



# Enterite linfocítica-plasmocítica idiopática na síndrome do intestino irritável canina

## *Idiopathic lymphocytic-plasmacytic enteritis in canine irritable bowel syndrome*

Matheus Folgareini Silveira<sup>[a]</sup>, Conrado de Oliveira Gamba<sup>[b]</sup>, Thomas Normanton Guim<sup>[c]</sup>, Josiane Bonel-Raposo<sup>[d]</sup>, Cristina Gevehr Fernandes<sup>[e]</sup>

<sup>[a]</sup> Médico veterinário, Mestre em Sanidade Animal, professor do Instituto Federal Catarinense (IFC), Araquari, SC - Brasil, e-mail: matheus.silveira@ifc-araquari.edu.br

<sup>[b]</sup> Médico veterinário, mestre em Patologia Investigativa, doutorando da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG - Brasil, e-mail: conradogamba@yahoo.com.br

<sup>[c]</sup> Médico veterinário, doutor em Ciências Veterinárias, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS - Brasil, e-mail: thomasguim@hotmail.com

<sup>[d]</sup> Médica veterinária, doutora em Ciências Veterinárias, professora adjunta da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS - Brasil, e-mail: josiebonnel@hotmail.com

<sup>[e]</sup> Médica veterinária, doutora em Patologia, professora associada da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS - Brasil, e-mail: crisgevf@yahoo.com.br

### Resumo

A síndrome do intestino irritável é um complexo de doenças gastrointestinais na qual a enterite linfocítica-plasmocítica tem participação importante em diversas espécies domésticas. De etiopatogenia incerta, essa síndrome caracteriza-se clinicamente pela caquexia extrema oriunda da má absorção intestinal, além de vômitos e diarreias recidivantes. O método terapêutico visa o controle mediante corticoesteróide e modificações na dieta, todavia, não curativas. Para o diagnóstico, pode-se empregar a biópsia do segmento intestinal afetado. Dentre os achados histopatológicos, observam-se variações do padrão do infiltrado inflamatório local, predominando linfócitos e plasmócitos. Modificações do epitélio de revestimento, assim como o glandular, ao longo dos segmentos do trato digestório, em especial intestino delgado nas porções duodenais, são observadas. Neste artigo, relata-se o caso de um canino adulto, sem raça definida, de porte médio com enterite linfocítica-plasmocítica, abordando os aspectos clínicos e patológicos, assim como métodos auxiliares de diagnóstico, possíveis etiologias e mecanismos fisiopatogênicos.

**Palavras-chave:** Enterite. Má absorção. Doenças intestinais. Cão.

### Abstract

*Inflammatory bowel disease is a group of gastrointestinal diseases where the lymphocytic-plasmacytic enteritis has important participation among domestic species. Despite its uncertain etiopathogenesis, this syndrome is*

*clinically characterized by extreme cachexia due to lower intestinal malabsorption, recidivating vomiting and diarrhea. The therapy for this condition aims to control the clinical signs, using corticoids and diet modifications; however, these are not curative. Biopsy of the affected intestinal segment can be applied for diagnosing this syndrome. Among the histopathological findings, variations on the local inflammatory infiltrate can be observed with predominance of lymphocytes and plasmocytes. In addition, alterations on the epithelial covering and glandular layers along the digestive tract segments are observed, especially in the duodenal regions. This article reports the case of an adult medium-sized mongrel dog with lymphocytic-plasmacytic enteritis, its clinical and pathological aspects, as well as auxiliary diagnostic methods, possible etiologies and physiopathogenic mechanisms.*

**Keywords:** Enteritis. Malabsorption. Intestinal diseases. Dog.

## Introdução

A Síndrome do Intestino Irritável Canina (SII) é um grupo de distúrbios com sinais gastrointestinais persistentes ou recorrentes, assim denominado por causa de achados histopatológicos que indicam processo inflamatório sem uma causa óbvia de base (HALL; GERMAN, 2005). Nos animais de companhia, os distúrbios irritativos do trato digestório mais comuns em gatos incluem a enterite linfocítica benigna, enterite linfocítica-plasmocítica (ELP) e colite linfocítica-plasmocítica (TAMS, 2003). No caso dos cães, os dois últimos citados são os tipos mais comuns (HALL; GERMAN, 2005; KLEINSCHMIDT et al., 2006; TAMS, 2003; ROUSSEAU, 2005). A enterite linfocítica, a variante eosinofílica e a enterite granulomatosa são incomuns, sendo esta última a mais rara entre elas (BRELOU et al., 2006; HALL; GERMAN, 2005; ROUSSEAU, 2005).

