

Colitis linfoplasmocitaria canina: un hallazgo frecuente en la exploración colonoscópica.

En este trabajo se describen los hallazgos clínicos, laboratoriales y colonoscópicos de la colitis linfoplasmocitaria canina, aparte de tratar los aspectos más relevantes sobre su etiopatogenia y diagnóstico, para describir finalmente las pautas de tratamiento del proceso.

Palabras clave: Colitis linfoplasmocitaria; Perro.
Rev. AVEPA, 23 (1): 13-17, 2003

I. Ayala*, A.M. Montes**.

* Miembro del Grupo de Endoscopia de Avepa.

Profesor Titular de Patología Médica.

** Profesora Titular de Patología Médica.

Hospital Clínico Veterinario.

Universidad de Murcia.

Campus de Espinardo, s/n.

30100 Murcia.

R

Introducción

La colitis linfoplasmocitaria o linfocítica/plasmocítica es un proceso patológico que se encuadra dentro del grupo de enfermedades designadas como *colitis idiopática crónica* o enfermedad intestinal inflamatoria. Se trata de procesos crónicos en los que existe una infiltración de la mucosa colónica con células inflamatorias, cuya naturaleza predominante da nombre al tipo de enfermedad: linfoplasmocitaria, eosinofílica, neutrofílica, granulomatosa o ulcerativa histiocítica.

Clínicamente, nos encontramos con animales que padecen generalmente una diarrea crónica, en los que en el plan diagnóstico se han descartado las diferentes causas conocidas de estos procesos (parasitarias, infecciosas, neoplásicas, alérgicas inmunomediadas...; ver Tabla I), y en los que suelen fallar los tratamientos usuales. Para llegar al diagnóstico se requiere por tanto una toma de biopsia de colon¹ junto al establecimiento de la naturaleza idiopática de la enfermedad.

El estudio anatomopatológico de la biopsia define el tipo de enfermedad de que se trata. Nosotros hemos encontrado en la gran mayoría de las colonoscopias realizadas en estos casos la forma linfoplasmocitaria, lo que coincide con la bibliografía^{2,3} en que es el tipo más frecuente en perros y gatos. En mucha menor medida se encuentran las formas eosinofílica, neutrofílica, granulomatosa o ulcerativa.

Etiopatogenia

Es interesante centrarnos en las posibles causas y mecanismos patogénicos de este grupo de enfermedades, con el fin de conocer mejor el proceso y poderlo atacar adecuadamente con diversas medidas terapéuticas. No se conoce con certeza cual es la etiología y patogenia de los procesos de colitis idiopática crónica. Sin embargo, se piensa, que al igual que en la especie humana, estén involucrados diferentes factores: dietéticos, alérgicos, bacterianos, genéticos y psicológicos.

La hipótesis más aceptada sugiere que se trata de una reacción de hipersensibilidad a diversos antígenos (muchas veces dietéticos, o bacterianos, o autoantígenos)^{4,5,6} que se produce a nivel de la mucosa intestinal, bien por procesos primarios que afectan al sistema inmune, bien secundarios a diferentes lesiones que afectan a la integridad de la mucosa. Si la mucosa se ve dañada, se puede entrar en un círculo vicioso, por el cual penetran proteínas dietéticas o bacterianas a la lámina propia, actuando como antígenos e induciendo una respuesta inmunomediada con participación de diversas células infla-



matorias⁷, induciendo la cronicidad del proceso. La aparición de este tipo de células inflamatorias como son los linfocitos y células plasmáticas determina la presencia de una competencia antigénica crónica del tejido linfoide asociado al intestino. Lo que no se ha podido establecer es si esta presencia de tejido linfoide aparece como consecuencia de una barrera mucosa dañada o con alta permeabilidad, o bien como respuesta a una falta de tolerancia a determinados antígenos propios, dietéticos o bacterianos. También puede ser atribuida a factores genéticos, psicológicos, enteropatógenos o defectos bioquímicos de la mucosa. Más probablemente, la enteropatía linfoplasmocitaria sea la consecuencia de más de una de estas etiologías descritas.

Colitis linfoplasmocitaria

Es la forma más común de colitis idiopática crónica en perros y gatos y se caracteriza por la infiltración de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia de la mucosa colónica. Los animales suelen presentar diarrea crónica intermitente y resistente a diversos tratamientos. En muchos casos encontramos que esta diarrea tiene una consistencia más bien líquida, o es de aspecto mucoso, a veces con sangre. Generalmente el animal aumenta la frecuencia de sus defecaciones. Por lo demás, la exploración clínica no suele mostrar ningún hallazgo más. Nosotros rara vez lo hemos encontrado, pero la bibliografía señala que un 30% de los afectados presentan vómito, a veces prurito anal. En ocasiones lo único que aparece es una disquecia (defecación dolorosa)⁶.

