

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 31/03/2025.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS DIAGNÓSTICOS
HISTOPATOLÓGICOS DE 304 BIOPSIAS INTESTINAIS
FELINAS E AVALIAÇÃO DA IMUNOEXPRESSÃO DE CD3 E
KI67 NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E NO
LINFOMA INTESTINAL DE BAIXO GRAU**

Verônica Maria Teixeira de Castro Terrabuio

Médica Veterinária

2023

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS DIAGNÓSTICOS
HISTOPATOLÓGICOS DE 304 BIOPSIAS INTESTINAIS
FELINAS E AVALIAÇÃO DA IMUNOEXPRESSÃO DE CD3 E
KI67 NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E NO
LINFOMA INTESTINAL DE BAIXO GRAU**

Verônica Maria Teixeira de Castro Terrabuio

Orientador: Prof. Dr. Andriago Barboza de Nardi

Coorientador: Dr. Paulo Cesar Jark

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Campus de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária.

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

T323a

Terrabuio, Verônica M T Castro

Análise retrospectiva dos diagnósticos histopatológicos de 304 biopsias intestinais felinas e avaliação da imunexpressão de cd3 e ki67 na doença inflamatória intestinal e no linfoma intestinal de baixo grau / Verônica M T Castro Terrabuio. -- Jaboticabal, 2023

113 f. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientador: Andriago Barboza de Nardi

Coorientador: Paulo Cesar Jark

1. Oncologia Veterinária. 2. Imuno-histoquímica. 3. Gastroenterologia veterinária. 4. Linfoma. 5. Patologia Veterinária. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

IMPACTO POTENCIAL DESSA PESQUISA

O felino doméstico vem ganhando cada vez mais espaço nos lares brasileiros, dados publicados pelo Censo Pet IPB (2022), apontam que a população de gatos em lares domésticos no país subiu de 25,6 milhões (2020) para 27,1 milhões de indivíduos em 2021 (SOLLITTO; 2022) com estimativa de contínuo crescimento médio anual. As enteropatias crônicas felinas, são doenças extremamente comuns, especialmente no gato de meia-idade a idoso, nesse caso a diferenciação entre uma doença de caráter inflamatório e tumoral pode ser difícil, pois elas apresentam sinais clínicos e achados laboratoriais muito similares. No entanto, essa diferenciação é fundamental, já que o tratamento e o desfecho esperado muda de acordo com o diagnóstico. Essa pesquisa visa contribuir, com o estabelecimento de métodos de diagnóstico que permitam a identificação mais precoce dessas afecções, bem como, para estabelecer ferramentas adicionais que auxiliem na diferenciação dessas doenças tão prevalentes. O objetivo de identificar métodos de diagnóstico mais acurados, por fim consiste na promoção de maior qualidade e prolongamento da sobrevivência desses animais, para que desfrutem por mais tempo na companhia de suas famílias.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The domestic feline has been gaining more and more space in Brazilian homes, data published by the Censo Pet IPB (2022), indicate that the population of cats in domestic homes in the country rose from 25.6 million (2020) to 27.1 million individuals in 2021 (SOLLITTO; 2022) with an estimate of continuous average annual growth. Feline chronic enteropathies are extremely common diseases, especially in middle-aged to elderly cats, in which case the differentiation between an inflammatory and a tumoral disease can be difficult, as they present very similar clinical signs and laboratory findings. However, this differentiation is fundamental, since the treatment and the expected outcome change according to the diagnosis. This research aims to contribute with the establishment of diagnostic methods that allow the earlier identification of these conditions, as well as to establish additional tools that help in the differentiation of these prevalent diseases. The objective of identifying more accurate diagnostic methods, ultimately, consists of promoting higher quality and prolonging the survival of these animals, so that they enjoy longer in the company of their families.