Apesar de ocorrer com maior frequência em cães e gatos de meia-idade, ocasionalmente a doença foi diagnosticada em animais com até quatro meses de idade. O sinal clínico predominante em gatos jovens com SII inclui diarreia, e em cães, o vômito (TAMS, 2003). Hematologicamente, observa-se, sobretudo, hipoalbuminemia e hipoglobulinemia, característicos de ELP, e a hipocolesterolemia pode sugerir má absorção. A inflamação intestinal em cães pode causar uma hepatopatia reativa, com moderada elevação das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e fosfatase alcalina) (HALL; GERMAN, 2005).

A ativação imune da SII é restrita ao trato digestório, direcionando a busca do gatilho antigênico dentro do lúmen. Apesar de fatores estimulantes específicos ou de hipersensibilidade não estarem elucidados, as especulações incluem defeito na res-

posta imune da mucosa e mudanças na permeabilidade desta, influência dietética e micro-organismos intestinais (HALL; GERMAN, 2005; ROUSSEAU, 2005; SCHREIBER, 1998; TAMS, 2003). Outras possibilidades de fisiopatogenia incluem uma resposta autoimune a antígenos do lúmen e da mucosa, disfunção da resposta imune a bactérias comensais e infecção do trato com organismos patogênicos. Os agentes etiológicos perpetuam o processo inflamatório, tornando-o de caráter crônico, com a eventual resposta imune exacerbada após a resolução da infecção (CRAVEN et al., 2004).

No âmbito das doenças intestinais imunomediadas, poucas descrições e investigações clínicas aprofundam-se no gatilho etiológico da SII. Neste relato, descrevem-se os achados clínicos e patológicos da ELP pouco diagnosticada na clínica de pequenos animais, evidenciando sinais, exames complementares de diagnóstico e achados histopatológicos.

## Descrição do caso

Um canino sem raça definida, fêmea, com oito anos, não ovariectomizada, apresentava caquexia acentuada com crises recidivantes de diarreia aquosa profusa, com intervalos de seis meses ao longo de dois anos, períodos cada vez menores com a evolução do quadro. Diversos exames coproparasitológicos foram realizados nesse ínterim, incluindo a pesquisa para coccidioses e *Giardia*, todos negativos.

Durante o acompanhamento clínico do paciente, a análise hematológica constatou considerável neutrofilia e linfocitose no leucograma, além de hipoalbuminemia e hipoproteinemia. No eritrograma,

evidenciou-se anemia normocrômica normocítica. Já o perfil bioquímico hepático apresentava-se dentro de padrões fisiológicos.

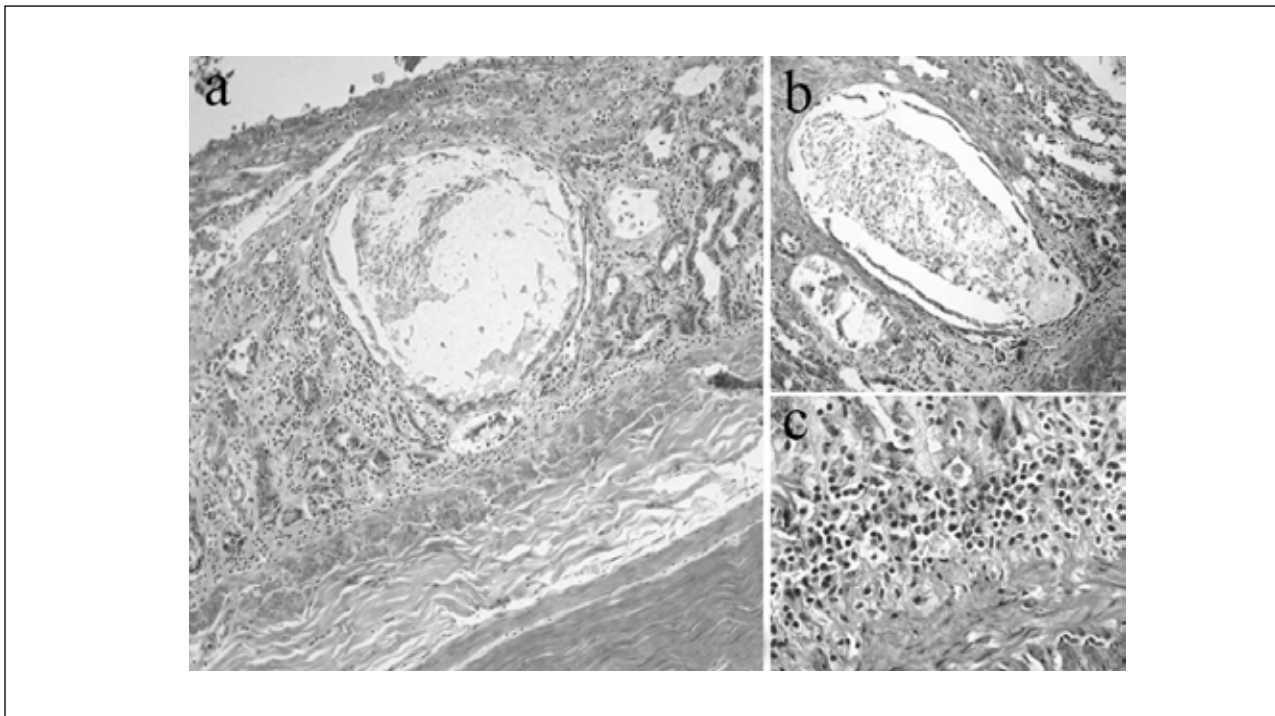
Durante o ano anterior, administraram-se corticosteroides, estabilizando os sinais anteriormente citados. Todavia, o animal foi encaminhado para novo atendimento clínico devido ao baixo hematócrito, sendo estabilizado através de transfusão sanguínea. Essas medidas foram insuficientes, pois o cão faleceu e foi encaminhado para o Laboratório Regional de Diagnóstico da UFPel.