A nivel laboratorial suele existir leucocitosis neutrofílica. Se ha descrito que en el 20 % de los perros afectados aparece un aumento de las transaminasas⁶. En cuanto al análisis de mediadores inflamatorios, Jergens⁸, demostró la existencia de altas concentraciones de nitrato (metabolito del óxido nítrico) e IgG en lavados colónicos de perros con colitis linfoplasmocitaria. Este mismo autor, ha demostrado la existencia de correlación entre un índice de actividad de la enfermedad intestinal inflamatoria⁸ y marcadores séricos de actividad inflamatoria (proteína C reactiva, haptoglobulina sérica...).

Las radiografías (incluyendo los estudios de contraste con bario) no suelen mostrar cambios.

En los cuadros graves se presenta tenesmo y defecación urgente, siendo el animal incapaz de retener los excrementos. Si el proceso progresa puede aparecer anorexia, pérdida de peso, vómitos, fiebre y dolor abdominal, si bien señalar que estos signos corresponden a fases avanzadas.

Diagnóstico

El tipo de diarrea y signos clínicos nos llevan a reconocer si la diarrea tiene su origen en intestino grueso (IG) o delgado (ID). En ocasiones, se presenta afectación de los dos tramos digestivos simultáneamente, hecho éste que modifica el tratamiento, por lo que debe ser investigado⁹.

La diarrea de IG se caracteriza por la alta frecuencia defecatoria, normalmente con pequeñas cantidades de heces con exceso de moco y a veces sangre (hematoquecia). A veces se observa tenesmo, con el animal agachado un tiempo tras la defecación, o haciendo repetidos esfuerzos. Puesto que el colon fundamentalmente absorbe agua y electrolitos, rara vez observamos adelgazamiento del animal, si éste come bien. Por el contrario, la diarrea de ID suele ser voluminosa, de aspecto blando o acuosa; y se suele acompañar de flatulencia, borborigmos y pérdida de peso e inapetencia, no observando tenesmo en estos procesos. El vómito, aunque es más característico de los procesos de ID, también se presenta en los de IG.

Puesto que la colitis linfoplasmocitaria la encuadramos dentro del grupo de las colitis *idiopáticas* crónicas, el primer paso para llegar a su diagnóstico será excluir otras causas posibles de diarrea crónica (ver Tablas I y II). En este sentido debemos excluir las causas parasitarias como *Trichuris*, *Giardia*, etc. mediante pruebas de flotación fecal, frotis fecales...; infecciosas por agentes como *Salmonella*, *Clostridium*, *Histoplasma*, etc. mediante el cuadro clínico, aislamiento del agente, respuesta al tratamiento, etc. Y también deberemos excluir las causas dietéticas mediante ensayos alimentarios con dietas hipoaérgicas (procesos de hipersensibilidad dietética).

Además, deberemos excluir que se trate de una neoplasia colónica (suelen cursar con hematoquecia y tenesmo y diarrea mucosa ocasionalmente). Pueden identificarse masas rectales o pólipos mediante tacto rectal. Los tumores más proximales requieren diagnóstico mediante colonoscopia o radiología de contraste, confirmado mediante biopsia.

Deberemos tener también en mente la posibilidad de que el proceso que tratamos de diagnosticar sea un síndrome de intestino irritable, afección bastante menos frecuente que las colitis dietética, parasitaria, infecciosa o idiopática. Se llega a este diagnóstico tras comprobar normalidad en el estudio de biopsias de colon, y descartar las etiologías mencionadas.

Por lo tanto, si hemos descartado las causas citadas de colitis, deberemos proceder a la realización de una

Tabla I. Etiología de la diarrea del intestino grueso².