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

Verônica Maria Teixeira de Castro Terrabuio – Nascida em Jacareí-SP, Brasil em 19 de maio de 1992. Possui graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes/ RJ (2011 – 2016). Concluiu programa de aprimoramento profissional em Clínica Médica de Pequenos Animais na Unesp Câmpus de Jaboticabal (2017-2019). Realizou estágio de residência nas áreas de Neurologia de Cães e Gatos, na Unesp Campus de Botucatu-SP (2017), Emergências e Terapia Intensiva na UTIVET em Ribeirão Preto-SP, Nefrologia e Urologia de Pequenos Animais e Oncologia veterinária na UFMG em Belo Horizonte-MG (2018) e Clínica Médica em Pequenos Animais na USP de São Paulo-SP (2019). Concluiu o II Curso de Aperfeiçoamento em Oncologia Clínica de Cães e Gatos (2020-2022). Atualmente é mestranda pelo programa de Cirurgia Veterinária, com ênfase em Oncologia Veterinária, na Unesp Campus de Jaboticabal. Docente de módulos em cursos de pós graduação com temas relacionados a área de Clínica Médica de Pequenos Animais.

ΕΠÍΓΡΑΦΕ

*I've loved, I've laughed, and cried,
I've had my fill, my share of losing.
And now, as tears subside,
I find it all so amusing
to think I did all that,
And may I say, not in a shy way.
Oh no, oh no, not me
I did it my way "
(Frank Sinatra)*

AGRADECIMENTOS

Os passos que percorri até a conclusão do mestrado foram muito valiosos para minha formação pessoal e profissional, foi muito além da aquisição de apenas um título, ou conhecimentos técnicos relacionados ao tema da pesquisa, aprendi tanto sobre mim mesma nessa trajetória. Aprendi sobre como silenciar um pouco as vozes da autocrítica excessiva, sobre resiliência, vulnerabilidade e autocompaixão.

Foram muitas pessoas envolvidas que me ajudaram a conquistar esses aprendizados e me ajudaram de diferentes maneiras. Tenho muita gratidão a Deus, pela existência de todas elas, mas por questões de espaço dedicarei essas linhas a apenas algumas delas, que representam um todo maior.

Agradeço à minha família, por sempre confiarem em mim, pelo incentivo, e por sempre apoiarem as minhas decisões. Agradeço ao meu companheiro de vida, Caio, por todo companheirismo, amizade, colo e apoio incondicional, você esteve comigo desde o dia que tomei a decisão de prestar o mestrado, até o dia em que o sonho se concretizou.

Agradeço a minha grande amiga Natália Martins, seu apoio, amizade e empatia me sustentaram nos dias mais desafiadores dessa trajetória, você me trouxe força e motivação. Obrigada minha amiga!

Agradeço a minha grande amiga e profissional maravilhosa Rafaela Bortolotti, que se dispôs a me ajudar em diversos momentos dessa trajetória, sempre muito incentivadora e solícita. Obrigada de todo coração.

Agradeço ao João Fornasieri, meu amado terapeuta, agente promotor ativo de tantos avanços na minha jornada de autoconhecimento. Você é brilhante e foi fundamental nessa fase.

Agradeço ao laboratório VETPAT, na figura do incrível patologista Felipe Sueiro, que desde o princípio foi muito generoso em suas contribuições para o desenvolvimento dessa pesquisa, obrigada por tudo. Agradeço também ao Frederico Lobão, patologista gabaritado, que se propôs a me auxiliar com as leituras imunoistoquímicas.

Agradeço à Professora Annelise Carla Camplesi dos Santos, por todas as contribuições tanto na banca de qualificação quanto na de defesa, e sobretudo, por ser um exemplo de profissionalismo.

Agradeço à Professora Josiane Morais Pazzini pelo aceite para participar da banca de defesa e por todas as suas relevantes considerações e contribuições à essa pesquisa.

Agradeço imensamente aos meus orientadores Andriago Barboza de Nardi e Paulo Cesar Jark, pela oportunidade e confiança, vocês são profissionais que admiro muito, e tenho muito orgulho de ter sido orientada por vocês.

Gratidão pelos queridos funcionários da FCAV e do Hospital Veterinário, aos professores e pós-graduandos de todas as especialidades que tive a oportunidade de conviver, com um agradecimento especial a todos os membros do serviço de Oncologia Veterinária (SOV).

Por fim, agradeço ao Hospital Veterinário Governador Laudo Natel e a Unesp de Jaboticabal, essa cidade e tudo que ela me proporcionou estarão para sempre em meu coração.

CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "**Caracterização das principais enteropatias crônicas em felinos e aplicação da imunistoquímica na diferenciação da doença inflamatória intestinal e linfoma intestinal**", protocolo nº 015737/19, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Andriago Barboza De Nardi, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 18 de dezembro de 2019.

