiopathic inflammatory bowel disease. *Strombeck's small animal gastroentero-*

- logy. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 451e86.
16. Jouet P, Sarna SK, Singaram C, et al. Immuno-
cytes and abnormal gastrointestinal motor
activity during ileitis in dogs. *Am J Physiol*
1995;269:G913–G924.
 17. 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 ex-
traintestinal biopsies *Journal of Feline Medicine
and Surgery* (2010) 12, 97e103 doi:10.1016/j.
jfms.2009.07.004
 18. Lingard A, Beatty, J, Moore A, Crowley AM, et al
Low-grade alimentary lymphoma: clinicopatho-
logical findings and response to treatment in 17
cases Feline lymphoma in the post-feline leuke-
mia virus era. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 329e35.
 19. Moore PF, Woo JC, Vernau W, Kosten S and Gra-
ham PS. Characterization of feline T cell recep-
tor gamma (TCRG) variable region genes for
the molecular diagnosis of feline intestinal T cell
lymphoma. *Vet Immunol Immunopathol* 2005;
20: 106: 167–178.
 21. Smedley RC, Pfent C, Xie Y, Xue Y, Wise AG, et
al. Diagnostic algorithm to differentiate lympho-
ma from inflammation in feline intestinal biopsy
specimens. *Vet Pathol* 2011; 48: 212–222.
 22. Scott KD D.L. Zoran; J. Mansell; B. Norby; M.D.
Willard Texas Consistency of Endoscopic Biop-
sies Obtained From Duodenum and Ileum for
Feline Small Cell Lymphoma (SC-LSA) and In-
flammatory Bowel Disease (IBD) *ACVIM* 2011
 23. Valli VE, Jacobs RM, Norris A, Couto CG,
Morrison WB, et al. The histologic classifica-
tion of 602 cases of feline lymphoproliferati-
ve disease using the National Cancer Institute
working formulation. *J Vet Diagn Invest* 2000;
12: 295–306.
 24. Waly NE, Gruffydd-Jones TJ, Stokes CR and
Day MJ. Immunohistochemical diagnosis of
alimentary lymphomas and severe intestinal in-
flammation in cats. *J Comp Pathol* 2005; 133:
253–260.
 25. Washabau RJ, Day MJ, Willard MD, Hall EJ,
Jergens AE, et al. Endoscopic, biopsy, and histo-
pathologic guidelines for the evaluation of gas-
trointestinal inflammation in companion ani-
mals. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 10–26
 26. Washabau RJ, Endoscopic, Biopsy, and Histo-
pathologic Guidelines in the Diagnosis of Gas-
trointestinal Inflammation. *ACVIM* 2011
 27. Willard MD, Lovering SL, Cohen ND, Weeks
BR. Quality of tissue specimens obtained en-
doscopically from the duodenum of dogs and
cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:474–9.
 28. 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.