



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

Mestrado integrado em medicina veterinária

Artigo de revisão

**ENTEROPATIAS CRÓNICAS EM GATOS: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA NA DIFERENCIAÇÃO
ENTRE ENTERITE LINFOPLASMOCITÁRIA E LINFOMA DE BAIXO GRAU**

Charlène Sylvie Anne-Rose Ficara

Coimbra, junho de 2024



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

Mestrado integrado em medicina veterinária

Artigo de revisão

**ENTEROPATIAS CRÓNICAS EM GATOS: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA NA DIFERENCIAÇÃO
ENTRE ENTERITE LINFOPLASMOCITÁRIA E LINFOMA DE BAIXO GRAU**

Coimbra, junho de 2024

Charlène Sylvie Anne-Rose Ficara

Constituição do Júri

Presidente do Júri: Professora Doutora Ana
Catarina Pais dos Santos Figueira

Arguente: Professor Doutor Hugo Corte-Real
Vilhena

Orientador: Professora Doutora Maria Carolina
Rocha de Medeiros Bento

Orientador interno

Professora Doutora Carolina Bento

Coorientador interno

Mestre Carla Marrinhas



Dissertação do Estágio Curricular do Ciclo de Estudo Conducente ao Grau de Mestre em Medicina
Veterinária da EUVG



ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
ÍNDICE DE TABELAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
RESUMO	2
ABSTRACT.....	3
 1. INTRODUÇÃO	 4
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	4
1.2. OBJETIVOS DA DISSERTAÇÃO.....	5
2. ENTEROPATIAS CRÓNICAS EM GATOS	5
2.1. DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO	5
2.2. ENTERITE LINFOPLASMOCITÁRIA.....	6
2.3. LINFOMA DE BAIXO GRAU	7
3. ABORDAGEM AO PACIENTE FELINO COM ENTEROPATIA CRÓNICA.....	9
3.1. ANAMNESE E EXAME FÍSICO.....	9
3.2. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO.....	10
3.2.1. Análises biológicas	10
3.2.2. Imagiologia: Ecografia.....	11
3.2.3. Técnicas de Citologia/Biopsia	14
3.2.4. Histopatologia.....	16
3.2.5. Outros Exames Laboratoriais Relevantes	18
3.2.5.1 Princípios de imunofenotipagem	18
3.2.5.2 Imunocitoquímica.....	19
3.2.5.3 Imunohistoquímica.....	21
3.2.5.4 Teste de clonalidade	22
3.3. TRATAMENTO DAS ENTEROPATIAS CRÓNICAS EM GATOS	23
3.3.1. Enterite Linfoplasmocitária	24
3.3.1.1. Alimentação e adjuvantes de dieta	24
3.3.1.2. Corticosteroides e outros imunossupressores	25

3.3.1.3. Outros	25
3.3.2. Linfoma intestinal de baixo grau	26
3.4. PROGNÓSTICO	26
3.5. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	27
4. CONCLUSÃO.....	28
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Aspeto ecográfico da estrutura em camada do intestino delgado de um gato saudável (esquerda) em comparação com um gato com sinais clínicos de EC (direita) (traduzido de Marsilio, 2021)	12
Figura 2: Esquema da técnica de imunocitoquímica indireta (Adaptado de: Anon (n.d.) Imunohistoquímica/imunocitoquímica)	20
Figura 3: Principio da imunohistoquímica (IHQ) aplicado aos enteropatias linfocitárias (adaptado de Valentin and Husson, 2019)	22

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Localização preferencial das lesões histológicas identificadas em caso de enterite linfoplasmocitária (Freiche et al., 2021).....	7
Tabela 2: Localização preferencial das lesões histológicas identificadas em caso de linfoma gastrointestinal de pequenas células (Freiche et al., 2021).....	8
Tabela 3: Características ecográficas utilizadas para o diagnóstico diferencial do linfoma gastrointestinal de células pequenas e enterite linfoplasmocitária (Freiche et al., 2021)	13
Tabela 4: Marcadores imunohistoquímicos mais frequentemente utilizados no diagnóstico diferencial entre enterite linfoplasmocitária e linfoma gastrointestinal de células pequenas (Marsilio et al., 2023)	18

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac: Anticorpos

DIII: doença inflamatória intestinal idiopática

EC: enteropatia crónica

ELP: enterite linfoplasmocitária

FCEAI: índice de atividade da enteropatia crónica felina

FFPE: Fixado em formalina e incluído em parafina

FRE: enteropatia responsiva aos alimentos

GI: gastrointestinal

ICQ: imunocitoquímica

Ig: Imunoglobulina

IHQ: Imunohistoquímica

IPE: insuficiência pancreática exócrina

Kg: quilogramas

LGCP: linfoma gastrointestinal de células pequenas

PARR: reação em cadeia da polimerase com teste de clonalidade

PCR: reação em cadeia da polimerase

PO: por via oral

SC: por via subcutânea

TLI: imunorreatividade semelhante à tripsina sérica

WSAVA: World Small Animal Veterinary Association

Enteropatias Crónicas em Gatos: Abordagem Diagnóstica na Diferenciação entre Enterite Linfoplasmocitária e Linfoma de Baixo Grau.

Charlène Sylvie Anne-Rose Ficara^a, Cindy Chervier^b, Elodie Darnis^c, Carla Marrinhas^{a e}, Carolina Bento^{a d}

^a Departamento de Medicina Veterinária (DCV), Escola Universitária Vasco da Gama (EUVG), Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloc B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (charlene.ficara@hotmail.com; Carla.marrinhas@euvg.pt; Carolina.bento@euvg.pt)

^b Centre Hospitalier Vétérinaire Massilia, 121 Av. de St Julien, 13012, Marseille, France (contact.massilia@animedis.fr)

^c Centre Hospitalier Vétérinaire Frégis, Rue Jacques Destrée, 75013, Paris, France (contact@fregis.com)

^d CIVG – Vasco da Gama Research Center/EUVG – Vasco da Gama University School, Campus Universitário de Lordemão, Av. José R. Sousa Fernandes, 3020-210 Coimbra, Portugal

^e HVBV – Onevet Hospital Veterinário Baixo Vouga, Estrada Nacional 1, 355, Segadães, Portugal

Resumo

A enterite linfoplasmocitária e o linfoma intestinal de baixo grau são doenças frequentemente encontradas na população felina, apresentando várias semelhanças clínicas, analíticas e imagiológicas. No entanto, o tratamento e o prognóstico podem, em alguns casos, diferir. Nesse sentido, um diagnóstico definitivo destas doenças é essencial. Para isso, é necessária uma análise histopatológica, com amostras recolhidas por biópsias intestinais transparietais (envolvendo toda a espessura da parede), mais fiáveis em comparação com as amostras recolhidas por endoscopia. A análise histopatológica convencional pode ser complementada com exames adicionais, incluindo imunocitoquímica, imunohistoquímica e testes de clonalidade, para um diagnóstico mais preciso.

Estudos mais recentes descobriram outras abordagens no diagnóstico, como a utilidade da espectrometria de massa guiada por histologia ou ainda a identificação de um biomarcador do linfoma, que se revelaram promissoras. Uma terapia nutricional envolvendo dietas de fácil assimilação, monoprotéicas ou com alimentos hidrolisados pode melhorar os sinais clínicos das enterites linfoplasmocitárias, mas em muitos casos é necessário recorrer à corticoterapia para manter o paciente em remissão. No caso de linfoma, de acordo com as suas características, a quimioterapia é o tratamento de eleição, embora possam ocorrer recidivas.

Palavras-chave: Enteropatia crónica felina, enterite linfoplasmocitária, linfoma gastrointestinal de células pequenas, imunohistoquímica, teste de clonalidade, espectrometria de massa, biomarcador, corticoterapia, quimioterapia.

Abstract

Lymphoplasmacytic enteritis and low-grade intestinal lymphoma are diseases frequently found in the feline population, presenting various clinical, analytical, and imaging similarities. However, the treatment and prognosis can, in some cases, differ. In this regard, a definitive diagnosis of these diseases is essential. For this purpose, histopathological analysis is necessary, with samples collected through full-thickness intestinal biopsies, which are more reliable compared to samples collected by endoscopy. Conventional histopathological analysis can be complemented with additional tests, including immunocytochemistry, immunohistochemistry, and clonality testing, for a more accurate diagnosis. Recent studies have discovered other diagnostic approaches, such as the utility of histology-guided mass spectrometry or the identification of a lymphoma biomarker, which have proven to be promising. Nutritional therapy involving easily digestible diets, single-protein diets, or hydrolyzed foods can improve the clinical signs of lymphoplasmacytic enteritis, but in many cases, corticosteroid therapy is necessary to maintain the patient in remission. In the case of lymphoma, depending on its characteristics, chemotherapy is the treatment of choice, although relapses may occur.

Key words: Feline chronic enteropathy, lymphoplasmacytic enteritis, small cell lymphoma, immunohistochemistry, clonality test, mass spectrometry, biomarker, corticosteroid therapy, chemotherapy.

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Enteropatia crónica (EC) é um termo que abrange um conjunto variado de doenças gastrointestinais (GI), e cuja incidência tem aumentado nas últimas décadas (Marsilio, 2021). É frequentemente observada em gatos, com uma idade média de 7 anos. Esta condição caracteriza-se pelo aparecimento de sinais clínicos gastrointestinais tais como perda de peso, vómitos, anorexia e diarreia durante pelo menos três semanas (Defarges, 2022).

As enteropatias crónicas podem classificar-se quanto à resposta ao tratamento bem como quanto à avaliação histológica. De acordo com a resposta terapêutica, podem dividir-se em três categorias: a enteropatia responsiva à dieta (Food Responsive Enteropathy ou FRE), a doença inflamatória intestinal idiopática (DIII) e a enteropatia não responsiva ou refratária (Marsilio, 2021). Em relação à classificação histológica, esta ajuda na diferenciação da enterite linfoplasmocitária (ELP) dos outros tipos de DIII, como a enterite eosinofílica (segunda mais frequente), as enterites granulomatosas (bastante raras) e as enterites neutrofílicas (Bruyette, 2020).

Distinguir entre as diferentes formas de enteropatias crónicas pode ser difícil, frequentemente resultando em erros de diagnóstico. Após a exclusão de outras causas digestivas (infecções, parasitoses, obstruções) e extradigestivas (distúrbios endócrinos, renais ou hepáticos) de enteropatia crónica, os diagnósticos diferenciais de DIII e de linfoma alimentar ganham relevância: doença inflamatória intestinal idiopática (DIII), que mais frequentemente se manifesta como enterite linfoplasmocitária (ELP) ou seja um infiltrado de linfócitos e plasmócitos na lamina própria da mucosa intestinal (Nelson e Couto, 2020); e o linfoma alimentar, especialmente do tipo intestinal de baixo grau (linfoma de células pequenas) (Marsilio, 2021). A diferenciação entre estas duas entidades pode ser um desafio. De facto, as alterações no exame físico, nos resultados laboratoriais, nos achados de diagnóstico por imagem e nos resultados histopatológicos frequentemente se sobrepõem (Marsilio *et al.*, 2023). Nesse sentido, pode ser necessária a realização de exames complementares de diagnóstico mais específicos. A ecografia abdominal é o exame imagiológico de primeira escolha, seguido de biópsia endoscópica ou por laparotomia com avaliação histopatológica. Podem ser ainda usadas técnicas altamente precisas de imunohistoquímica ou PCR com teste de clonalidade (PARR).

Em termos etiológicos, a enterite linfoplasmocitária pode resultar de uma resposta inadequada do sistema imunitário intestinal a antígenos bacterianos e/ou alimentares (Nelson e Couto, 2020). Por outro lado, a etiologia do linfoma não é completamente conhecida, mas foi sugerida uma ligação com a infeção por retrovírus (Vírus da Leucemia Felina [FeLV] ou o Vírus da Imunodeficiência Felina [FIV]). O impacto do ambiente, como no caso do tabagismo passivo ou ainda a presença de uma DIII pré-existente que evolui para um fenómeno neoplásico são outras etiologias sugeridas (Marsilio *et al.*, 2023).

A partir do estabelecimento do diagnóstico definitivo e do prognóstico presuntivo associado, pode ser iniciado o tratamento adequado, com controlos regulares e monitorização da evolução da doença. É

um tema atual e existem vários estudos a decorrer no sentido de melhorar o diagnóstico final e conseguir um melhor controlo da doença.

1.2. OBJETIVOS DA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação tem como objetivos aprofundar a problemática do diagnóstico diferencial entre enterite linfoplasmocitária e linfoma de baixo grau. Através de uma revisão bibliográfica será compilado o conhecimento científico mais recente sobre o tema. Após a definição e a caracterização das enteropatias crónicas em gatos, a dissertação destacará as diferenças entre enterite linfoplasmocitária e linfoma de baixo grau, bem como outros diagnósticos diferenciais. É ainda objetivo desta dissertação elucidar sobre o estado da arte no diagnóstico e tratamento das enteropatias crónicas em gatos. Os novos desenvolvimentos e as perspetivas futuras relativamente ao conhecimento nesta área encerram a dissertação.