Vigência do Projeto	01/01/2020 a 01/08/2021
Espécie / Linhagem	Não se aplica
Nº de animais	Não se aplica
Peso / Idade	Não se aplica
Sexo	Não se aplica
Origem	Não se aplica

Jaboticabal, 18 de dezembro de 2019.

Fabiana Pilarski
Profª Drª Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS DE 304 BIÓPSIAS INTESTINAIS FELINAS E AVALIAÇÃO DA IMUNOEXPRESSION DE CD3 E KI67 NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E NO LINFOMA INTESTINAL DE BAIXO GRAU

RESUMO - As enteropatias crônicas felinas são um conjunto de distúrbios de grande importância para a gastroenterologia felina, e dentre as afecções mais comumente diagnosticadas figuram a doença inflamatória intestinal (DII) linfoplasmocitária e o linfoma intestinal de baixo grau T (LIBG-T). Ambas as afecções, apesar de possuírem tratamentos e prognósticos distintos, possuem muitas similaridades no âmbito clínico e histomorfológico, tornando sua diferenciação um grande desafio diagnóstico. O objetivo do presente estudo foi caracterizar as principais enteropatias crônicas felinas por meio da avaliação retrospectiva dos diagnósticos histopatológicos de 304 amostras de biópsias intestinais. As lesões foram segregadas de acordo com sua origem em neoplásicas, não neoplásicas e borderlines. Foram analisados e comparados dados de resenha como raça, idade, sexo e o método de obtenção das biópsias. O diagnóstico mais prevalente foi o de DII linfoplasmocitária representando 42,76%(n=130) das amostras, seguido pelos linfomas intestinais que representaram 20,73% (n=63), o linfoma de baixo grau representou 10,53%(n=32) das amostras, enquanto o de alto grau representou 10,2% (n=31). Na sequência, o carcinoma intestinal prevaleceu em 11,84% (n=36) dos casos, em 5,26% (n=16) dos casos, os resultados foram ambíguos e a histopatologia isoladamente não foi capaz de diferenciar DII e LIBG. Os pacientes com lesões neoplásicas apresentaram média de idade (10,4 anos) significativamente superior em relação ao grupo de pacientes com lesões não neoplásicas (6,6 anos). A segunda parte dessa pesquisa, se dedicou a comparar os resultados histológicos e imunoistoquímicos obtidos de pacientes com DII linfoplasmocitária e LIBG-T, para tal, cada grupo foi constituído por 25 amostras. Após a imunoistoquímica, 32% (n=8) dos casos mudaram o diagnóstico, de DII linfoplasmocitária para LIBG-T. Todos os pacientes que foram diagnosticados com LIBG-T pela histologia permaneceram com o mesmo diagnóstico após a IHQ. Os pacientes do grupo LIBG-T tiveram uma média de idade (11,9 anos) significativamente superior em relação ao grupo DII linfoplasmocitária (5,5 anos), os felinos sem raça definida prevaleceram e não foi verificada uma predisposição sexual em ambos os grupos. A concordância entre os resultados obtidos pela histopatologia e IHQ foi de 68%. As médias de imunomarcagem de Ki67, que representam o índice de proliferação, foram substancialmente superiores no grupo LIBG-T em relação ao grupo DII linfoplasmocitária, tanto em epitélio quanto em lâmina própria. Verificou-se que o índice de proliferação pode ser empregado como uma ferramenta complementar para auxiliar na diferenciação de distúrbios inflamatórios ou neoplásicos que acometem o trato gastrointestinal felino.

Palavras-chave: Enterite linfoplasmocitária, imunoistoquímica, endoscopia, índice de proliferação, histopatologia.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSES OF 304 FELINE INTESTINAL BIOPSES AND EVALUATION OF IMMUNOEXPRESSION OF CD3 AND KI67 IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND LOW-GRADE INTESTINAL LYMPHOMA