Ao exame macroscópico, observou-se que o animal apresentava caquexia extrema, lesões alopecias ulceradas periungueais e nas extremidades palmares distais de membros torácicos e pélvicos, além de leve alopecia do plano nasal circundando a comissura labial.

Na cavidade abdominal, observou-se extrema palidez das vísceras, e segmentos do intestino delgado e grosso apresentavam áreas firmes à palpação, com conteúdo líquido de coloração castanha e pastosa na porção final do intestino grosso. O lúmen intestinal possuía diversas estenoses do segmento

delgado, desde o duodeno descendente, jejuno e íleo. No estômago, observava-se congestão da mucosa e áreas com sangue coagulado. O fígado apresentava apenas bordas arredondadas e congestão. No sistema geniturinário, os rins apresentavam-se maiores e pálidos na superfície cortical, com focos esbranquiçados leves na junção corticomedular e mais intensos na porção medular. As adrenais estavam levemente aumentadas. Na cavidade torácica, os pulmões estavam menores e esbranquiçados, com focos dispersos de congestão e sem sinal de processo inflamatório. Foram encaminhadas amostras do conteúdo intestinal para diagnóstico parasitológico de helmintos e protozoários e exame bacteriológico. A pele das regiões distais foi encaminhada para exame micológico.

No exame histopatológico, os segmentos de intestino delgado apresentaram fusão de vilosidades em vários cortes, além de hiperplasia das glândulas de Lieberkühn com conteúdo protéico hialino e infiltrado inflamatório mononuclear nas camadas mucosa, lâmina própria e submucosa (Figura 1).



**Figura 1** - Enterite linfocítica-plasmocítica em cão

Legenda: A = Aspecto dos vilos intestinais colabados e hiperplasia das glândulas de Lieberkühn (HE 40 $\times$ ); B = Hiperplasia das glândulas de Lieberkühn com acúmulo de exsudato muco proteináceo em destaque e necrose acentuada. (HE 40 $\times$ ); C = Infiltrado inflamatório na mucosa e lâmina própria, rico em linfócitos, plasmócitos e neutrófilos (HE 100 $\times$ ).

Fonte: Dados da pesquisa.

Linfócitos e plasmócitos contemplavam a maior parte do infiltrado, associado a macrófagos e neutrófilos em número reduzido. Necrose das vilosidades era evidente, com degeneração acentuada da lâmina própria e das áreas de fibrose. A camada muscular estava hiperplásica em diversas regiões observadas, especialmente nas referentes às porções estenosadas anteriormente citadas. Nos rins, observavam-se agregados linfoplasmocíticos periglomerulares, com infiltrado inflamatório mononuclear de intenso conteúdo eosinofílico. Necrose e esclerose glomerulares, depósitos hialinos multifocais no córtex e junção corticomedular eram frequentes. Notavam-se cilindros e conteúdo eosinofílico leve nos túbulos contorcido proximal e distal. As adrenais estavam hiperplásicas. No fígado, observava-se necrose centrolobular difusa focal com colestase. Os pulmões apresentavam infiltrado inflamatório rico em linfócitos e plasmócitos no parênquima de padrão intersticial, além de necrose multifocal, atelectasia e fibrose. Os exames complementares de diagnóstico micológico e parasitológico foram negativos. Apenas no exame bacteriológico do conteúdo intestinal houve crescimento de *Escherichia coli*, sensível a diversos antibióticos.