2. ENTEROPATIAS CRÓNICAS EM GATOS

2.1. DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO

As EC são caracterizadas por um grupo de doenças do trato gastrointestinal em que os sinais clínicos são persistentes durante pelo menos três semanas, e que são excluídas outras condições gastrointestinais, como infeções, parasitoses e obstruções, e excluídas condições extradigestivas, como distúrbios endócrinos, renais, hepáticos e pancreáticos. Nesse sentido, é crucial explorar as diferentes etiologias no âmbito da abordagem diagnóstica das EC. Podemos reagrupá-las em três grandes grupos: as afeções metabólicas (insuficiência renal crónica, distúrbios hepáticos e biliares, hipertiroidismo, pancreatite e insuficiência pancreática exócrina), as afeções infecciosas e parasitárias (bacterianas, virais, parasitoses GI) e as afeções neoplásicas (tumores benignos ou malignos). É frequente uma EC evoluir de forma concomitante com um distúrbio associado a um outro órgão. É o caso da triadite felina no caso de a EC se associar a colangite e pancreatite aguda ou crónica (Bruyette, 2020).

Ainda não existe um esquema bem definido para classificar as EC, mas podem ser categorizadas com base na resposta ao tratamento. As EC podem ser subdivididas em 3 categorias: a enteropatia responsiva aos alimentos (FRE), a doença inflamatória intestinal idiopática (DIII) ou também chamada a enteropatia responsiva aos esteróides, onde foi encontrada mais frequentemente a ELP; e a enteropatia refratária. Esta última enteropatia pode ser um linfoma alimentar, mais comumente do tipo intestinal de baixo grau, caracterizado por células pequenas (LGCP) (Marsilio, 2021).

Não existe uma predisposição aparente em termos de idade, sexo ou raça associada à enteropatia crónica, mesmo sendo a DIII aparentemente mais comum em gatos de raça pura. A idade média registada para o desenvolvimento da doença clínica é de cerca de 7 anos (Defarges, 2022). Atualmente, a distinção entre ELP e linfoma de baixo grau, ou seja, de células pequenas, ainda é um desafio.

A etiopatogenia da EC ainda não está completamente esclarecida, mas resulta de uma intolerância imunológica digestiva que desencadeia uma inflamação intestinal descontrolada, como resposta a uma

interação complexa entre fatores ambientais (como antigénios alimentares ou o microbioma intestinal) e predisposições genéticas (Marsilio, 2021). De facto, modificações da flora bacteriana em termos qualitativos (aparecimento ou desaparecimento de algumas espécies bacterianas) e quantitativos (aumento da concentração bacteriana), desempenham um papel importante na amplificação dessa resposta imunológica. Um estudo avaliou o tipo e o número de bactérias presentes na mucosa duodenal e sua relação com os sinais clínicos, os dados histológicos e a expressão local de citocinas (Janeczko *et al.*, 2008). Foram realizadas biópsias duodenais para análise histopatológica e por meio da técnica de hibridação fluorescente *in situ*, revelando o número e a distribuição espacial das bactérias na mucosa. Foi demonstrada uma proporção maior da população de *Enterobacteriaceae* no epitélio dos gatos com ELP em comparação com um indivíduo saudável, onde estão preferencialmente localizadas no muco. Além disso, o aumento do número de bactérias está relacionado com mudanças histológicas no infiltrado celular, com predomínio de linfócitos T. A presença desse tipo de bactérias está ainda associada ao agravamento da atrofia das vilosidades da mucosa digestiva com consequente libertação de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-8 e IL-12, bem como a um agravamento dos sinais clínicos. Em suma, parece haver uma clara relação entre o número e o tipo de bactérias presentes na mucosa digestiva e a gravidade da EC (Yvon, 2023).

2.2. ENTERITE LINFOPLASMOCITÁRIA

A forma mais comumente diagnosticada de DIII felina é a enterite linfoplasmocitária (ELP) (Nelson e Couto, 2020), caracterizada pela infiltração de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria (e, em alguns casos, no epitélio intestinal), frequentemente acompanhada por alterações na arquitetura tecidual, tal como o estabelecimento de fibrose superficial (Freiche *et al.*, 2021). A causa envolve uma resposta inadequada do sistema imunitário intestinal a antigénios bacterianos e/ou alimentares. A ELP afeta maioritariamente gatos de pelo menos 8 anos (Freiche *et al.*, 2021), sendo a perda de peso o sinal clínico mais comum, seguido de vômitos (crónicos e intermitentes), anorexia e diarreia. A progressão do emagrecimento é gradual, de semanas a meses. (Marsilio, 2020). A perda de peso é proveniente da malabsorção dos nutrientes por causa da inflamação da lâmina própria. Os fatores inflamatórios alteram a motilidade e provocam danos nas vilosidades alterando a capacidade de absorção. A diminuição do aporte calórico devido aos vômitos e/ou anorexia pode igualmente levar ao emagrecimento. A anorexia parece estar associada à náusea e aos vômitos, mas também à aversão alimentar adquirida. Gatos com ELP também podem apresentar alterações comportamentais, com períodos de letargia durante episódios de vômitos agudos e, em alguns casos, demonstrar agressividade ou defecação em sítios inapropriados. A pelagem pode estar baça, resultado do défice de nutrientes, secundário à malabsorção (Segalen, 2008).

Historicamente, as primeiras descrições de ELP em gatos surgiram na década de 70, com um caso de colite histiocítica (Kruiningen and Dobbins, 1979) e outro caso de colite ulcerativa (Ewing, 1972). Desde então, a inflamação idiopática do trato digestivo tem sido reconhecida em gatos cada vez mais frequentemente. Foi a partir da segunda metade dos anos 80 que os termos "linfoplasmocitária" e

"inflamação intestinal" passaram a ser encontrados nas publicações (Willard, Dalley and Trapp, 1985). As lesões de ELP encontram-se maioritariamente no jejuno e no íleo (Tabela 1).

Tabela 1: Localização preferencial das lesões histológicas identificadas em caso de enterite linfoplasmocitária (adaptado de Freiche *et al.*, 2021)

Porção do trato digestivo	Frequência da deteção de ELP (em %)
Estômago	29 %
Duodeno	63.5%
Jejuno	85.7%
Íleo	87.5%
Colon	40%

A identificação histológica de um infiltrado celular constituído por linfócitos e plasmócitos na lâmina própria não confirma a presença de ELP, uma vez que esse infiltrado pode estar associado a condições como hipersensibilidade alimentar, parasitas intestinais ou hipertiroidismo, sendo o diagnóstico de ELP um diagnóstico de exclusão (Yvon, 2023).

Apesar de a ELP ser a DIII com maior prevalência, é crucial excluir outras formas da doença como a enterite eosinofílica, enterite granulomatosa ou a enterite neutrofílica. A enterite eosinofílica é o segundo tipo mais comum de DIII e caracteriza-se por um infiltrado predominantemente constituído por eosinófilos, embora também possa ocorrer em casos de doenças parasitárias; enquanto que a enterite granulomatosa, é uma forma menos comum, com formação de granulomas na parede do trato digestivo, associados a um infiltrado de macrófagos. Esta forma é observada em gatos com peritonite infecciosa felina ou micobacteriose. Embora seja uma forma rara, a enterite neutrofílica (com infiltrado constituído por neutrófilos) também pode ocorrer, sugerindo um processo infeccioso como causa da enterite (Yvon, 2023).

2.3. LINFOMA DE BAIXO GRAU

O linfoma é definido como sendo uma proliferação de linfócitos, e é também uma importante causa de malabsorção. É o tumor intestinal mais frequente em gatos, representando 44% a 63% dos tumores e geralmente, afeta animais de idade média a sénior (entre 12 e 13 anos). Ainda não existe um único modelo para caracterizar os linfomas digestivos felinos. O sistema da "working formulation of National Cancer Institute" (NCIwf) dos Estados Unidos associa critérios morfológicos a um grau histológico, geralmente associado à classificação de REAL/WHO utilizando o imunofenótipo do linfoma (Briscoe *et al.*, 2011). Os linfomas digestivos são ainda classificados de acordo com a arquitetura (mucoso ou transparietal) (Descamps, 2018).

Em gatos, o linfoma alimentar parece ser mais comum e distinguem-se três grandes graus histológicos, incluindo a taxa mitótica: o linfoma digestivo de baixo grau, o de grau intermédio e o de alto grau. Uma forma rara e agressiva é o linfoma de grandes células granulares. O linfoma de baixo grau é composto por pequenas células bem diferenciadas, com citoplasma reduzido e núcleo redondo de pequenas dimensões, apresentando uma baixa taxa de mitose e geralmente uma progressão lenta (a estimativa do tempo médio de sobrevivência é de 19-29 meses). Este facto diferencia-o dos linfomas de grau intermédio a alto, algumas vezes pleomórficos, (Descamps, 2018) com citoplasma abundante; e do linfoma com linfócitos grandes granulares, com alta taxa de mitose e rápida progressão (com um tempo médio de sobrevivência de cerca de 7-10 meses) (Al-Ghazlat e Rezende, 2017). O LGCP é composto principalmente por linfócitos do tipo T, localizados além da mucosa digestiva, enquanto que os linfomas de alto grau intestinais são constituídos mais frequentemente por linfócitos do tipo B. A arquitetura tecidual também é um critério de classificação: os linfomas mucosos são mais frequentemente linfomas de baixo grau, com linfócitos pequenos, de tipo T. Caracterizam-se por um infiltrado de linfócitos tumorais limitado ao epitélio e à lâmina própria, com uma extensão mínima à submucosa. (Descamps, 2018). Enquanto que os linfomas transparietais apresentam um infiltrado de maior extensão, até a submucosa e a camada muscular e são geralmente linfomas de alto grau com grandes células. (Descamps, 2018).

O linfoma digestivo de baixo grau é principalmente localizado no intestino delgado (mais de 90% dos casos), mais precisamente no jejuno, seguido pelo íleo e duodeno (Tabela 2). Podem ocorrer de modo focal, multifocal ou difuso (Descamps, 2018).

Tabela 2: Localização preferencial das lesões histológicas identificadas em caso de linfoma gastrointestinal de pequenas células (adaptado de Freiche *et al.*, 2021)

Porção do trato digestivo	Frequência da deteção de LGCP (em %)
Estomago	6.7 % - 33 %
Duodeno	70.6 % - 83 %
Jejuno	92.3 % - 100 %
Íleo	93 % - 94.4 %
Colon	0 % - 20 %

A etiopatogenia do linfoma de baixo grau é mal conhecida. A implicação do FeLV e, algumas vezes do FIV, é evocada, mas não explica o desenvolvimento deste tipo de linfoma. De facto, embora a relação causal entre linfomas de alto grau, como o linfoma mediastínico, e a infeção por FeLV tenha sido bem documentada (Versteegh *et al.*, 2023), a associação entre linfoma intestinal de baixo grau, como o LGCP, e infeções por FeLV e FIV é pouco documentada. A maioria dos gatos com LGCP apresenta testes serológicos negativos para FeLV e FIV (Marsilio *et al.*, 2023). No entanto, alguns estudos encontraram material genético do FeLV em amostras de gatos com LGCP utilizando imunohistoquímica

(IHQ) ou reação em cadeia da polimerase (PCR) e, por conseguinte, o papel das infeções regressivas na formação dos linfomas ainda não é claro (Jackson *et al.*, 1993)

Outros fatores provavelmente desempenham um papel na etiopatogenia da doença, especialmente a presença de uma DIII preexistente. A inflamação crónica é um conhecido promotor da oncogénese, e vários argumentos sustentam a hipótese de que a ELP e o LGCP representam um *continuum* e não duas entidades patológicas distintas. Atualmente, suspeita-se que possa existir progressão da ELP para LGCP com base na frequente coexistência de lesões inflamatórias e neoplásicas em gatos com LGCP, uma história prévia de ELP ou ambas. Além disso, a inflamação concomitante no mesmo ou em outras partes do trato gastrointestinal é documentada em até 60% dos gatos com LGCP (Marsilio *et al.*, 2023). Sugere-se que a ELP possa ser uma condição pré-neoplásica alguns animais, mas a frequência de transformação maligna da ELP em linfoma é desconhecida. Os impactos da microflora digestiva e da alimentação também são mencionados. (Descamps, 2018).

O papel da exposição ambiental ao fumo de tabaco na etiopatogenia do EC em gatos tem sido evocado. Dois estudos investigaram esta possibilidade como causa para o desenvolvimento de linfoma intestinal em gatos mas tiveram resultados opostos: o primeiro encontrou um risco significativamente elevado de desenvolvimento, sem especificar o tipo de linfoma (Bertone, 2002); o segundo estudo não encontrou qualquer associação entre a concentração de nicotina no pêlo de gatos e o desenvolvimento de linfoma gastrointestinal (Smith *et al.*, 2020). Portanto, esta questão permanece controversa.