ABSTRACT – Feline chronic enteropathies are a set of disorders of great importance for feline gastroenterology, and among the most diagnosed conditions are lymphoplasmacytic inflammatory bowel disease (IBD) and low-grade intestinal lymphoma T (LIBG-T). Both conditions, despite having different treatments and prognoses, have many similarities in the clinical and histomorphological scope, making their differentiation a major diagnostic challenge. The objective of the present study was to characterize the main feline chronic enteropathies through the retrospective evaluation of the histopathological diagnoses of 304 intestinal biopsy samples. Lesions were segregated according to their origin into neoplastic, non-neoplastic and borderline. Review data such as race, age, sex, and method of obtaining biopsies were analyzed and compared. The most prevalent diagnosis was lymphoplasmacytic IBD representing 42.76% (n=130) of the samples, followed by intestinal lymphomas which represented 20.73% (n=63), low-grade lymphoma represented 10.53% (n =32) of the samples, while the high grade represented 10.2% (n=31). Subsequently, intestinal carcinoma prevailed in 11.84% (n=36) of the cases, in 5.26% (n=16) of the cases, the results were ambiguous, and histopathology alone was unable to differentiate IBD and LIBG. Patients with neoplastic lesions had a mean age (10.4 years) significantly higher than the group of patients with non-neoplastic lesions (6.6 years). The second part of this research was dedicated to comparing the histological and immunohistochemical results obtained from patients with lymphoplasmacytic IBD and T-LIBG, for this purpose, each group consisted of 25 samples. After immunohistochemistry, 32% (n=8) of the cases changed the diagnosis, from lymphoplasmacytic IBD to T-LIBG. All patients who were diagnosed with T-LIBG by histology remained with the same diagnosis after IHC. Patients in the LIBG-T group had a significantly higher mean age (11.9 years) than the lymphoplasmacytic IBD group (5.5 years), mixed-breed cats prevailed, and no sexual predisposition was found in both groups. The agreement between the results obtained by histopathology and IHC was 68%. Ki67 immunostaining averages, which represent the proliferation index, were substantially higher in the LIBG-T group than in the lymphoplasmacytic IBD group, both in the epithelium and in the lamina propria. It was found that the proliferation index can be used as a complementary tool to help differentiate inflammatory or neoplastic disorders that affect the feline gastrointestinal tract.

Keywords: Lymphoplasmacytic enteritis, immunohistochemistry, endoscopy, proliferation index, histopathology.

CAPÍTULO 1 – REVISÃO DE LITERATURA

1.1 INTRODUÇÃO

Os gatos são animais afetuosos que vêm ganhando notoriedade e espaço nos lares ao redor do mundo. Nos EUA, Canadá e Norte Europeu, o gato doméstico já é o animal de maior presença e popularidade (Rodan, 2016).

No Brasil, dados do Censo Pet, realizado pelo Instituto Pet Brasil demonstram que apesar da população canina ainda ser superior, são 58,1 milhões de cães contra 27,1 milhões de gatos, entre 2020 e 2021, a população de felinos aumentou mais que a de cães, o aumento da população felina foi de 6%, em relação a população canina que cresceu apenas 4% no mesmo período.

Esses dados atuais, em parte explicam o crescimento e a evolução da medicina felina, no que concerne às ferramentas diagnósticas e terapêuticas e na promoção de saúde e bem-estar. Dentro desse contexto, o estudo das enteropatias crônicas ganha destaque, já que correspondem ao distúrbio gastrointestinal mais comumente diagnosticado na espécie felina, principalmente em pacientes idosos (Marsílio, 2019).

O termo enteropatia crônica é um termo genérico que engloba diversas doenças, com destaque para duas afecções, o linfoma intestinal de pequenas células ou também nomeado como linfoma intestinal de baixograu (LIBG), e a doença inflamatória intestinal (DII), sendo que ambas as doenças ganharam destaque na última década, devido ao crescente número de pacientes diagnosticados (Marsílio, 2021).

O principal tipo de DII que acomete os felinos é a chamada enterite linfoplasmocitária (ELP), que consiste na infiltração de pequenos linfócitos maduros e plasmócitos na lâmina própria, e por vezes, em

epitélio intestinal.

Essa característica torna a diferenciação entre a ELP e o LIBG desafiadora, já que histologicamente, o LIBG também se caracteriza como a infiltração de pequenos linfócitos na lâmina própria, podendo haver comprometimento de epitélio e mucosa (Day et al., 2008, Washabau et al., 2010).

Os gatos com DII tendem a ser ligeiramente mais jovens, com mediana de idade de 8 anos (Waly et al., 2004; Janeczko et al., 2008; Jergens et al., 2010; Marsílio et al., 2019) enquanto os gatos com linfoma intestinal tendem a apresentar idade superior ao diagnóstico, com mediana de 12,5 anos (Kiselow et al., 2008; Lingard et al., 2009; Stein et al., 2010), no entanto, as faixas etárias tendem a se sobrepor em ambas as afecções (Marsílio, 2021).