## Discussão

A etiologia da enterite linfocítica-plasmocítica (ELP), assim como dos demais componentes da síndrome do intestino irritável (SII), permanece obscura (BROWN; BAKER; BAKER, 2007; KLEINSCHMIDT et al., 2006; ROUSSEAU, 2005; TAMS, 2003). A natureza do infiltrado inflamatório que dá origem ao nome sugere uma resposta inapropriada a um antígeno alimentar (BROWN; BAKER; BAKER, 2007). Muitas hipóteses foram formuladas a fim de explicar a patogênese desse complexo de enfermidades. Em estudo de Kleinschmidt et al. (2006), os sintomas estavam presentes com tempo mínimo de três semanas até cinco anos, semelhante ao desenvolvimento desse cão, com a perpetuação ao longo de dois anos. Não existe predileção racial ou de gênero em animais com doença inflamatória intestinal (DII), sendo difícil categorizá-la (ROUSSEAU, 2005; TAMS, 2003).

A SII pode ocorrer em quaisquer raças caninas e felinas, incluindo animais mestiços, como neste

caso (ROUSSEAU, 2005; TAMS, 2003), havendo certas predisposições para o Pastor Alemão e os gatos Siameses. Os cães Shar Peis frequentemente apresentam ELP severa, com hipoproteïnemia e concentrações séricas de cobalamina extremamente diminuídas. Nos gatos, uma associação conhecida como triadite foi descrita para SII, colangite linfocítica e pancreatite crônica (HALL; GERMAN, 2005).

A natureza dos sinais clínicos correlaciona-se com a porção do trato digestório afetada (HALL; GERMAN, 2005; TAMS, 2003), sendo característico o aspecto da diarreia de porções jejunais apresentado por esse canino. Em animais de companhia, existem alguns relatos de desordens extraintestinais, concomitantemente com a SII. Dentre essas, incluem-se a poliartropatia, graças à deposição de imunocomplexos, quando se analisa o sistema locomotor, além de nefrite secundária à resposta imunológica aberrante da SII (RIDGWAY; JERGENS; NIYO, 2001). Nesse animal em destaque, foram identificados cilindros, possivelmente associados à produção exacerbada de imunocomplexos. Analisando as disfunções no trato digestório em si, podemos acrescentar as hepatopatias como colangite não supurativa, colangio-hepatite por defeito no transporte de bactérias e fatores imunológicos pela circulação portal. As lesões observadas no fígado indicam a translocação bacteriana associada ao uso de corticosteroides nessa enfermidade. No caso do pâncreas, identifica-se processo inflamatório em razão da passagem retrógrada de organismos ou mediadores inflamatórios via ducto pancreático ou obstrução temporária (RIDGWAY; JERGENS; NIYO, 2001).

A hipoalbuminemia e a hipoglobulinemia são características de ELP, como observado nesse caso, e a hipocolesterolemia pode sugerir má absorção. A inflamação intestinal em cães pode causar uma hepatopatia reativa, com moderada elevação das enzimas hepáticas, dado não observado nesse cão (HALL; GERMAN, 2005).

Neutrofilia, com ou sem desvio à esquerda, eosinofilia e anemia podem estar presentes na SII (HALL; GERMAN, 2005). Em estudo clínico com sete cães apresentando SII, observou-se que a trombocitopenia foi um achado clínico-patológico comum, com quatro deles apresentando ELP (RIDGWAY; JERGENS; NIYO, 2001). Craven et al. (2004) encontraram alterações hematológicas como anemia, leucocitose e/ou leucopenia, assim como trombocitopenia e anormalidades bioquímicas. Nesse cão,

a anemia persistente deve estar associada ao contínuo dano na mucosa intestinal, prejudicando a absorção de nutrientes. Soma-se a isso o dano nos hepatócitos, dificultando a homeostase e a síntese proteica. O exame de segmentos completos biopsiados de todos os segmentos do trato gastrointestinal possibilita o diagnóstico definitivo na maioria dos casos (KLEINSCHMIDT et al., 2006).