Helmintos: <i>Trichuris</i> , <i>Ancylostoma</i> , <i>Strongyloides</i> .
Protozoos: <i>Entamoeba</i> , <i>Balantidium</i> , <i>Giardia</i> .
Bacterias: <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Micobacterias</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Escherichia</i> .
Hongos: <i>Histoplasma</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> .
Algas: <i>Prototheca</i> .
Enfermedad intestinal inflamatoria idiopática: linfocítica plasmocítica, eosinofílica, neutrofílica, granulomatosa, ulcerativa histiocítica del Boxer.
Ulceración colónica medicamentosa: esteroides y AINEs.
Colitis asociada a pancreatitis.
Isquemia: trauma, infartación, vólvulo, estrangulación.
Intususcepción: cecocolónica, ileocolónica.
Neoplasia: pólipos, adenocarcinoma, linfoma.
Disfunción motora: síndrome de intestino irritable.

Tabla II. Diagnóstico diferencial de la diarrea del intestino grueso².

Antecedentes dietéticos: huesos o cuerpos extraños (colitis abrasiva).
Palpación abdominal: masas, engrosamientos, distensión o dolor intestinal, linfadenopatía.
Palpación rectal: cuerpos extraños, masas, estrecheces, alteraciones de la textura de la mucosa.
Exámenes fecales.
Inspección: sangre, moco, cuerpos extraños.
Flotación: huevos de <i>Trichuris</i> .
Extendido en salina: trofozoítos de protozoos.
Examen citológico: células inflamatorias, <i>Histoplasma</i> , <i>Campylobacter</i> .
Examen bacteriológico: <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> .
Hemograma: anemia, eosinofilia, neutrofilia, neutropenia.
Bioquímica sérica: hiperpotasemia/hiponatremia en trichuriasis, hipoproteinemía, fallo renal o pancreatitis subyacente, otras alteraciones metabólicas.
Serología: título de histoplasmosis en áreas afectadas.
Enemas baritados: intususcepción, neoplasias, pólipos, estrecheces y lesiones inflamatorias (se prefiere generalmente la colonoscopia).
Ecografía abdominal: masas intestinales y abdominales, linfadenopatía mesentérica, pancreatitis.
Colonoscopia: examen visual y biopsia ofrecen un diagnóstico definitivo o histopatológico en la mayoría de los procesos neoplásicos o inflamatorios del colon.
Ensayos terapéuticos: respuesta al fenbendazol en trichuriasis oculta, ensayos dietéticos (como cordero y arroz en hipersensibilidad dietética como causa de colitis linfoplasmocitaria).

colonoscopia y toma de biopsias. Cuando se dispone de colonoscopia, se suele preferir a otras técnicas como la radiología de contraste por ser de fácil ejecución y dar resultados diagnósticos más definitivos, ya que la biopsia obtenida por endoscopia ofrece una gran seguridad diagnóstica.

Exploración colonoscópica

Los animales a los que practicamos una colonoscopia son sometidos a 48 horas de ayuno, aparte de administrarles 24 horas antes de la exploración un laxante (X-Prep[®]), y varios enemas (Casen[®]) el día previo y el propio de la endoscopia. Son posibles complicaciones, pues a veces encontramos sucios diversos tramos del colon, bien sea por no cumplir el dueño del animal el mencionado protocolo, o por características del propio animal que dificultan su preparación. Ello puede suponer la falta de visibilidad, dificultad de obtención de biopsias, pasar por alto lesiones importantes, etc.

Los hallazgos que hemos encontrado con mayor frecuencia en los animales a los que se les diagnostica el proceso de colitis linfoplasmocitaria son (ordenados de mayor a menor frecuencia) (Figs. 1 y 2): zonas levemente congestivas, ausencia de la vascularización submucosa característica (lo que denota su engrosamiento

por el infiltrado flogístico y edema superpuesto en la lámina propia), cubierta con restos de moco, zonas erosivo-ulcerosas o ausencia de anomalías (ello nos obliga a tomar *siempre* biopsia).

Procedemos de forma rutinaria a la toma de varias biopsias (6-10 generalmente) en diferentes localizaciones (Fig. 3). La lesión histopatológica característica de la colitis linfoplasmocitaria es la infiltración difusa de la mucosa con linfocitos y células plasmáticas, pudiendo afectar a la submucosa. Además, a veces se detectan otro tipo de alteraciones como ulceraciones, presencia de células inflamatorias como neutrófilos, eosinófilos o macrófagos, hiperplasia, degeneración, erosión, dilatación glandular, pérdida de células caliciformes o fibrosis. Se han descrito¹ sistemas que permiten al patólogo cuantificar mediante criterios anatómopatológicos (cantidad de linfocitos y células plasmáticas, cambios epiteliales, úlceras, erosiones) la gravedad de las lesiones, lo que ofrece a los clínicos un método para valorar el progreso del animal y la respuesta al tratamiento. En este sentido, mencionar también los trabajos de Jergens⁹, que permiten establecer un índice de actividad de la enfermedad intestinal inflamatoria, que ha mostrado tener una correlación positiva con los datos histológicos y los marcadores séricos de inflamación (haptoglobulina sérica, proteína C reactiva...).