Clinicamente, DII e LIBG induzem manifestações gastrointestinais inespecíficas e crônicas, como episódios eméticos, inapetência, emagrecimento progressivo com ou sem a presença de diarreia concomitante (Waly et al., 2005; Burke et al., 2013; Norsworthy et al., 2015).

O exame físico tende a revelar anormalidades similares em ambas as doenças, como baixo escore de condição corporal, sarcopenia, espessamento de alças intestinais e eventualmente desconforto abdominal (Lingard et al., 2009; Jergens, 2012). Além disso, exames complementares, tanto hematológicos quanto os de imagem, também apresentam achados inespecíficos e que não permitem a definitiva diferenciação entre ambos os distúrbios (Marsílio, 2021).

Nesse contexto, a busca por ferramentas diagnósticas mais assertivas para diferenciar essas patologias são contínuas, haja vista, que elas possuem opções terapêuticas e fatores prognósticos distintos entre si (Marsílio, 2021).

O diagnóstico definitivo, obrigatoriamente passa pela realização de biopsias intestinais com posterior análise histopatológica, porém pacientes com LIBG também podem apresentar um forte componente inflamatório,

ademais, a possibilidade de progressão de DII para LIBG, torna essa diferenciação desafiadora também para o patologista (Kiupel et al., 2011; Moore et al., 2012).

A avaliação imunoistoquímica é uma ferramenta útil para auxiliar na definição diagnóstica, especialmente em casos histopatologicamente inconclusivos. Em humanos, mais de 85% dos casos de linfoma intestinal são de linfócitos B (Matnani et al., 2017), em contraste com o que ocorre em felinos, nos quais o linfoma intestinal predominante é o de linfócito T (Carreras et al., 2003; Paulin et al., 2018; Freiche et al., 2021b).

O Ki67 é um marcador de proliferação celular, sendo comumente utilizado como fator prognóstico em diversas neoplasias, em humanos (Yerushalmi et al., 2010; Dowsett et al., 2011) cães (Broyde et al., 2009; Rout et al., 2022) e gatos (Fu et al., 2016; Soares et al., 2016).

Estudos recentes têm documentado o emprego do Ki67 para identificar a atividade proliferativa em epitélio e lâmina própria e auxiliar na diferenciação entre DII e LIBG (Freiche et al., 2021a; Freiche et al., 2021b).

De forma que, o objetivo do presente estudo é 1) apresentar dados epidemiológicos de uma coorte de gatos submetidos à biopsia intestinal devido quadro de enteropatia crônica e 2) avaliar a imunoexpressão de CD3 e Ki67 em amostras de pacientes com diagnóstico histopatológico de DII e LIBG, com a finalidade de identificar e comparar os padrões de imunomarcagem de Ki67, em lâmina própria e epitélio, a fim de avaliar a contribuição dessa ferramenta diagnóstica adicional para a diferenciação entre ambos os distúrbios.

3.6 CONCLUSÕES

Esse ensaio ressalta a importância da realização da IHQ diante das suspeitas de enteropatia crônica felina, a concordância entre os resultados obtidos pela histopatologia e IHQ foi de apenas 68%.

No grupo diagnosticado com DII linfoplasmocitária pela histologia isoladamente, o diagnóstico mudou para LIBG-T em 32% casos. Todos os pacientes que foram diagnosticados com LIBG-T permaneceram com o mesmo diagnóstico após a IHQ.

As médias de imunomarcagem de Ki67, que representa o índice de proliferação, foram substancialmente superiores no grupo LIBG-T em relação ao grupo DII linfoplasmocitária, tanto em epitélio quanto em lâmina própria.

Verificou-se que o índice de proliferação pode ser empregado como uma ferramenta complementar para auxiliar na diferenciação de distúrbios inflamatórios ou neoplásicos que acometem o trato gastrointestinal felino.