3. ABORDAGEM AO PACIENTE FELINO COM ENTEROPATIA CRÓNICA

3.1. ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Os gatos geralmente apresentam histórico de sinais clínicos digestivos com duração superior a três semanas, ou seja, sinais crónicos, persistentes ou recorrentes. A perda de peso é o sinal mais comum (80-90%), seguido por vômitos (70-80%), anorexia (60-70%) e diarreia (50-65%) (Marsilio, 2021). Quando o duodeno está gravemente afetado, os vômitos podem ser o principal sinal e a diarreia pode ser leve ou inexistente (Nelson e Couto, 2020). A perda de peso muitas vezes passa despercebida pelos proprietários devido à sua progressão muito gradual ao longo de semanas ou meses. Os gatos frequentemente perdem massa muscular primeiro e podem desenvolver sarcopenia significativa, especialmente ao longo da coluna vertebral, seguida pela perda de tecido adiposo. As áreas de gordura na região abdominal são frequentemente preservadas, mesmo em gatos caquéticos (Marsilio, 2021).

Um estudo recente revela que os sinais clínicos apresentados até ao diagnóstico estão presentes durante mais tempo nos gatos com LGCP (média de 365 dias; intervalo, 62-1460 dias) em comparação com os gatos com ELP (média de 107 dias; intervalo, 7-1095 dias) (Freiche *et al.*, 2021).

Em alguns casos, o animal é submetido a vários tratamentos, sem melhoria, até ao diagnóstico. Inicialmente, os próprios tutores podem preferir a administração de um tratamento sintomático no início do aparecimento dos sinais clínicos. Para controlar os vômitos, o médico veterinário pode recomendar

antieméticos, como o maropitant, protetores gástricos, como sucralfato, e antiácidos como o omeprazole. Em relação à diarreia, podem utilizar-se adsorventes como a diosmectite, com probióticos. A utilização de anti-helmínticos é também frequentemente associada a estas abordagens terapêuticas. A mirtazapina também pode ser considerada, para estimular o apetite. Quando esses tratamentos falham podem ser implementadas mudanças na dieta principalmente quando há suspeita de intolerância alimentar (Nelson e Couto, 2020).

O exame físico pode revelar ansas intestinais difusamente espessadas, linfadenopatia mesentérica e desconforto abdominal, frequentemente localizado no abdómen cranial, possivelmente relacionado com pancreatite e/ou colangiohepatite concomitantes (Marsilio, 2021). Em alguns casos, podem ser detetadas à palpação grandes massas, muito sugestivas de processos neoplásicos, linfomas ou outros tumores, embora não se possa descartar outras possibilidades como doenças infecciosas (como peritonite infecciosa felina (PIF), doença fúngica, micobactérias). A apresentação clínica pode variar amplamente, podendo haver sinais clínicos relativos às comorbilidades, como hipertireoidismo, doença renal crónica, pancreatite crónica, colangite crónica, urolitíase e cardiomiopatia hipertrófica. Além disso, gatos com ELP ou LGCP podem apresentar um exame físico normal (Marsilio *et al.*, 2023).

3.2. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

3.2.1. Análises biológicas

O objetivo das análises sanguíneas é descartar causas extra- gastrointestinais, parasitas, enteropatias responsivas à dieta (FRE), bem como anomalias estruturais intestinais. No entanto, contribui para a investigação das possíveis comorbilidades da EC (por exemplo, doença das vias biliares) e explora a possibilidade de uma doença concomitante, mesmo que não haja relação direta com a enteropatia suspeita. Isso pode influenciar uma mudança no plano diagnóstico e terapêutico (por exemplo, no caso de diabetes mellitus, a prescrição de glucocorticoides é controversa). A análise envolve geralmente um hemograma, uma exploração bioquímica, doseamentos hormonais (hormona da tiroide) e urianálise. Realizar coprologias ou desparasitações de amplo espectro é útil tanto para fins diagnósticos quanto terapêuticos, especialmente para identificar doenças que respondem bem à dieta. De facto, alguns marcadores fecais têm sido estudados e destacam-se como promissores para o diagnóstico das EC em gatos (Riggers *et al.*, 2023). Um desses marcadores é a proteína S100A12, também conhecida como calgranulina, cuja concentração fecal é significativamente maior em gatos com EC (94 ng/g) em comparação com os saudáveis (4 ng/g). Não foram, no entanto, encontradas diferenças significativas entre gatos com ELP e LGCP (Zornow *et al.*, 2023).

A hipoalbuminémia é frequentemente descrita em pacientes com linfoma em comparação aos com ELP, mais precisamente em mais de 50% dos casos (Valentin and Husson, 2019). A origem não está totalmente esclarecida: pode estar associada à inflamação sistémica, perdas sanguíneas ou de

proteínas digestivas (Marsilio *et al.*, 2023). A hipercalcemia paraneoplásica, embora sugestiva de linfoma, não é sensível nem específica. (Defarges, 2022).

O doseamento das hormonas da tiroide em gatos de idade superior a 6 anos, sobretudo em caso de perda de peso, polifagia, vômitos e/ou diarreias, permite excluir ou confirmar o hipertiroidismo. Gatos com pancreatite podem apresentar letargia, desidratação, hiporexia, vômitos e diarreias, portanto esta doença também tem de ser considerada como diagnóstico diferencial. De facto, foi sugerido, com base na análise da fPLI (lípase pancreática específica felina) no sangue, que ela está aumentada, ou seja, acima de 5.3µg/L em caso de inflamação. No entanto, essa análise não é muito específica, pois uma inflamação dos órgãos adjacentes também pode causar um aumento desse parâmetro. Assim, para o diagnóstico de pancreatite é necessário associar os sinais clínicos e resultados laboratoriais com os achados ecográficos (Forman *et al.*, 2021). Além disso, pode ser necessária a investigação e exclusão da insuficiência pancreática exócrina (IPE) em gatos com perda de peso, diarreia e aumento do apetite. Nesse sentido, a análise da TLI felina (imunorreatividade semelhante à tripsina) é a ferramenta usual e é considerada baixa em relação aos valores de base, ou seja, inferior a 8µg/L em caso de IPE. No entanto, foi demonstrado que gatos com distúrbios da função renal têm aumento na concentração da TLI felina, o que pode ocultar o diagnóstico de IPE (Steiner, 2012). O doseamento de folato (vitamina B9) e cobalamina (vitamina B12) também são recomendados, tanto para ajudar a compreender a severidade e a localização da doença digestiva, como para avaliar a necessidade de suplementação. De facto, uma hipocobalaminemia (<200ng/L) pode ser observada devido à absorção exclusiva da vitamina na região do íleo, uma área frequentemente afetada em gatos com ELP ou LGCP. A origem deste défice é multifatorial: principalmente devido à diminuição da capacidade de absorção da mucosa intestinal, podendo também ser potencializada por um fenómeno de disbiose, onde algumas bactérias da microflora podem consumir a cobalamina (Freiche *et al.* 2021, Marsilio *et al.*, 2023). Pode ainda haver hipocobalaminemia em gatos com IPE por defice em factor intrínseco, pelo que a existência de comorbilidades pancreáticas pode agravar o défice de vitamina B12. A identificação de hipofolatemia em conjunto com hipocobalaminemia está associada a um prognóstico menos favorável. (Marsilio, 2021). Um estudo recente revelou uma maior prevalência de hipocobalaminemia em gatos com LGCP (Freiche *et al.*, 2021a).

3.2.2. Imagiologia: Ecografia

A ecografia é geralmente o primeiro exame de imagem realizado em casos de distúrbios digestivos crónicos. Permite avaliação da arquitetura da parede gástrica e intestinal, a visualização dos outros órgãos e a deteção de possível hipertrofia dos linfonodos (Al-Ghazlat e Rezende, 2017). Os critérios que devem ser explorados ecograficamente são: a estratificação da parede digestiva, o conteúdo endoluminal, o peristaltismo e a presença de linfonodos mesentéricos e ileocólicos com tamanho superior a 4.5-5 mm de espessura (Valentin e Husson, 2019). A ultrassonografia identifica segmentos

intestinais anormais e auxilia na decisão entre a realização de biópsias por endoscopia ou laparotomia. Além disso, é útil no diagnóstico de comorbilidades, que são frequentemente encontradas em gatos idosos (Marsilio *et al.*, 2023).

A figura 1 ilustra as alterações ecográficas observadas na parede digestiva em caso de EC. O espessamento é localizado especialmente na camada muscular porque o gato tem um LGCP. Entre 50% e 95% dos gatos diagnosticados com EC apresentam um espessamento difuso da camada muscular, submucosa ou mucosa do intestino delgado (Freiche *et al.*, 2021). Segundo um estudo, a espessura média da mucosa foi maior em gatos com LGCP (1,4 mm) em comparação com aqueles com ELP (1 mm) (Freiche *et al.*, 2021a).

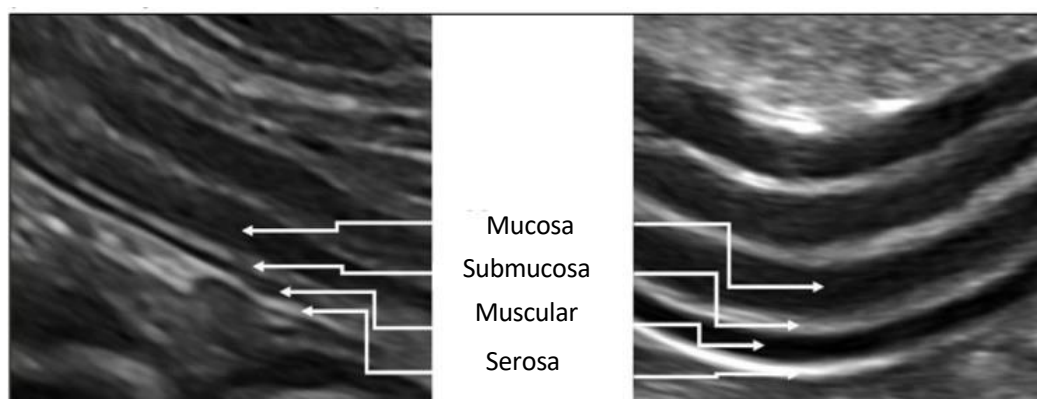


Figura 1: Aspeto ecográfico da estrutura em camada do intestino delgado de um gato saudável (esquerda) em comparação com um gato com sinais clínicos de EC (direita) (adaptado de Marsilio, 2021).

As alterações na parede intestinal podem sugerir uma distinção entre gatos com ELP e LGCP. Dois estudos indicaram um aumento significativo na espessura da camada muscular em gatos com linfoma (Marsilio *et al.*, 2023). Outro estudo revelou que a mucosa jejunal é significativamente mais fina em gatos com linfoma (Freiche *et al.*, 2021). O espessamento da camada muscular sugere linfoma de células T em gatos, mas a confirmação histopatológica é essencial (Defarges, 2022). Um estudo mais antigo descobriu que, embora a presença de anomalias na mucosa seja altamente sugestiva de lesões histológicas, o espessamento da submucosa ou da camada muscular não se correlacionou com lesões histopatológicas nestes segmentos (Guttin *et al.*, 2019). A enterite eosinofílica é um diagnóstico diferencial importante em gatos com espessamento difuso da camada muscular, sendo que a camada muscular geralmente é mais fina do que na enterite linfoplasmocitária (Marsilio *et al.*, 2023). Nódulos, massas, espessamento intestinal difuso resultante de doença infiltrativa, secções dilatadas do intestino não obstruídas e/ou constrições focais são possíveis achados, embora o intestino também possa parecer normal à primeira vista (Nelson e Couto, 2020).

É relevante observar que a DIII pode ocasionar linfadenopatia mesentérica leve a moderada (Nelson e Couto, 2020). Resultados de dois estudos revelaram que o tamanho médio dos linfonodos era significativamente maior em gatos com linfoma em comparação com gatos saudáveis, contudo, não foram encontradas diferenças entre o tamanho na ELP ou no LGCP (Marsilio *et al.*, 2023). Outro estudo concluiu que o tamanho, a ecogenicidade, a presença de esteatite e a estrutura dos linfonodos jejunais apresentaram diferenças significativas entre gatos com LGCP e aqueles com ELP (Tabela 3). Nos gatos com linfoma, os linfonodos jejunais são significativamente mais espessos, esféricos e têm menor ecogenicidade (Freiche *et al.*, 2021).

Tabela 3: Características ecográficas utilizadas pelo diagnostico diferencial do LGCP e ELP (adaptado de Freiche *et al.*, 2021).