O achado histopatológico cardinal de ELP é o intenso infiltrado inflamatório anormal de linfócitos e plasmócitos bem diferenciados na lâmina própria dos vilos, entre as criptas, e algumas vezes na submucosa, evidenciado nessa descrição (Figura 1). Os vilos podem estar normais, colabados ou moderadamente atróficos e, ocasionalmente, a fusão das vilosidades pode ser prevalente. A superfície do epitélio pode estar aparentemente normal, com muco metaplásico ou baixo colunar cuboidal com borda indistinta. As criptas podem estar hipertróficas. Pode ocorrer edema da lâmina própria e dilatação de vasos linfáticos, sugerindo linfangectasia concomitante, mas geralmente o edema não é tão severo como ocorre nessa lesão (BROWN; BAKER; BAKER, 2007). As criptas podem estar obstruídas e dilatadas e conter muco com algumas células epiteliais esfoliadas. Ocasionalmente, as rupturas de criptas podem ser vistas como lagos de mucos, histiócitos reativos e algumas células gigantes são presentes na lâmina própria. Outras criptas distendidas podem conter cilindros de glicoproteína eosinofílica, além de mastócitos (BROWN; BAKER; BAKER, 2007; KLEINSCHMIDT et al., 2007;).

Em geral, o termo “SII leve” refere-se ao aumento de células inflamatórias sem interrupção da arquitetura, necrose glandular ou fibrose da lâmina própria. A variante “moderada” apresenta grande número de células inflamatórias com separação contínua e distorção de glândulas e criptas, com enrijecimento moderado das vilosidades. No quadro severo de SII, manifesta-se distorção da arquitetura da mucosa, marcado endurecimento das vilosidades, assim como separação das glândulas e/ou criptas, necrose e fibrose (TAMS, 2003). No relato de Craven et al. (2004), com 80 casos de SII, a inflamação linfocítica-plasmocítica foi a mais diagnosticada, apresentando mais comumente grau moderado.

Em pesquisa de Kleinschmidt et al. (2006), a ELP leve a moderada foi diagnosticada em pelo menos uma das amostras de tecido do intestino delgado de cinco animais. As regiões mais afetadas foram o

duodeno e o jejuno, seguidos pelo íleo ou cólon. Em todos os casos, leve e moderada dilatação de vasos linfáticos e leve edema da mucosa estava presente nas amostras de intestino delgado.

A possibilidade de uma resposta autoimune a antígenos do lúmen e da mucosa, disfunção da resposta imune a bactérias comensais e infecção do trato com organismos patogênicos, o qual permanece no tecido, levando a um processo inflamatório crônico ou desenvolvimento de uma, desregulação da resposta imune após a resolução da infecção (CRAVEN et al., 2004). Na SII, ocorre uma contração desse *pool* de células regulatórias no sangue e apenas expansão moderada do intestino inflamado, sugerindo a presença de regulação insuficiente durante o processo ativo da doença (DANESE; FIOCCHI, 2006). O processo contínuo inflamatório da SII leva à destruição tecidual, graças à atividade biológica desses potentes mediadores (SCHREIBER, 1998). O que dificulta o diagnóstico conciso dessa síndrome é a diferença da população celular evidenciada, onde a análise citológica possui muitas variantes (SONEAA et al., 2000) e o foco para esse complexo almeja detectar a evolução do quadro por meio da permeabilidade intestinal, muitas vezes inespecífica (SORENSEN et al, 1997).

Independente do tipo de SII, o tratamento envolve a combinação de modificação dietética e terapia antibacteriana e imunossupressiva. Todavia, a falta de informação objetiva, baseada em experiências pessoais, dificulta as recomendações terapêuticas (HALL; GERMAN, 2005; ROUSSEAU, 2005; TAMS, 2003). Em pesquisa onde se acompanhou cães com SII na Inglaterra, apenas dez deles faleceram em decorrência de complicações da doença, após um ano de acompanhamento (CRAVEN et al., 2004). A base terapêutica de suporte deve conter suplementação por meio de nutrição parenteral (LANE; MILLER; TWEDT, 1999), a fim de propiciar elementos nutricionais necessários para o controle dessa enfermidade, bem como a manutenção das condições fisiológicas digestórias.