3.7 REFERÊNCIAS

1. Al-Ghazlat S, de Rezende CE, Ferreri J (2013) Feline small cell lymphosarcoma versus inflammatory bowel disease: diagnostic challenges. **Compend Contin Educ Vet.**35:E1–E5; quiz E6.
2. Barrs V, Beatty J (2012) Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. **J Feline Med Surg**; 14:182–90.
3. Bergin IL et al (2011) Prognostic evaluation of Ki67 threshold value in canine oral melanoma. **Veterinary pathology** 48.1: 41-53.
4. Bernardin F, Martinez Rivera L, Ragetly G, Gomes E, Hernandez J (2015) Spontaneous gastrointestinal perforation in cats: a retrospective study of 13 cases. **J Feline Med Surg**; 17:873–9.
5. Briscoe KA, Krockenberger M, Beatty JA, Crowley A et al (2011) Histopathological and immunohistochemical evaluation of 53 cases of feline lymphoplasmacytic enteritis and low-grade alimentary lymphoma. **J CompPathol**; 145:187–98. 59.
6. Burrai GP, Baldassarre V, Brunetti B, Iussich S et al (2022). Canine and feline in situ mammary carcinoma: A comparative review. **Veterinary Pathology**, 59(6), 894-902.
7. Carrasco, V.; Rodríguez-Bertos, A.; Rodríguez-Franco, F.; Wise, A.G et al (2014) Distinguishing intestinal lymphoma from inflammatory bowel disease in canine duodenal endoscopic biopsy samples. **Vet. Pathol**, 52, 668–675.
8. Carreras JK, Goldschmidt M, Lamb M, McLear RC (2003) Feline epitheliotropic intestinal malignant lymphoma: 10 cases (1997-2000). **J Vet Intern Med**;17:326–31.
9. Castro-López J, Teles M, Fierro C, Allenspach K, Planellas M, Pastor J (2017) Pilot study: duodenal MDR1 and COX2 gene expression in cats with inflammatory bowel disease and low-grade alimentary lymphoma. **J Feline MedSurg**; 207:214.
10. Chino J, Fujino Y, Kobayashi T, Kariya K et al (2013) Cytomorphological and immunological classification of feline lymphomas: clinicopathological features of 76 cases. **J Vet Med Sci**; 75:701–7.

11. Daniaux LA, Laurenson MP, Marks SL, et al (2014) Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. **J Feline Med Surg**; 16: 89–98.
12. Daniaux LA, Laurenson MP, Marks SL, Moore PF, Taylor SL, Chen RX, et al (2013) Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. **J Feline Med Surg**; 16:89–98.
13. Day MJ, Bilzer T, Mansell J, et al (2008) Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. **J Comp Pathol.**;138(Suppl 1): S1-S43.
14. Delverdier MBA, Letron NR, Trumel I, Degorce-Rubiales C et al (2010) Immunohistochimie des lymphomes gastrointestinaux du chat. **Revue de Médecine Vétérinaire**, vol. 261 (n° 5). pp. 225-232.
15. Fondacaro JV, Richter KP, Carpenter JL, Hart JR (1999). Feline gastrointestinal lymphoma: 67 cases (1988–1996). **Eur J Comp Gastroenterol.**;4:5–11.
16. Freiche V, Cordonnier N, Paulin MV, et al (2021a) Feline low-grade intestinal T cell lymphoma: a unique natural model of human indolent T cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract. **Lab Invest**; 101:794- 804.
17. Freiche V, Paulin MV, Cordonnier N, Huet H et al (2021, b) Histopathologic, phenotypic, and molecular criteria to discriminate low-grade intestinal T-cell lymphoma in cats from lymphoplasmacytic enteritis. **J Vet Intern Med.** Nov;35(6):2673-2684.
18. Gieger T (2011) Alimentary lymphoma in cats and dogs. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**; 41:419–432.
19. Hughes K & Dobson, JM (2012). Prognostic histopathological and molecular markers in feline mammary neoplasia. **The Veterinary Journal**, 194(1), 19-26.