		ELP	LGCP
MUCOSA	Espessura média da mucosa	1 mm	1.4 mm
LINFONODO JEJUNAL	Esfericidade aumentada	Rara (6% dos casos)	Muito frequente (85% dos casos)
	Ecogenicidade diminuída	Rara (12% dos casos)	Frequente (65% dos casos)
	Espessura	4.2 mm	6.7 mm
EFUSAO	Presença efusão abdominal	Rara (14% dos casos)	Frequente (45% dos casos)

Por outro lado, uma pesquisa sobre achados ecográficos em 22 gatos com hipocobalaminemia relatou a ausência de alterações ecográficas em 54% dos gatos com ELP, em 15% dos gatos com linfoma e em 12% com outras neoplasias intestinais. Esta observação indica que a ausência de alterações ecográficas não exclui a presença de doença gastrointestinal clinicamente relevante em gatos (Jugan e August, 2017).

O exame ecográfico pode orientar na escolha do método de colheita de amostras úteis para o exame histológico. Por exemplo, um gato com alterações intestinais difusas é um melhor candidato para realizar biópsias por endoscopia. Pelo contrário, em casos de lesões focais (principalmente no jejuno) ou de uma lesão duvidosa nas camadas não mucosas, ou ainda em casos de danos em vários órgãos, serão preferíveis biópsias por laparotomia (Yvon, 2023).

A interpretação da literatura que avalia a ecografia é complexa, assim como acontece com outros testes de diagnóstico. Isso deve-se à variabilidade do equipamento (especialmente ao longo do tempo), à discrepância entre observadores, à natureza do estudo (se é prospectivo ou retrospectivo e qual a abordagem adotada, seja do ponto de vista da radiologia, da medicina interna ou da patologia), ao número de casos examinados, aos critérios de inclusão de gatos saudáveis ou doentes, à possibilidade

de doença segmentar ou subclínica, à presença de comorbilidades, à diversidade de tipos de linfomas e aos tratamentos anteriores. (Marsilio *et al.*, 2023).

3.2.3. Técnicas de Citologia/Biopsia

Em caso de alterações dos linfonodos ou da presença de massas abdominais, a análise citológica é obtida por citopunções, muitas vezes ecoguiadas (Marsilio, 2021). A técnica de citologia, aspirativa ou não, é uma ferramenta valiosa para descartar diagnósticos diferenciais importantes em gatos com sintomas de enteropatia crónica, como linfomas de alto grau, outras neoplasias de células redondas ou doença fúngica (Marsilio *et al.*, 2023). No entanto, esta abordagem não fornece uma compreensão completa da arquitetura da área examinada e não permite uma distinção definitiva entre a enterite linfoplasmocitária e linfoma de baixo grau. Na ELP, é comum observar um infiltrado composto por linfócitos maduros e células plasmáticas na lâmina própria do intestino delgado, enquanto no LGCP predominam linfócitos maduros, bem diferenciados e de tamanho reduzido. O diagnóstico de linfoma requer a demonstração de linfócitos neoplásicos, que podem ser obtidos com agulha fina com aspiração ou não dos linfonodos jejunais. No entanto, a avaliação citológica da mucosa não é confiável para o diagnóstico de inflamação linfocítica porque os linfócitos e os plasmócitos estão normalmente presentes na mucosa intestinal (Nelson e Couto, 2020).

Para obter um diagnóstico definitivo e diferenciar com maior precisão entre a enterite linfoplasmocitária (ELP) e o linfoma intestinal de baixo grau, a biópsia é considerada o exame “gold standard” (Marsilio *et al.*, 2023). Frequentemente, é recomendada a realização de uma avaliação histológica quando uma abordagem diagnóstica abrangente e testes terapêuticos não conseguem identificar a causa da enteropatia crónica. Existem duas técnicas disponíveis, realizadas por laparotomia ou endoscopia, cada uma com suas vantagens e desvantagens. Embora as biópsias por endoscopia sejam consideradas o método de escolha, vários fatores podem apresentar desafios, como o tamanho insuficiente das amostras, técnicas inadequadas de colheita, doença segmentar, a coexistência de linfoma de baixo grau e inflamação no mesmo indivíduo, semelhanças histológicas e divergências de interpretação entre patologistas. A possibilidade de evolução da enterite linfoplasmocitária para linfoma de baixo grau complica ainda mais o diagnóstico (Al-Ghazlat e Rezende, 2017).

Um dos principais desafios enfrentados durante a realização de biópsias do trato digestivo é garantir que a amostra de tecido seja obtida no local correto e com profundidade suficiente. Por esse facto, a técnica de laparotomia oferece a vantagem de permitir biópsias da totalidade da espessura intestinal, bem como a colheita de amostras de áreas extraintestinais. O acesso facilitado ao jejuno por meio desse método contribui para a obtenção de amostras de maior qualidade, uma vez que foi observado que ambos os distúrbios afetam mais esse segmento. Além disso, essa técnica possibilita a colheita de amostras extraintestinais, o que pode ser útil para detetar comorbilidades suspeitas, identificadas durante exames ecográficos prévios. Alguns estudos destacam a eficácia da biópsia transparietal, demonstrando que o linfoma de baixo grau, em comparação com a ELP, apresenta infiltração além da

mucosa, atingindo as camadas profundas e comprometendo a arquitetura tecidual normal (Freiche *et al.*, 2021).

As principais limitações da técnica de biópsia por laparotomia incluem a obtenção de um número restrito de amostras (geralmente ≤ 5 amostras) por causa do risco associado a cada novo sítio biopsiado, e a impossibilidade de visualizar a mucosa durante a seleção do local de colheita. Além disso, existem riscos cirúrgicos envolvidos, como deiscência da sutura, tempo prolongado de recuperação e complicações na cicatrização, frequentemente resultando na necessidade de adiar o tratamento até que a cicatrização esteja completa. Outra desvantagem é que a capacidade de diagnóstico pode ser comprometida quando as amostras de biópsia são obtidas em forma de cunha, um erro comum associado ao operador (Marsilio *et al.*, 2023). Por isso, pode ser considerado uma biópsia incisional normal ou com um instrumento com agulha semiautomática. Nesse caso, foi obtida uma biópsia de espessura total de 1,3 mm de largura (Maggiar *et al.*, 2023).

Na verdade, essa forma envolve uma grande extensão da serosa, atravessando a camada muscular até a mucosa. Embora o tamanho da amostra pareça suficiente, na realidade, a área avaliável da mucosa é pequena, danificada ou até mesmo ausente. Em gatos com hipoalbuminemia, onde o processo de cicatrização é considerado comprometido, as biópsias por laparotomia representam um risco acrescido (Valentin and Husson, 2019).

No que diz respeito às biópsias por endoscopia, esta técnica oferece a vantagem de possibilitar um exame visual direto da superfície da mucosa, sendo minimamente invasiva e com uma recuperação rápida. Amostras de biópsia podem ser colhidas diretamente de áreas da mucosa com lesões visíveis, e selecionar amostras em locais anormais, além de diagnosticar outras lesões, como úlceras, erosões ou linfangiectasia (Al-Ghazlat and Eriksson de Rezende, 2017). Além disso, se necessário, o tratamento médico pode ser iniciado imediatamente após a endoscopia, aguardando os resultados histopatológicos (Marsilio *et al.*, 2023).

Com o equipamento endoscópico adequado, é possível realizar exames regulares e biópsias no jejuno proximal, embora as lesões no jejuno médio a distal estejam fora do alcance do endoscópio, segmento mais afetado em caso de EC. A dificuldade de transposição do piloro em gatos, agravada pela perda da elasticidade dessa área e o estreitamento do local adquirido em gatos com EC é uma limitação importante para os procedimentos endoscópicos (Freiche *et al.*, 2021). Além disso, a introdução do endoscópio no colon proximal pode representar um desafio em alguns casos devido à angulação da junção ileocólica, o que pode dificultar o acesso ao íleo proximal. Na verdade, os locais habituais de LGCP são a junção íleo-ceco-cólica e o jejuno, e nenhum destes sítios é geralmente biopsiado durante a gastroduodenoscopia (Al-Ghazlat e Rezende, 2017). Erros relacionados com o operador podem incluir a colheita de um número inadequado de amostras ou amostras de qualidade inferior, como amostras superficiais compostas apenas por vilosidades esmagadas, resultando em resultados falsamente negativos (Marsilio *et al.*, 2023). Algumas vezes, os resultados estão pouco relacionados

com a gravidade clínica e não existe consenso entre os patologistas quanto às recomendações (Allenspach, 2020). No entanto, realizar biópsias em mais de um local, como no duodeno e no íleo em vez de apenas no duodeno, às vezes é crucial para detetar alterações inflamatórias e neoplásicas (Al-Ghazlat e Rezende, 2017).

Um estudo relatou que, usando a técnica endoscópica, são necessários no mínimo 6 amostras de biópsia da mucosa do duodeno e 3 a 5 amostras do íleo de qualidade adequada em gatos para uma avaliação histopatológica confiável. Um outro constatou que, com o mesmo método, eram necessárias de 10 a 15 amostras de biópsia duodenal para confirmar lesões inflamatórias leves com uma confiança mínima de 90%. (Willard *et al.*, 2008). A Associação Veterinária Mundial de Animais de Companhia (WSAVA - World Small Animal Veterinary Association) publicou recomendações em 2010 referentes ao exame endoscópico do trato gastrointestinal, incluindo o número e a qualidade das amostras coletadas, bem como os critérios para a avaliação histológica de biópsias endoscópicas. Em gatos, a recolha de mínimo 6 amostras de tecido gástrico ou duodenal era suficiente para diagnosticar as atrofia das vilosidades e uma infiltração celular característica moderada a severa (Washabau *et al.*, 2010). Estudos indicaram que o tamanho da pinça estava relacionado com a qualidade das amostras de biópsia, sendo que as pinças de maior capacidade proporcionam uma qualidade de amostra superior. Pinças de tamanho 2,4 mm (*versus* 1,8 mm) resultaram em uma maior percentagem de amostras de biópsia adequadas e avaliáveis (Bottero *et al.*, 2018).

Um estudo evidenciou que as amostras de biópsia obtidas por meio de endoscopia eram insuficientes para uma diferenciação precisa entre ELP e LGCP. A incapacidade de avaliar completamente a integridade arquitetural de todas as camadas intestinais em biópsias por endoscopia, aliada à distribuição segmentar das lesões, tem alimentado o debate sobre a melhor abordagem técnica (biópsia cirúrgica transparietal *versus* biópsia por endoscopia) para distinguir entre as duas doenças. (Al-Ghazlat e Rezende, 2017). Assim, as recomendações do ACVIM destacam que, quando se consideram necessárias biópsias digestivas, a laparotomia é o método preferencial (Marsilio *et al.*, 2023).

Distinguir entre LGCP e uma ELP grave pode ser extremamente difícil, mesmo com amostras de tecido. Em alguns casos, animais com reações alimentares intensas podem apresentar resultados de biópsia que se assemelham a um linfoma. Se as amostras de biópsia forem de qualidade marginal, seja em termos de tamanho ou de artefactos presentes, pode ser fácil diagnosticar erroneamente uma ELP em vez de um linfoma, especialmente se este último estiver causando uma reação tecidual secundária. É importante notar que gatos com DIII podem apresentar linfadenopatia mesentérica leve a moderada, não sendo a linfadenopatia exclusiva de linfoma intestinal (Nelson e Couto, 2020).

3.2.4. Histopatologia

O exame histopatológico de amostras de biópsia de tecidos com coloração de hematoxilina e eosina (H&E) é o "gold standard" para o diagnóstico da EC (Marsilio, 2021). A preparação das amostras é uma

etapa crucial: uma fixação inadequada pode prejudicar a interpretação dos resultados histológicos (Marsilio, 2021). As amostras são fixadas numa solução de formol tamponado a 10%, desidratadas e impregnadas com parafina. Isso permite que sejam obtidos cortes de alguns micrómetros de espessura e que a amostra seja corada com H&E.

Em 2008, a WSAVA estabeleceu critérios histológicos para avaliar amostras endoscópicas, criando uma escala de classificação de 0 a 3, que vai desde o estado normal (0) até o severo (3), abrangendo mudanças na arquitetura, como danos no epitélio ou distensão das criptas, além do grau e qualidade do infiltrado celular na mucosa (Day et al. 2008, Washabau *et al.*, 2010). No entanto, esse esquema não diferenciava claramente entre ELP e linfoma de baixo grau em gatos. Em 2021, uma nova escala desenvolvida especificamente para gatos permitiu essa distinção, destacando a necessidade de avaliar separadamente o epitélio e a lâmina própria (Freiche et al., 2021).

Assim, três critérios são estabelecidos: o aspeto do infiltrado (monomórfico ou misto), a repartição e a quantidade de linfócitos no epitélio e as alterações arquiteturais (lesões epiteliais, atrofia e fusão das vilosidades, abscessos das glândulas ou vilosidades rombas) (Freiche *et al.*, 2021).