Tratamiento

Si hemos conseguido diagnosticar la colitis linfoplasmocitaria podemos ya instaurar un tratamiento médico, que en nuestra experiencia, da buenos resultados y que suele consistir en el uso de dietas específicas y agentes antiinflamatorios, aunque puede requerir también el empleo de antibióticos o anti-diarreicos.

Manejo dietético: en los animales que hemos tratado hemos observado efectos muy beneficiosos con un manejo dietético adecuado. Quizás ello se deba a que en la patogenia de la enfermedad participen en alguna medida fenómenos de hipersensibilidad dietética, o bien por efectos de la dieta sobre la flora intestinal, motilidad, etc².

Resulta esencial convencer al cliente de la necesidad de suministrar a su animal una dieta controlada de *forma exclusiva*, sin darle ningún otro tipo de alimento o golosina. Las dietas que recomendamos son las comerciales hipoalérgicas (como por ejemplo la Canine d/d de Hill's[®] seca) a base de fuentes proteicas como huevo, cordero, etc. Si el dueño prefiere una dieta casera puede recomendarse queso fresco o cordero cocido combinados con arroz. Se requieren por lo menos unos dos meses o más para que la dieta surta su efecto, por lo que resulta imprescindible la colaboración del dueño manteniendo esta dieta y evitando cualquier otra fuente de antígenos alimentarios. Es posible que el animal requiera este tipo de dietas indefinidamente para evitar el que reaparezcan las diarreas; en otros casos el animal puede volver a recibir una dieta normal.



Fig. 1. Exploración colonoscópica: pérdida de la vascularización característica de la mucosa, restos de moco y zonas erosivo-ulcerosas.



Fig. 2. Exploración colonoscópica: zonas congestivo-eritematosas.

Agentes antiinflamatorios: los fármacos de elección en el perro son los agentes 5-ASA (ácido 5-aminosalicílico o mesalamina) por su efecto antiinflamatorio en las colitis, ya que inhiben de forma local leucotrienos y prostaglandinas². Dentro de este grupo de fármacos se incluyen agentes como la olsalazina, sulfasalazina o mesalazina. La sulfasalazina puede dar lugar como efecto secundario a queratoconjuntivitis seca (en estos casos se recurre a la sustitución de este tratamiento por prednisona).



Fig. 3. Toma de biopsia mediante colonoscopia.

Nosotros hemos empleado con éxito la mesalazina vía oral (existen en el mercado preparaciones de 500 mg –como Claversal®– o de 400 mg –como Lixacol 5-ASA®, quizás las más cómodas de empleo). La dosis recomendada es de 10-20 mg/kg cada 12 horas. Se suele comenzar empleando la dosis máxima y tras remitir la sintomatología durante un tiempo prolongado (un mes aproximadamente) vamos reduciendo de forma gradual cada semana hasta llegar a 10 mg/kg/12 h. La mayor gravedad de las lesiones anatomopatológicas encontradas¹ suele relacionarse con la necesidad de un mayor tiempo de mantenimiento de las dosis máximas para conseguir la remisión del proceso, o bien del uso combinado de este principio activo con prednisona o azatioprina.

Cuando existe resistencia al tratamiento anterior podemos emplear de forma combinada (con los agentes 5-ASA o metronidazol) o aislada, la prednisona (1-2 mg/kg/24 h, vía oral); tras remisión estable bajamos la dosis a 0,25-0,5 mg/kg. La prednisona también se recomienda si existe simultáneamente a la colitis, afectación del ID. En los animales refractarios a los tratamientos anteriores puede emplearse azatioprina (1-2 mg/kg/24-48 h, vía oral; con cuidado pues induce leucopenia) y prednisona combinadas. Al usar la azatioprina, podemos disminuir la dosis de corticoide, con lo cual evitamos mejor sus efectos secundarios.

Puede llegar a ser necesario mantener al animal indefinidamente con este tipo de tratamientos. En todo caso, se trata siempre de disminuir al mínimo la dosis de antiinflamatorio necesaria para mantener al animal sano, y si es posible suspender la medicación. Es posible la recurrencia del proceso en determinados momentos, lo que obligaría a repetir las pautas de tratamiento señaladas.