## Conclusão

Apesar do aprofundamento científico na medicina humana em torno da SII, sua etiologia permanece obscura. Diversos ensaios biológicos descrevem inúmeras possibilidades de resposta imunológica inapropriada a antígenos, proveniente da microbiota, de alimentos,

agentes infecciosos exógenos e endocrinopatias. A causa desses distúrbios desconhecidos pode afetar outros órgãos, apesar de os mesmos defeitos imunológicos implicarem na patogênese da SII. Os achados histopatológicos das amostras intestinais condizem com os relatos prévios de outros autores. Dentre as etiologias descritas na literatura, nenhuma foi condizente com os achados macroscópicos e microscópicos, direcionando para o diagnóstico de enterite linfocítica-plasmocítica necrotizante idiopática. O principal ponto dessa síndrome é a identificação do agente deflagrador da resposta imunológica exacerbada e o controle dietético, para restabelecer os padrões fisiológicos do animal.

## Referências

- BRELLOU, G. D. et al. Eosinophilic granulomatous gastroenterocolitis and hepatitis in a 1 year-old male siberian husky. **Veterinary Pathology**, v. 43, n. 6, p. 1022-1025, 2006. doi:10.1354/vp.43-6-1022.
- BROWN, C. C.; BAKER, D. C.; BAKER, I. K. Alimentary system. In: MAXIE, M. G. (Ed.). **Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals**. Philadelphia: Elsevier Saunders, 5. ed., v. 2, 2007. p. 104-109.
- CRAVEN, M. et al. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). **Journal of Small Animal Practice**, v. 45, n. 7, p. 336-342, 2004. doi:10.1111/j.1748-5827.2004.tb00245.x.
- DANESE, S.; FIOCCHI, C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 12, n. 30, p. 4807-4812, 2006. PMID:16937461.
- HALL, E. J.; GERMAN, A. J. Diseases of the small intestine. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. Saint Louis: Elsevier Saunders, 6. ed. 2005. p. 1367-1372.
- KLEINSCHMIDT, S. et al. Retrospective study on the diagnostic value of full-thickness biopsies from the stomach and intestines of dogs with chronic gastrointestinal disease symptoms. **Veterinary pathology**, v. 43, n. 6, p. 1000-1003, 2006. PMID:17099159.
- KLEINSCHMIDT, S. et al. Characterization of mast cell numbers and subtypes in biopsies from the gastrointestinal tract of dogs with Lymphocytic-plasmacytic or eosinophilic gastroenterocolitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 120, n. 3-4, p. 80-92, 2007. PMID:17850882.
- LANE, I. F.; MILLER, E.; TWEDT, D. C. Parenteral nutrition in the management of a dog with Lymphocytic-plasmacytic enteritis and severe protein-losing enteropathy. **Canadian Veterinary Journal**, v. 40, n. 10, p. 721-724, 1999. PMID:10572669.
- RIDGWAY, J.; JERGENS, A. E.; NIYO, Y. Possible causal association of idiopathic inflammatory bowel disease with thrombocytopenia in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 37, n. 1, p. 65-74, 2001.
- ROUSSEAU, M. Severe Lymphocytic-plasmacytic and atrophic gastritis, as well as, predominantly eosinophilic, severe enteritis, in a 19-month-old Labrador retriever. **Canadian Veterinary Journal**, v. 46, n. 3, p. 264-267, 2005. PMID:15884651.
- SCHREIBER, S. Experimental immunomodulatory therapy of inflammatory bowel disease. **The Netherlands Journal of Medicine**, v. 53, n. 6, p. S24-31, 1998. doi:10.1016/S0300-2977(98)00120-X.
- SONEAA, I. M. et al. Flow cytometric analysis of colonic and small intestinal mucosal Lymphocytes obtained by endoscopic biopsy in the healthy dog. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 77, n. 1-2, p. 103-119, 2000. PMID:11068069.
- SORENSEN, S. H. et al. A blood test for intestinal permeability and function: a new tool for the diagnosis of chronic intestinal disease in dogs. **Clinica Chimica Acta**, v. 264, n. 1, p. 103-115, 1997. doi:10.1016/S0009-8981(97)00077-6.
- TAMS, T. R. Chronic Disease of the Small Intestine. In: TAMS, T. R. **Handbook of Small Animal Gastroenterology**. Saint Louis: Elsevier Saunders, 2. ed. 2003. p. 216-234.

Recebido: 12/09/2012  
Received: 09/12/2012

Aprovado: 03/04/2013  
Approved: 04/03/2013