O monomorfismo do infiltrado linfocítico orienta o diagnóstico na direção do linfoma, enquanto uma população mista de linfócitos de diferentes tamanhos, plasmócitos e granulócitos neutrófilos e eosinófilos localizados principalmente na mucosa é mais evocador duma ELP. O processo inflamatório é também caracterizado por alterações da arquitetura da parede digestiva em gatos com ELP. Em caso de LGCP, os linfócitos atenuam a distinção entre a lâmina própria e o epitélio (se linfoma epiteliotrópico) e, por vezes, camadas de tecido mais profundas da submucosa e da muscular (linfoma transparietal). Um importante epiteliotropismo dos linfócitos, difuso ou focal na forma de placas, é um critério relevante, mas não absoluto em favor do linfoma. A ausência de epiteliotropismo não é necessariamente um critério de exclusão do linfoma (Moore 2012, Valentin e Husson 2019). Da mesma maneira que a deteção de linfócitos na submucosa não é específica de linfoma; podem ser encontrados linfócitos na submucosa de gatos com DIH (Marsilio, 2021).

O diagnóstico histológico da inflamação da mucosa é subjetivo e as amostras de biopsia são frequentemente sobre interpretadas. O ELP "ligeiro" refere-se frequentemente a tecido essencialmente normal (Nelson e Couto, 2020). Os casos ambíguos apresentam características inflamatórias e neoplásicas, tais como epiteliotropismo num fundo polimórfico, identificação inconsistente de ninhos ou placas em vilosidades individuais e áreas de linfócitos monomórficos na lâmina própria num fundo polimórfico (Marsilio et al., 2023).

Embora as mudanças na arquitetura intestinal forneçam pistas sobre a gravidade da doença, os infiltrados celulares também são cruciais, pois podem indicar a causa subjacente. Um aumento significativo de eosinófilos pode estar ligado a parasitas, alergias alimentares ou linfoma de células T (Barrset *et al.*, 2002); ou ser indicativo de síndrome hipereosinofílica, caracterizada pelo aumento na produção dessas células na medula óssea. Por outro lado, a presença de infiltrados neutrofílicos e/ou histiocíticos pode sugerir uma causa infecciosa, indicando a necessidade de testes adicionais, como coloração especial e ensaios específicos. (Simpson e Jergens, 2011a, Maunder *et al.* 2012)

3.2.5 Outros Exames Laboratoriais Relevantes

Considerando todas as razões mencionadas anteriormente, diagnosticar um linfoma gastrointestinal de baixo grau ou uma enteropatia linfoplasmocitária (ELP) por meio de histopatologia convencional pode ser desafiador. Em lesões neoplásicas, os linfócitos derivam de uma única célula precursora, resultando em células filhas com a mesma especificidade de recetores (monoclonais). Por outro lado, nos processos inflamatórios, os linfócitos originam-se de múltiplas células precursoras, levando a rearranjos policlonais de recetores antigénicos (Marsilio, 2021). As respostas inflamatórias geralmente envolvem uma variedade de células T, B e possivelmente outras células do sistema imunológico. Para auxiliar os patologistas nesse contexto, várias técnicas têm sido estudadas, incluindo imunocitoquímica (ICQ), imunohistoquímica (IHQ) e reação em cadeia da polimerase (PCR) (Marsilio, 2021).

3.2.5.1 Princípios de imunofenotipagem

Como parte do diagnóstico diferencial para ELP e LGCP, anticorpos são utilizados principalmente como marcadores celulares. De facto, vários estudos demonstraram que os LGCP são predominantemente fenótipos T “Cluster Differentiation” (CD, proteínas de membrana) 3+ (entre 63% e 73%, dependendo do estudo, de acordo com Marsilio *et al.*, 2023).

Os diferentes marcadores utilizados dependem do objetivo pretendido (Tabela 4).

Dados recentes indicam que o índice de proliferação Ki67 dos linfócitos pode ser medido no epitélio e na lâmina própria e seria mais elevado nestes dois locais em caso de LGPC em comparação com a ELP (Freiche 2018). A mediana dos níveis de expressão do Ki-67 na população neoplásica na lâmina própria foi significativamente mais elevada nos casos de LGITL (30%) do que nos casos de LPE (10%) (Freiche *et al.*, 2021). A atividade proliferativa (índice MIB-1) foi determinada contando-se as células positivas para Ki-67 em um total de 1000 células neoplásicas em cães (Matsumoto *et al.*, 2018).

Tabela 4: Marcadores imunohistoquímicos mais frequentemente utilizados no diagnóstico diferencial entre ELP e LGPC (adaptado de Marsilio *et al.*, 2023)

Tipo de célula e função	Anticorpos (Ac)
Linfócito T	CD3
Linfócito B	CD20, CD79a, BLA36, Pax 5 (antigénio nuclear)
Mitose celular (fase M) – índice de proliferação	Ki-67
Marcador oncogénico	STAT5

As técnicas de imunofenotipagem utilizadas para distinguir entre ELP e LGCP englobam a imunohistoquímica e a imunocitoquímica. O princípio baseia-se no reconhecimento de um antígeno por um Ac específico e na revelação deste complexo antígeno-anticorpo através de uma reação

química que envolve uma enzima e o seu substrato. Este processo pode ser dividido em três etapas: o pré-tratamento (fixação, armazenamento, conservação das amostras), a incubação dos Ac primários, secundários ou terciários; e a visualização da reação imunológica (Fauquet, 2021). É igualmente caracterizado como direto ou indireto. O método direto é mais simples e rápido, onde um Ac específico "primário" é ligado a um marcador. Por outro lado, o método indireto utiliza um Ac primário que é reconhecido por um secundário que contém o marcador: esta técnica é mais sensível (Fauquet, 2021).

A imunohistoquímica (IHQ) refere-se ao processo de localizar antígenos em células de uma amostra de tecido, explorando o princípio da ligação específica de anticorpos a antígenos no tecido biológico. É utilizada para demonstrar a presença ou ausência de uma proteína nas células de uma amostra de tecido. As vantagens desta técnica são a sua fácil realização, o baixo custo e a preservação da arquitetura celular das amostras. No entanto, erros técnicos e a dificuldade em quantificar os resultados são desvantagens a considerar (Verma, 2022).

Existe também uma técnica derivada, a ICQ, que utiliza o mesmo princípio, mas tem como objetivo localizar o Ac em células isoladas em amostras colhidas com aspiração com agulha fina. É baseada na marcação específica do núcleo, do citoplasma ou da membrana de uma célula ou de uma determinada linhagem celular, revelando marcadores moleculares. A utilização de Ac específicos a um marcador, potencialmente associado com um segundo ou um terceiro Ac, juntamente com um complexo enzimático ligado aos Ac permite a revelação de um substrato enzimático corado, o cromogeno (Bonnet, 2022).

A imunofenotipagem permite de facto, caracterizar os tecidos e doenças de forma a elucidar o tecido de origem de uma neoplasia, subtipagem de neoplasias, pesquisa de fatores prognósticos, terapêuticos e índices proliferativos de algumas lesões, identificação de estruturas, organismos e materiais secretados pelas células bem com identificação de agentes infecciosos (Sampaio *et al.*, 2023).

3.2.5.2 Imunocitoquímica

Embora a histopatologia seja o método de eleição para o diagnóstico de linfoma, a citologia é a técnica de primeira escolha na abordagem diagnóstica, por ser fácil, económica e pouco invasiva (Sampaio *et al.*, 2023).

No caso de pacientes de risco, em que a cirurgia não é opção, o exame citológico representa uma opção menos invasiva com custos e riscos anestésicos reduzidos e mais rápida quando comparado com a análise histopatológica. Além disso, a citologia permite a obtenção de novas amostras, facilmente, em caso de resultados não diagnósticos (Valenciano e Cowell, 2020). A imunocitoquímica (ICQ) usa as amostras das citologias e marcações nas lâminas são realizadas afim de revelar a morfologia das células, visualizar a população celular (seja homogénea ou não) e a sua imunorreatividade. Para isso, anticorpos (Ac) inativados, como os Ac anti-CD3 e anti-CD20, podem ser usados para reconhecer células T e B, respetivamente. Como exposto na figura 2, a técnica de marcação necessita dois Ac específicos: um primário que tem afinidade para a proteína alvo localizada

na célula; e um secundário que se liga ao primário e possui uma enzima, frequentemente a peroxidase, que converte um cromogeno de branco em acastanhado (o diamino-benzina ou DAB). Os primários são policlonais e têm uma capacidade de marcação membranar e citoplasmática. As células marcadas são arredondadas com ratio núcleo: citoplasma elevado evocador de linfócitos. No entanto, um linfonodo é constituído por linfócitos B e T localizados em sítios diferentes por isso, segundo o local da citopunção, pode ser obtido linfócitos B, T ou ainda ambos (Fauquet, 2021).

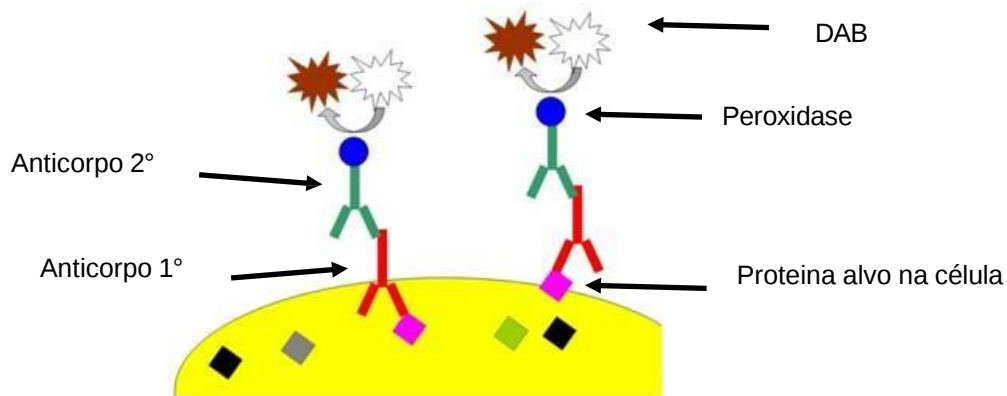


Figura 2 : Esquema da técnica de imunocitoquímica indireta (Adaptado de : Anon (n.d.). IMUNOHISTOQUÍMICA / IMUNOCITOQUÍMICA) ; DAB : diamino-benzina

Mas ao contrário da IHQ, cada amostra usada na ICQ resulta de uma única aspiração de agulha fina o que pode provocar fortes variações de qualidade de um esfregaço para outro e como consequência, grande variabilidade nos resultados. Uma grande vantagem da ICQ é o tempo de processamento das amostras, que é mais curto em comparação com a IHQ. Em alguns casos pode ser possível obter resultados no mesmo dia, o que pode ser útil em casos de diagnóstico pré-operatório rápido para orientar procedimentos cirúrgicos e protocolos de quimioterapia (Fauquet, 2021).

No entanto, os protocolos de marcação em ICQ variam daqueles em IHQ: por isso as máquinas utilizadas em histologia não podem ser usadas por citologia e as etapas da ICQ são, várias vezes, realizadas de forma manual (Fauquet, 2021). E em gatos, essa técnica ainda não é suficientemente precisa para diferenciar ELP de LGCP, bem como em caso de tumores pouco diferenciados onde a citologia pode ser insuficiente para identificar o tecido de origem. Muitas vezes é difícil obter um número suficiente de amostras de boa qualidade para estabelecer um diagnóstico preciso: as amostras podem apresentar artefactos e danos devido à colheita, preparação ou conservação. Por exemplo, podem surgir problemas de marcação inespecífica de fundo importantes devido a um esfregaço espesso, células raturadas ou ainda detritos celulares, que são frequentes em ICQ (Fauquet, 2021).

Para melhorar a qualidade das amostras, podem ser usados citoblocos. (Valenciano e Cowell, 2020, Sampaio *et al.*, 2023). Com esta técnica, o material celular recolhido por citologia é “transformado” em

pequenos blocos, com o auxílio de meios e protocolos específicos, e é depois processado como qualquer outra amostra histopatológica, podendo recorrer a IHQ (Marrinhas et al., 2021). Os resultados de IHQ em citoblocos para fenotipagem de linfomas podem ser mais consistentes do que em ICQ em lâminas de citologia (Sampaio et al., 2023). Esta técnica é especialmente relevante em casos em que a abordagem cirúrgica não é uma opção.

3.2.5.3 Imunohistoquímica

A coloração de rotina com H&E muitas vezes não é suficiente para diferenciar o LGCP de ELP. Assim, a IHQ desempenha um papel crucial no diagnóstico do LGCP, permitindo avaliar a uniformidade fenotípica do infiltrado de linfócitos por meio de colorações específicas. Permite igualmente a fenotipagem em casos das lesões tumorais. Esta técnica utiliza Ac específicos para reconhecer e ligar-se aos antígenos presentes nos tecidos biopsiados, possibilitando a deteção microscópica de biomarcadores de diferenciação e proliferação celular. Nesse sentido, permite determinar se o infiltrado é misto ou monomórfico, utilizando as mesmas amostras do exame histológico. (Marsilio et al., 2023). Por exemplo, a utilização de Ac anti-CD3 e anti-CD20 é fundamental para distinguir os linfócitos T e B nas amostras intestinais, possibilitando a avaliação de sua predominância relativa na mucosa. As colorações da IHQ ajudam a determinar se todos os linfócitos observados na coloração padrão de H&E pertencem a uma única linhagem ou se o infiltrado é composto por uma mistura de células T, células B e células plasmáticas. Esta distinção apoia o diagnóstico de linfoma no primeiro caso e o diagnóstico de inflamação, ou seja, ELP, no segundo (Marsilio, 2021).