Antibióticos y modificantes de la motilidad: a veces podemos emplear, normalmente junto a la tera-

pia ya indicada, los antibióticos metronidazol y tilosina. El metronidazol (10-15 mg/kg/8-12 h, vía oral) tiene un efecto antibacteriano directo en la luz intestinal y actúa también como inmunomodulador. La tilosina (20-40 mg/kg/12 h, vía oral) en polvo ha sido empleada con eficacia en algunos animales afectados con colitis linfoplasmocitaria².

Como tratamiento sintomático podemos emplear modificantes de la motilidad (como loperamida; 0,1-0,2 mg/kg/8-12 h, vía oral) o anticolinérgicos (como metilscopolamina; 0,3-1,5 mg/kg/8-12 h, vía oral).

El uso de antibióticos y/o modificantes de la motilidad se hará en función del caso clínico particular que

nos ocupe (si buscamos un efecto antibacteriano local, cuando el tenesmo o la frecuencia defecatoria sean pronunciados...), a ser posible como medida complementaria al uso de los otros fármacos.

En cuanto al **pronóstico** de la enfermedad, debe informarse al dueño del animal que el proceso inflamatorio puede persistir o recurrir a pesar del tratamiento. En estos casos, más que la cura permanente, ha de tenerse claro que lo que podemos conseguir es mantener la remisión y controlar las recaídas. En nuestra experiencia, un porcentaje considerable de casos han respondido bien al tratamiento, consiguiéndose la curación del proceso.

Title: Canine lymphoplasmocitary colitis: a frequent finding in the colonoscopic exam.

Summary: Lymphoplasmocitary or lymphocytic-plasmacytic colitis is a pathological condition included in a group of diverse pathologies known as *chronic idiopathic colitis* or inflammatory bowel disease. These are chronic conditions characterised by infiltration of the colonic mucosa with inflammatory cells, whose predominant cell type, lymphocytic-plasmacytic, originates its name. It is the most common form of chronic idiopathic colitis in cats and dogs. Generally, it causes intermittent chronic diarrhoea. Most animals show liquid or mucous diarrhoea, some with hematochezia. Other conditions causing these signs have normally been excluded (parasitic, infectious, neoplasia, immunomediated,..) at this point, and usual treatments have been unsuccessful. Intestinal biopsy via endoscopy is required for definitive diagnosis and statement of its idiopathic idiosyncrasy. The treatment, which is usually successful, requires specific dietary manipulation and anti-inflammatory drugs, but could also demand antibiotics and anti-diarrheal drugs.

Key words: Lymphocytic-plasmacytic colitis, Dog.

Bibliografía

- Roth L, Walton AM, Leib MS, Burrows CF. A grading system for lymphocytic plasmacytic colitis in dogs. *J Vet Diagn Invest* 1990; 2 (4): 257-62.
- Sherding, RG. Enfermedades del colon, recto y ano. En: TAMS, TR. Manual de Gastroenterología en animales pequeños. Ed. Intermédica. Buenos Aires, Argentina, 1998: 244-263.
- Strombeck DR, Guilford WG. Enfermedades digestivas de los animales pequeños. Ed. Intermédica. Buenos Aires, Argentina, 1995: 120-135.
- Gunawardana SC, Jergens AE, Ahrens FA, Niyo Y. Colonic nitrite and immunoglobulin G concentrations in dogs with inflammatory bowel disease. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211 (3): 318-21.
- Mayoral I, Pena L, Rodríguez-Franco F, Sainz A, Tesouro MA, Ynaraja E. Immunohistological study of IgA, IgG and IgM in endoscopic biopsy of dogs with plasmacytic-lymphocytic colitis. *Zentralbl Veterinarmed B* 1996; 43 (10): 613-20.
- Richter KP. Lymphocytic-plasmacytic enterocolitis in dogs. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1992; 7 (2): 134-144.
- Jergens AE, Gamet Y, Moore FM, Niyo Y, Tsao C, Smith B. Colonic lymphocyte and plasma cell populations in dog with lymphocytic-plasmacytic colitis. *Am J Vet Res* 1999; 60 (4): 515-520.
- Jergens, AE, Ames IA. Clinical staging for severity of inflammatory bowel disease. Proc. 19th ACVIM: 722-723. Denver, Co, 2001.
- Tams, TR. Manual de Gastroenterología en animales pequeños. Ed. Intermédica. Buenos Aires, Argentina, 1998: 3-37.