20. Kerboriou F (2002) **Les lymphomes malins digestifs félines: étude histologique et immunohistochimiques de 35 cas – application au diagnostic différentiel de l'entérite lymphoplasmocytaire.** Tese de doutorado, Lyon.
21. Kiupel M, Smedley RC, Pfent C, et al (2011) Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. **Vet Pathol**; 48:212-222.
22. Kiupel M, Smedley RC, Pfent C, Xie Y et al (2011) Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. **Vet Pathol**; 48:212–22.
23. Leventaki V, Manning JT, Luthra R, Mehta P et al (2014) Indolent peripheral T-cell lymphoma involving the gastrointestinal tract. **Hum Pathol**; 45:421 –6.
24. Lingard AE, Briscoe K, Beatty JA, Moore AS et al (2009) Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. **J Feline Med Surg**; 11:692– 700.
25. Machado TP (2017). **Estudo da expressão de B-Catenina e do KI-67 em neoplasias melanocíticas caninas.** Dissertação de Mestrado, Universidade de Passo Fundo.
26. Malamut G, Meresse B, Kaltenbach S, Derrieux C et al (2014) Small intestinal CD4+ Tcell lymphoma is a heterogenous entity with common pathology features. **Clin Gastroenterol Hepatol**; 12:599 – 608.
27. Margolskee E, Jobanputra V, Lewis SK, Alobeid B et al (2013) Indolent small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a distinct entity with unique biologic and clinical features. **PLoS One**; 8:e68343.
28. Marsilio S. (2021) Feline chronic enteropathy. **J Small Anim Pract** ;62(6):409-419.
29. Moore PF, Rodriguez-Bertos A, Kass PH (2011) Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype, and molecular clonality. **Vet Pathol**; 49:658–68.
30. Moore PF, Rodriguez-Bertos A, Kass PH (2012) Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype, and molecular clonality. **Vet Pathol**; 49:658-668.

31. Moore PF, Woo JC, Vernau W, Kosten S, Graham OS (2005) Characterization of feline T cell receptor gamma (TCRG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. **Vet Immunol Immunopathol**; 106(3-4):167-178.
32. Norsworthy GD, Estep JS, Hollinger C, Steiner JM et al (2015) Prevalence and underlying causes of histologic abnormalities in cats suspected to have chronic small bowel disease: 300 cases (2008-2013). **J Am Vet Med Assoc**; 247:629–35.
33. Patruno R, Passantino G, Laface C, Tinelli A et al (2020). Microvascular density, endothelial area, and Ki-67 proliferative index correlate each other in cat post-injection fibrosarcoma. **Cells**, 10(1), 31.
34. Penninck D, d'Anjou M-A (2015) Gastrointestinal tract. In: Penninck D, d'Anjou M-A, editors. **Atlas of small animal ultrasonography, second edition**. Iowa:Wiley; p. 256–308.
35. Perry AM, Warnke RA, Hu Q, Gaulard P et al (2013) Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract. **Blood**; 122:3599–606.
36. Richter KP (2003) Feline gastrointestinal lymphoma. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**; 33:1083–98.
37. Risetto K, Villamil JA, Selting KA, Tyler J, Henry CJ (2011) Recent trends in feline intestinal neoplasia: an epidemiologic study of 1,129 cases in the veterinary medical database from 1964 to 2004. **J Am Anim Hosp Assoc**; 47:28–36.
38. Russell KJ, Beatty JA, Dhand N, Gunew M, Lingard AE, et al (2012) Feline low-grade alimentary lymphoma: how common is it? **J Feline Med Surg**; 14:910–2.
39. Soares M, Ribeiro R, Carvalho S, Peleteiro M et al (2016) Ki-67 as a prognostic factor in feline mammary carcinoma: what is the optimal cutoff value? **Veterinary Pathology**, 53(1), 37-43.
40. Sum S, Ward CR (2009) Flexible endoscopy in small animals. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**; 39:881–902.
41. Weinkle TK et al (2008) Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). **J Am Vet Med Assoc**; 232:405–10.
42. Willard MD (2012) Alimentary neoplasia in geriatric dogs and cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**; 42:693–706.

43. Wilson HM (2008) Feline alimentary lymphoma: demystifying the enigma. **Top Companion Anim Med**; 23:177–84.
44. Wolfesberger B, Skor O, Hammer SE, Flickinger I et al (2017) Does categorisation of lymphoma subtypes according to the World Health Organization classification predict clinical outcome in cats. **J Feline Med Surg**;19:897–906.
45. Wolfesberger B, Burger S, Kummer S, Walter I et al (2021) Proliferation Activity in Canine Gastrointestinal Lymphoma. **J Comp Pathol**; 189:77-87.
46. Zwingenberger AL, Marks SL, Baker TW, Moore PF (2010) Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. **J Vet Intern Med**; 24(2):289-292.