A presença predominante de linfócitos T CD3+ na mucosa, tanto no epitélio quanto na lâmina própria, sugere a possibilidade de LGCP. Por outro lado, a deteção de uma população pleomórfica de células T CD3+ e células B CD20+ são sugestivos de ELP (Valentin and Husson, 2019).

No estudo de Freiche et al. (2021), observou-se um aumento significativo no número de células T CD3+ no epitélio, com uma média de 97% (intervalo de 20% a 100%) das células epiteliais sendo CD3+. Conforme esperado nos casos de LGCP, a proporção de células B CD20+ no epitélio e na lâmina própria foi muito baixa, com 5% e 20%, respetivamente. Resultados semelhantes foram encontrados no epitélio, onde os índices de proliferação foram de 20% em LGCP, em comparação com 5% em ELP. Com base nesses dados, foram estabelecidos pontos de corte de 20% e 30% para discriminar LGCP de ELP no epitélio e na lâmina própria, respetivamente, com uma especificidade superior a 95% em ambos os casos (Freiche et al., 2021). Um outro estudo definiu que o linfoma de células B ou T requer que mais de 75% dos linfócitos neoplásicos sejam positivos para o marcador de células B (PAX5) ou para o marcador de células T (CD3) (Sampaio et al., 2023).

A figura 3 destaca o aspeto das vilosidades intestinais em caso de linfoma ou de ELP. Em cima, 90% dos linfócitos das vilosidades são marcados CD3+, ou seja, em favor de um linfoma. Em comparação,

em baixo, os linfócitos T (CD3+) e B (CD20+) são em quantidades equivalentes, ou seja, em favor duma ELP (Valentin and Husson, 2019).

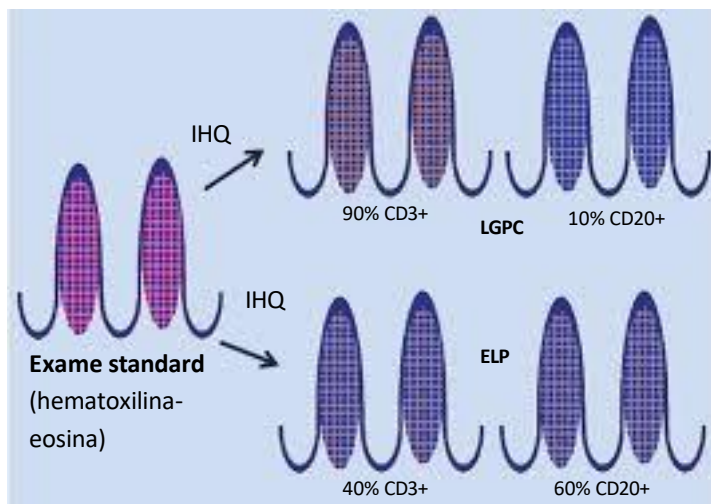


Figura 3: Princípio da imunohistoquímica (IHQ) aplicado às enteropatias linfocitárias (adaptado de Valentin and Husson, 2019). IHQ: imunohistoquímica; LGPC: linfoma gastrointestinal de pequenas células; ELP: enterite linfoplasmocitária.

3.2.5.4 Teste de clonalidade

A histopatologia e a IHQ podem, ainda assim, revelarem-se por vezes insuficientes para distinguir os dois. O teste de clonalidade pode ser uma opção nestes casos (Marsilio *et al.*, 2023). A análise da clonalidade pode ser realizada por meio de várias técnicas, como citometria de fluxo, análise *Southern blot* e *Polymerase chain reaction* (PCR). Destas, a técnica mais comum é a *PCR for Antigen Receptor* (PARR), que é amplamente utilizada em biópsias de gatos com EC (Marsilio *et al.*, 2023). Esta técnica também pode ser realizada a partir de lâminas de citologia, sendo um complemento útil a técnicas de avaliação citológica obtidas por punção ecoguiada (Valentin and Husson, 2019).

Numa fase avançada do desenvolvimento dos linfócitos, eles ganham recetores de antígeno na sua superfície. Estes recetores são únicos para cada célula e formam-se a partir de partes específicas de duas cadeias de recetores diferentes (cadeia leve e cadeia pesada). A produção de um recetor de antígeno completo implica, portanto, duas séries de rearranjos de segmentos genéticos, uma para cada locus de cadeia de recetor. O PARR avalia o comprimento dos genes de recetores de antígeno rearranjados. Os recetores de antígeno são gerados pelo rearranjo de diferentes genes nos *loci* dos recetores de imunoglobulinas (Ig) e dos recetores de células T (TCR) (Rout *et al.*, 2019).

No contexto da diferenciação entre ELP e LGCP, o objetivo da utilização da técnica de PCR é a amplificação de duas regiões distintas: a região CD3 do recetor de células T e os genes das cadeias

pesadas de imunoglobulinas (Ig) para os linfócitos B. Em 2005, um estudo foi pioneiro ao relatar esta ferramenta de diagnóstico para linfoma intestinal de células T em gatos (Moore *et al.*, 2005). As lesões neoplásicas, como LGCP, resultam na proliferação de uma única ou de poucas populações de células, gerando um produto PCR monoclonal ou oligoclonal, enquanto lesões reativas consistem em populações heterogêneas de linfócitos, resultando num produto de PCR policlonal, ou seja, indicativo de ELP (Valentin e Husson 2019, Freiche, 2021b). A literatura recente demonstra que os casos de ELP geralmente apresentam um padrão policlonal, enquanto mais de 90% dos casos de LGCP exibem um rearranjo clonal ou oligoclonal (Freiche et al., 2021).

No entanto, uma pesquisa recente revelou que essa técnica apresenta baixa especificidade (Marsilio, 2019). O estudo envolvendo vinte gatos assintomáticos do trato digestivo submetidos a biópsias por endoscopia, análise histológica, IHQ e PARR mostrou que doze deles apresentaram resultados de clonalidade sugestivos de uma população linfocítica monoclonal, indicando a possível presença de linfoma. A menos que a maioria dos gatos assintomáticos tenha linfoma digestivo, o estudo estima a especificidade do teste em cerca de 50%. Mesmo assim, o teste de PARR continua a ser uma ferramenta interessante. No entanto, devido à sua baixa especificidade, é recomendável que seja realizado apenas após exames morfológicos, como histologia convencional e IHQ, em casos de forte suspeita de linfoma, a fim de otimizar o valor preditivo positivo. Por outro lado, a sua sensibilidade em tecido fixado em formalina e incluído em parafina (FFPE) de gatos situa-se entre 89% e 91% (Radtanakatikanon *et al.* 2021, Marsilio *et al.*, 2023). Assim, poderia torná-lo ideal como parte de um protocolo de exclusão, devido ao seu alto valor preditivo negativo. Portanto, o teste de PARR pode ser uma alternativa quando a realização da IHQ não é possível ou não é recomendada por questões técnicas. No entanto, nesse cenário, é necessário tomar precauções ao interpretar os resultados (Valentin and Husson, 2019).

3.3. TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS ENTEROPATIAS CRÔNICAS EM GATOS

O Índice de Atividade da Enteropatia Crônica Felina (FCEAI) é um sistema de classificação clínica que avalia a gravidade da doença clínica e permite a monitorização da resposta ao tratamento. Em geral, o prognóstico é influenciado pela causa subjacente da doença. Gatos diagnosticados com FRE geralmente têm um bom prognóstico a longo prazo com controlo dietético adequado. A resposta ao tratamento pode variar entre os gatos com FRE, com alguns apresentando recorrências frequentes dos sintomas clínicos e outros não respondendo ao tratamento. Com o tratamento adequado, o prognóstico para LGCP geralmente varia de razoável a bom (Ewald *et al.*, 2021). O tratamento terapêutico da ELP e do LGCP em gatos pode ser semelhante, dependendo do estado da doença (atendendo a condição corporal, letargia, etc.), do temperamento do gato e das preferências do dono (Marsilio, 2021).

3.3.1. Enterite Linfoplasmocitária

O tratamento envolve uma abordagem de tentativa e erro sequencial e pode incluir uma combinação de manejo nutricional e fármacos imunossupressores. Alguns gatos com alterações histopatológicas leves a moderadas e sintomas clínicos, juntamente com níveis de albumina sérica acima de 2 g/L, podem começar o manejo nutricional (Allenspach, 2020). Se não houver resposta adequada, a terapia imunossupressora pode ser considerada. Por outro lado, pacientes com doença clínica moderada a grave e alterações histopatológicas intestinais, associadas a níveis de albumina sérica abaixo de 2 g/L, geralmente necessitam de terapia imunossupressora além do manejo nutricional (Nelson e Couto, 2020).

3.3.1.1. Alimentação e adjuvantes de dieta

O tratamento da DIII felina inicia-se com um ensaio dietético utilizando diversas opções, como dietas de fácil assimilação e alta digestibilidade, dietas monoproteicas e dietas de proteína hidrolisada (Kathrani et al., 2023).

As dietas de fácil assimilação contêm quantidades moderadas de proteínas e carboidratos e baixos teores de gordura e fibras, facilitando a digestão. As dietas monoproteicas consistem em fontes de proteína às quais o gato não foi exposto anteriormente, como peru, pato, veado ou peixe. Um histórico nutricional detalhado é necessário para identificar as fontes de proteína previamente consumidas pelo animal. As dietas de proteína hidrolisada contêm oligopeptídeos minimamente antigénicos em vez de proteínas intactas. A redução do peso molecular da proteína pode ser benéfica, já que proteínas com mais de 10 000 - 12 000 Dalton são antigénicas. (Kathrani *et al.*, 2017). O principal objetivo da hidrólise de proteínas para dietas especializadas é perturbar suficientemente a estrutura da proteína na dieta para remover quaisquer alérgenos e epítomos alérgenos existentes e, assim, evitar o reconhecimento imunitário por parte dos animais já sensibilizados para a proteína intacta (Cave, 2006).

Estimulantes de apetite como a mirtazapina 1.875 mg PO a cada 48 horas ou em pomada transdérmica aplicada na parte interna do pavilhão a cada 24 horas podem ser úteis. No entanto, se o gato continuar com anorexia, devem ser colocados dispositivos de alimentação, como um tubo de alimentação esofágico, para garantir um suporte calórico adequado e evitar complicações como a lipídose hepática. A necessidade de energia em repouso (RER) pode ser calculada através da seguinte fórmula: $70 \times (\text{peso corporal em kg})^{0.75}$ (Marsilio, 2021).

A dieta de eliminação tem de ser mantida no mínimo 4 a 6 semanas sem outras fontes de alimentação ou guloseimas. A resposta a um ensaio dietético geralmente acontece entre 1 a 2 semanas (Allenspach, 2020). Para demonstrar intolerância alimentar, é necessário re- introduzir a dieta original (teste de provocação). A eficácia da terapia com proteínas novas ou proteínas hidrolisadas para gatos com ELP varia de 50% a 100% (Allenspach, 2020).

3.3.1.2. Corticosteróides e outros imunossupressores

Em doença mais severa ou em animais que não respondem à terapêutica nutricional, é justificada a adição de corticoterapia. A prednisolona a 2 mg/kg PO, que pode ser dividida de 12 em 12 horas, dependendo da tolerância do doente é uma das escolhas mais comuns. A dose de prednisolona é geralmente reduzida em 25% a cada 3 a 4 semanas (0.5-1 mg/kg em cada 48 horas) até ser identificada a dose mínima eficaz (Marsilio, 2021). Em alguns casos, devido à absorção entérica inadequada e à anorexia, corticosteróides injetáveis como o acetato de metilprednisolona podem proporcionar uma melhor resposta antes de acrescentar outros imunossupressores (Marsilio, 2021).

Embora os gatos sejam habitualmente tolerantes aos efeitos secundários dos esteróides, a budesonida (3 mg/m² em cada 24 horas) tem sido utilizada anedoticamente como alternativa em doentes que têm contraindicação para corticoesteróides sistémicos a longo prazo, uma vez que permite diminuir os efeitos sistémicos que se observam com a administração de corticoesteróides (por exemplo, gatos com diabetes mellitus) (Nelson e Couto, 2020). Se o gato responder clinicamente, a terapia deve ser continuada sem alterações durante mais 2 a 4 semanas para garantir que a melhoria clínica é o resultado da terapia e não uma melhoria transitória não relacionada (Nelson e Couto, 2020).

Em casos mais graves, especialmente se associada a hipoalbuminemia, pode ser necessário o uso de imunossupressores como o clorambucil (2 mg/gato PO em cada 48 a 72 horas, seguido por 20 mg/m² PO em cada 14 dias. (Marsilio, 2021). Nesse caso, a dose de corticosteróides pode ser diminuída (Allenspach, 2020). Pode ser utilizado em vez da azatioprina em gatos com ELP grave comprovado por biopsia que não responde a outra terapêutica ou em gatos com linfoma de pequenas células bem diferenciado (Nelson e Couto, 2020).

3.3.1.3. Outros

A administração parentérica de cobalamina (250 µg/gato SC durante 6 semanas, sendo depois reduzida para 2 a 4 semanas) em caso de concentrações séricas gravemente diminuídas é frequentemente benéfica, resolvendo por vezes a diarreia por si só (Nelson e Couto, 2020). Em efeito, a cobalamina tem um papel na síntese de DNA : uma deficiência tem um impacto significativo nas células de divisão rápida como os enterócitos. A cianocobalamina oral (250 µg por gato, por via oral, de 24 em 24 horas) é também uma opção (Siani *et al.*, 2023).

Testes coprológicos devem ser realizados numa fase precoce de investigação, mas mesmo em casos negativos pode ser feito tratamento empírico com um anti-helmítico como o fenbendazole (50 mg/kg PO a cada 24 horas durante for 3 a 5 dias), eficaz nos casos de infeções por *Giardia* (Defarges, 2020).

Novas terapêuticas, como a terapia com células estaminais mesenquimatosas derivadas do tecido adiposo podem ser benéficas no tratamento. Um estudo clínico com 12 gatos constatou uma diminuição significativa das pontuações do FCEAI em gatos tratados com essas células em comparação com os tratados com prednisolona (Webb and Webb, 2022). No entanto, são necessários mais estudos para

que se possa estabelecer o efeito benéfico deste tipo de terapêutica, bem como para estabelecer protocolos terapêuticos (Webb and Webb, 2022).

Os probióticos e prébióticos podem ser considerados como parte do tratamento de suporte. Os probióticos são microrganismos vivos que proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro. Seus potenciais benefícios incluem o aumento da quantidade de microflora normal e saudável em comparação com as espécies patogênicas, a competição aumentada com as bactérias patogênicas, a redução da translocação bacteriana e a produção de produtos antimicrobianos. Os pré-bióticos são carboidratos complexos (como fruto-oligossacarídeos, lactulose) que promovem o crescimento de bactérias intestinais benéficas. Eles fornecem um substrato para as bactérias benéficas do cólon e melhoram a função de barreira, facilitando o estabelecimento dos probióticos (Schmitz, 2021).

3.3.2. Linfoma intestinal de baixo grau

O manejo terapêutico do LGCP inclui os mesmos componentes do que em caso de ELP, ou seja, um tratamento baseado na dieta associada ao uso de corticosteróides ou outros imunossuppressores com possível suplementação de cobalamina se for necessário. A quimioterapia pode incluir uma combinação entre um agente alquilante como o clorambucilo e a prednisolona, um dos tratamentos de eleição do LGCP. O clorambucilo pode ser adicionado ao regime de tratamento com administração contínua numa dose de 2 mg/gato PO de 48h a 72h (normalmente em casa) ou como um protocolo de dose pulsada de 20 mg/m² de 2 em 2 semanas (Marsilio, 2021). Esse tratamento é longo, mas bem tolerado pelos gatos (Descamps, 2018).

Em casos de recidiva, outros protocolos de quimioterapia podem ser considerados, como a combinação de ciclofosfamida e prednisolona ou o protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) (Paulin *et al.*, 2018). Um estudo conduzido por Stein *et al.* em 2010 envolveu 28 gatos diagnosticados com LGCP e tratados com prednisolona e clorambucilo. Dos 9 que tiveram recidivas, 7 foram submetidos a tratamento com ciclofosfamida (PO, 200-250 mg/m² no dia 1 e 3, a cada 2 semanas) e prednisolona (5 mg a cada 48 horas). A taxa de resposta foi de 100%, determinada pela resolução dos sinais clínicos.

3.4. PROGNÓSTICO

O prognóstico para gatos com ELP geralmente é favorável se o tratamento for iniciado antes que o animal apresente emaciação. No entanto, a presença de hipoalbuminemia grave e má condição corporal podem indicar um prognóstico desfavorável. Muitos desses animais precisarão de uma dieta especial para o resto das suas vidas. Aqueles com doença moderada a grave podem necessitar de tratamento médico prolongado, que deve ser reduzido com cuidado. Em casos graves, a terapia nutricional enteral ou parentérica pode ser benéfica inicialmente. O prognóstico a longo prazo para gatos com LGCP é geralmente desfavorável, mas muitos podem viver por vários anos com terapia adequada (Defarges, 2022), sendo considerado menos agressivo e com melhor prognóstico do que

outros linfomas digestivos (Yvon, 2023). Normalmente, a média de sobrevivência é de 1,5 a 3 anos, podendo, por vezes, ser prolongada dependendo do protocolo de quimioterapia selecionado (Moore et al., 2012). Existem estudos que indicam que pode ser alcançada remissão clínica em 69 a 96% dos casos, quando é iniciado um tratamento duplo com prednisolona e clorambucilo (Marsilio, 2021).

3.5. PERSPECTIVAS FUTURAS

Um estudo recente investigou uma nova tecnologia, utilizando a espectrometria de massa guiada por histologia (HMGS) para a diferenciação da ELP da LGCP (Marsilio, 2021). À semelhança da PARR, esta técnica pode ser aplicada a amostras de tecido fixadas em formalina e incluídas em parafina e parece ter uma sensibilidade e especificidade superiores a 86,7% e 91,7%, respetivamente.

Foram realizados estudos com o objetivo de caracterizar o proteoma da mucosa em amostras de biópsia endoscópica do intestino delgado. No caso de ser possível a identificação de um padrão de determinadas proteínas expressas de acordo com a patologia envolvida, poderia ser possível estabelecer biomarcadores para diferenciar entre ELP e LGCP. Infelizmente, até agora não foi demonstrada essa possibilidade (Marsilio et al. 2023).

No mesmo sentido, foi investigada a utilização duma enzima citoplasmática, a timidina quinase 1 (TK1) como marcador de linfoma em gato (Taylor et al., 2013). Essa enzima pertence à fase S do ciclo celular e é de facto um marcador de proliferação celular. Um estudo recente revelou que atividade sérica da TK1 em gatos com doenças malignas é significativamente mais elevada do que em gatos saudáveis. Além disso, foi demonstrado que em caso de DIII ou doença inflamatória, a TK1 estava dentro do intervalo para indivíduos saudáveis normais, e que retornou aos níveis normais em resposta ao tratamento em gatos com linfoma. Embora o número de amostras tenha sido limitado neste estudo, os resultados sugerem que a TK1 sérica felina é um biomarcador promissor para o diagnóstico e prognóstico, bem como para monitorar o tratamento de doenças malignas. Além disso, pode ser útil na diferenciação entre a DIII e o linfoma alimentar, embora sejam necessários mais estudos com amostras adicionais para confirmar essas descobertas (Wang et al., 2021).

Por fim, mais recentemente, foram pesquisadas possíveis correlações entre os níveis de calprotectina fecal e a severidade clínica ou as alterações intestinais microscopicamente visíveis dessas doenças. Não foram encontradas diferenças entre gatos com linfoma de baixo grau e ELP localizado no intestino ou gatos com outras doenças intestinais. No entanto, os níveis de calprotectina eram mais elevados nas amostras fecais de gatos com doenças intestinais em comparação com gatos saudáveis e gatos com doenças localizadas em outras partes do corpo. Isso sugere que a calprotectina pode desempenhar um papel tanto no linfoma gastrointestinal quanto na inflamação gastrointestinal, mas que essas duas doenças não podem ser distinguidas pelos níveis de calprotectina fecal. Embora a calprotectina possa não ser adequada como marcador para diferenciar diferentes doenças intestinais crónicas, pode distinguir as doenças intestinais de outras doenças com sinais clínicos semelhantes. (Riggers et al., 2023)

4. CONCLUSÃO

A ELP e o LGCP são duas doenças que afetam uma grande parte da população felina. Apresentam várias semelhanças em termos de apresentação clínica, e as análises sanguíneas e os resultados da imagiologia também podem ser muito semelhantes. Assim, o diagnóstico é essencial já que o tratamento e o prognóstico são diferentes. A histopatologia é o exame de eleição para melhor caracterizar estas duas doenças, com amostras de biópsias intestinais, recolhidas por laparotomia ou por endoscopia. As amostras transparietais (envolvendo a espessura total) obtidas por laparotomia são mais fiáveis em comparação às endoscópicas. A análise histopatológica convencional pode ser completada por exames complementares, incluindo IHQ, PCR e PARR, afim de melhorar a exatidão do diagnóstico. Um estudo recente também se revelou promissor para a utilidade diagnóstica da espectrometria de massa guiada por histologia e o uso da timidina quinase 1 (TK1) como marcador do linfoma em gatos. Os alimentos hidrolisados ou com base de proteínas selecionadas podem melhorar os sinais clínicos das ELP, mas a corticoterapia pode ser necessária para manter a remissão, com adjuvantes, como por exemplo uma suplementação de cobalamina. No caso de diagnóstico de linfoma de baixo grau, o tratamento de eleição é a quimioterapia com a introdução de um protocolo associando glucocorticoides e um agente alquilante como o clorambucil por via oral. A introdução de outros protocolos pode ser necessária em caso de recidiva. O prognóstico é favorável em caso de ELP ao contrário do linfoma de baixo grau. A resposta inicial completa do animal ao tratamento constitui um fator prognóstico positivo e confirma a necessidade de estabelecer um diagnóstico preciso numa fase o mais precoce possível.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Ghazlat, S. and Eriksson de Rezende, C. (2017). Les entéropathies chroniques chez le chat. *Veterinary focus*, 27.1, 1 Jan.
- Allenspach, K. (2020). Diagnosis and Management of Chronic Enteropathies. *Clinical Small Animal Internal Medicine*, pp.627–637. doi:<https://doi.org/10.1002/9781119501237.ch59>.
- Aarti Kathrani, Larsen, J.A., Cortopassi, G.A., Datta, S. and Fascetti, A.J. (2017). A descriptive pilot study of cytokine production following stimulation of ex-vivo whole blood with commercial therapeutic feline hydrolyzed diets in individual healthy immunotolerant cats. *BMC Veterinary Research*, 13(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12917-017-1219-9>.
- Bandara, Y., Priestnall, S.L., Chang, Y.M. and Kathrani, A. (2022). Outcome of chronic inflammatory enteropathy in cats: 65 cases (2011-2021). *Journal of Small Animal Practice*. doi:<https://doi.org/10.1111/jsap.13569>.

Bertone, E.R. (2002). Environmental Tobacco Smoke and Risk of Malignant Lymphoma in Pet Cats. *American Journal of Epidemiology*, 156(3), pp.268–273. doi:<https://doi.org/10.1093/aje/kwf044>.

Bonnet, T. (2022). Mise au point technique préliminaire d'un protocole immunocytochimique pour les épanchements chez le chien et le chat.

Bruyette, D. (2020). *Clinical Small Animal Internal Medicine*. John Wiley & Sons.

Cave, N.J. (2006). Hydrolyzed Protein Diets for Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36(6), pp.1251–1268. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.08.008>.

Chow, B., Hill, S.J., Richter, K.P., Marsilio, S., Ackermann, M.R., Lidbury, J.A., Suchodolski, J.S., Cocker, S.L. and Steiner, J.M. (2021). Comprehensive comparison of upper and lower endoscopic small intestinal biopsy in cats with chronic enteropathy. 35(1), pp.190–198. doi:<https://doi.org/10.1111/jvim.16000>.

Defarges, A. (2022). Chronic Enteropathies in Small Animals. MSD Manual . [online] Oct. Available at: <https://www.msddvetmanual.com/digestive-system/diseases-of-the-stomach-and-intestines-in-small-animals/chronic-enteropathies-in-small-animals>.

Descamps, M. (2018). Lymphome digestif de bas garde : données bibliographiques actuelles et étude rétrospective sur 24 cas.

Enrico Bottero, Mussi, E., Camillo Pieramati, Davide De Lorenzi, Silvestri, S. and Lepri, E. (2018). Comparison of 2 differently sized endoscopic biopsy forceps in the evaluation of intestinal disease in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), pp.523–530. doi:<https://doi.org/10.1111/jvim.15356>.

Evans, S.E., Bonczynski, J.J., Broussard, J.D., Han, E. and Baer, K.E. (2006). Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats.

Ewing GO (1972) Feline ulcerative colitis: A case report. *Journal of the American Animal Hospital Association* 8, 64–65.

Journal of the American Veterinary Medical Association, 229(9), pp.1447–1450. doi:<https://doi.org/10.2460/javma.229.9.1447>.

Ewald, N., Frauke Rödler and Heilmann, R.M. (2021). Chronische Enteropathien bei der Katze – diagnostische und therapeutische Aspekte. *Tieraerztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere*, 49(05), pp.363–376. doi:<https://doi.org/10.1055/a-1584-9705>.

Fauquet, C. (2021). Mise au point d'une technique d'immunocytochimie pour l'aide au diagnostic cytologique des néoplasies chez le chien et le chat. *Médecine vétérinaire et santé animale*.

Forman, M.A., Steiner, J.M., Armstrong, P.J., Camus, M.S., Gaschen, L., Hill, S.L., Mansfield, C.S. and Steiger, K. (2021). ACVIM consensus statement on pancreatitis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), pp.703–723. doi:<https://doi.org/10.1111/jvim.16053>.

Freiche, V., Fages, J., Paulin, M.V., Bruneau, J., Couronné, L., German, A.J., Penninck, D. and Hermine, O. (2021a). Clinical, laboratory and ultrasonographic findings differentiating low-grade intestinal T-cell lymphoma from lymphoplasmacytic enteritis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(6), pp.2685–2696. doi:<https://doi.org/10.1111/jvim.16272>.

Freiche, V., Paulin, M.V., Cordonnier, N., Huet, H., Turba, M., Macintyre, E., Molina, T., Hermine, O., Couronné, L. and Bruneau, J. (2021b). Histopathologic, phenotypic, and molecular criteria to discriminate low-grade intestinal T-cell lymphoma in cats from lymphoplasmacytic enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(6), pp.2673–2684. doi:<https://doi.org/10.1111/jvim.16231>.

Guttin, T., Walsh, A., Durham, A.C., Reetz, J.A., Brown, D.C. and Rondeau, M.P. (2019). Ability of ultrasonography to predict the presence and location of histologic lesions in the small intestine of cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), pp.1278–1285. doi:<https://doi.org/10.1111/jvim.15471>.

Jackson, M.L., Haines, D.M., Meric, S.M. and Misra, V. (1993). Feline leukemia virus detection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue from cats with lymphosarcoma. *PubMed*, 57(4), pp.269–76.

Jugan, M.C. and August, J.R. (2017). Serum cobalamin concentrations and small intestinal ultrasound changes in 75 cats with clinical signs of gastrointestinal disease: a retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(1), pp.48–56. doi:<https://doi.org/10.1177/1098612x15598184>.

Kathrani, A., Yen, S., Hall, E.J. and Swann, J.R. (2023). The effects of a hydrolyzed protein diet on the plasma, fecal and urine metabolome in cats with chronic enteropathy. *Scientific Reports*, [online] 13(1), p.19979. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-023-47334-y>.

Kruiningen, V. and Dobbins, O. (1979). Feline Histiocytic Colitis. *Veterinary pathology*, 16(2), pp.215–222. doi:<https://doi.org/10.1177/030098587901600207>.

Louwerens, M., London, C.A., Pedersen, N.C. and Lyons, L.A. (2005). Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, [online] 19(3), pp.329–335. doi:[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19\[329:flitpl\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19[329:flitpl]2.0.co;2).

Maggiar, A., Andréjak-Bénit, J., Julien Miclard, Sarran, D. and Billet, J.-P. (2023). Intestinal full-thickness needle-core biopsy via laparotomy is safe, rapid, and effective and less invasive than standard incisional biopsy in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, pp.1–7. doi:<https://doi.org/10.2460/javma.23.09.0521>.

Marrinhas, C., Oliveira, L.F., Sampaio, F., Moreira, R., Canadas-Sousa, A., Pereira, A., Santos, M. and Marcos, R. (2021). Needle rinse cell blocks as an ancillary technique: Diagnostic and clinical utility in gastrointestinal neoplasia. *Veterinary Clinical Pathology*, 50(S1), pp.47–54. doi:<https://doi.org/10.1111/vcp.13073>.

Marsilio, S., Freiche, V., Johnson, E., Leo, C., Langerak, A. W., Peters, I. et Ackermann, M. R., (2023) ACVIM consensus statement guidelines on diagnosing and distinguishing low-grade neoplastic from inflammatory lymphocytic chronic enteropathies in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*

Marsilio, S., Newman, S.J., Estep, J.S., Giaretta, P.R., Lidbury, J.A., Warry, E., Flory, A., Morley, P.S., Smoot, K., Seeley, E.H., Powell, M.J., Suchodolski, J.S. and Steiner, J.M. (2020). Differentiation of lymphocytic-plasmacytic enteropathy and small cell lymphoma in cats using histology-guided mass spectrometry. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, [online] 34(2), pp.669–677. doi:<https://doi.org/10.1111/jvim.15742>.

Marsilio, S. (2021). Differentiating Inflammatory Bowel Disease from Alimentary Lymphoma in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51(1), pp.93–109. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.009>.

Marsilio S. Feline chronic enteropathy. *J Small Anim Pract*. 2021 Jun;62(6):409-419. doi: 10.1111/jsap.13332. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33821508.

Marsilio, S., Chow, B., Hill, S.L. et al. Untargeted metabolomic analysis in cats with naturally occurring inflammatory bowel disease and alimentary small cell lymphoma. *Sci Rep* 11, 9198 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88707-5>

Marsilio, S., Dröes, F.C., Dangott, L., Chow, B., Hill, S., Ackermann, M., Estep, J.S., Lidbury, J.A., Suchodolski, J.S. and Steiner, J.M. (2021). Characterization of the intestinal mucosal proteome in cats with inflammatory bowel disease and alimentary small cell lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), pp.179–189. doi:<https://doi.org/10.1111/jvim.16003>.

Matsumoto, I., Nakashima, K., Goto-Koshino, Y., Chambers, J.K., Tsujimoto, H., Nakayama, H. and Uchida, K. (2018). Immunohistochemical Profiling of Canine Intestinal T-Cell Lymphomas. 56(1), pp.50–60. doi:<https://doi.org/10.1177/0300985818800015>.

Moore, P.D., Jennifer, Vernau, W., Kosten, S. and Graham, P.S. (2005). Characterization of feline T cell receptor gamma (TCRG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 106(3-4), pp.167–178. doi:<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.02.014>.

Moore, P.F., Rodriguez-Bertos, A. and Kass, P.H. (2012). Feline Gastrointestinal Lymphoma. *Veterinary Pathology*, 49(4), pp.658–668. doi:<https://doi.org/10.1177/0300985811404712>.

Nelson, R. W. and Couto, C. G. (2020) *Small animal internal medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division.

Paulin MV, Couronné L, Beguin J, Le Poder S, Delverdier M, Semin MO, Bruneau J, Cerf-Bensussan N, Malamut G, Cellier C, Bencheikroun G, Tiret L, German AJ, Hermine O, Freiche V. Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. *BMC Vet Res*. 2018 Oct 11;14(1):306. doi: 10.1186/s12917-018-1635-5. PMID: 30305106; PMCID: PMC6180644.

Radtanakatikanon, A., Moore, P.F., Keller, S.M. and Vernau, W. (2021). Novel clonality assays for T cell lymphoma in cats targeting the T cell receptor beta, T cell receptor delta, and T cell receptor gamma loci. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(6), pp.2865–2875. doi:<https://doi.org/10.1111/jvim.16288>.

Richter, K.P. (2003). Feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(5), pp.1083–1098. doi:[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(03\)00054-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(03)00054-8).

Riggers, D.S., Xenoulis, P.G., Karra, D.A., Enderle, L.L., Köller, G., Böttcher, D., Steiner, J.M. and Heilmann, R.M. (2023). Fecal Calprotectin Concentrations in Cats with Chronic Enteropathies. *Veterinary Sciences*, [online] 10(7), p.419. doi:<https://doi.org/10.3390/vetsci10070419>.

Rout, E.D., Burnett, R.C., Yoshimoto, J.A., Avery, P.R. and Avery, A.C. (2019). Assessment of immunoglobulin heavy chain, immunoglobulin light chain, and T-cell receptor clonality testing in the diagnosis of feline lymphoid neoplasia. *Veterinary Clinical Pathology*, 48(S1), pp.45–58. doi:<https://doi.org/10.1111/vcp.12767>.

Sampaio, F., Marrinhas, C., Fonte Oliveira, L., Malhão, F., Lopes, C., Gregório, H., Correia-Gomes, C., Marcos, R., Caniatti, M. and Santos, M. (2023). Detection of Lymphoid Markers (CD3 and PAX5) for

Immunophenotyping in Dogs and Cats: Comparison of Stained Cytology Slides and Matched Cell Blocks. *Veterinary Sciences*, [online] 10(2), p.157. doi: <https://doi.org/10.3390/vetsci10020157>.

Schmitz, S.S. (2021). Value of Probiotics in Canine and Feline Gastroenterology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51(1), pp.171–217. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.011>.

Segalen, M. (2008). Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin chez le chat.

Smith, V., Knottenbelt, C., Watson, D., Mellor, D.J., Guillen Martinez, A., Philp, H., Keegan, S., Marrington, M., Giannasi, C., Cave, T. and McBrearty, A.R. (2020). Hair nicotine concentration of cats with gastrointestinal lymphoma and unaffected control cases. *Veterinary Record*, 186(13), pp.414–414. doi:<https://doi.org/10.1136/vr.105564>.

Stein, T.J., Pellin, M., Steinberg, H. and Chun, R. (2010). Treatment of Feline Gastrointestinal Small-Cell Lymphoma With Chlorambucil and Glucocorticoids. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46(6), pp.413–417. doi:<https://doi.org/10.5326/0460413>.

Siani, G., Mercaldo, B., Alterisio, M.C. and Di Loria, A. (2023). Vitamin B12 in Cats: Nutrition, Metabolism, and Disease. *Animals*, [online] 13(9), p.1474. doi:<https://doi.org/10.3390/ani13091474>.

Steiner, J.M. (2012). Exocrine Pancreatic Insufficiency in the Cat. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(3), pp.113–116. doi:<https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.04.005>.

Valenciano, A. C. and Cowell, R. L. (2020) Cowell and Tyler's diagnostic cytology and hematology of the dog and cat. St. Louis, MO: Mosby.

Valentin, S. and Husson, J.-C. (2019). Diagnostic des MICI et du lymphome, challenge au quotidien. *La dépêche Technique*.

Verma, A. (2022). Immunohistochemistry Techniques, Strengths, Limitations and Applications. *Technology Networks*.

Versteegh, H., Zandvliet, M.M.J.M., Feenstra, L.R., van der Steen, F.E.M.M. and Teske, E. (2023). Feline Lymphoma: Patient Characteristics and Response Outcome of the COP-Protocol in Cats with Malignant Lymphoma in The Netherlands. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, [online] 13(16), p.2667. doi:<https://doi.org/10.3390/ani13162667>.

Wang, L., Sharif, H., Saellström, S., Rönnerberg, H. and Eriksson, S. (2021). Feline thymidine kinase 1: molecular characterization and evaluation of its serum form as a diagnostic biomarker. *BMC Veterinary Research*, 17(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12917-021-03030-5>. Washabau, R.J., Day, M.J., Willard,

M.D., Hall, E.J., Jergens, A.E., Mansell, J., Minami, T. and Bilzer, T.W. (2010). Endoscopic, Biopsy, and Histopathologic Guidelines for the Evaluation of Gastrointestinal Inflammation in Companion Animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), pp.10–26. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0443.x>.

Webb, T.L. and Webb, C.B. (2022). Comparing adipose-derived mesenchymal stem cells with prednisolone for the treatment of feline inflammatory bowel disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(8), pp.e244–e250. doi:<https://doi.org/10.1177/1098612x221104053>.

Willard, M.D., Dalley, J.B. and Trapp, A.L. (1985). Lymphocytic-plasmacytic enteritis in a cat. *PubMed*, 186(2), pp.181–2.

Willard, M.D., Mansell, J., Fosgate, G.T., Gualtieri, M., Olivero, D., Lecoindre, P., Twedt, D.C., Collett, M.G., Day, M.J., Hall, E.J., Jergens, A.E., Simpson, J.W., Else, R.W. and Washabau, R.J. (2008). Effect of Sample Quality on the Sensitivity of Endoscopic Biopsy for Detecting Gastric and Duodenal Lesions in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), pp.1084–1089. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0149.x>.

Yvon, E. (2023). Approche diagnostique différentielle des lymphoïdes de bas grade et des entérites lymphocytaires chez le chat : synthèse bibliographique.

Zornow, K.A., Slovak, J.E., Lidbury, J.A., Suchodolski, J.S. and Steiner, J.M. (2023). Fecal S100A12 concentrations in cats with chronic enteropathies. *Journal of feline medicine and surgery*, 25(3), pp.1098612X2311642–1098612X2311642. doi:<https://doi.org/10.1177/1098612x231164273>.

