

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE EM SAÚDE ANIMAL E
COLETIVA**

**DOENÇA GRANULOMATOSA CAUSADA POR *ESCHERICHIA COLI* EM GATOS:
RELATO DE TRÊS CASOS E REVISÃO DE LITERATURA**

Milena Carolina Paz

PORTO ALEGRE

2024/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE EM SAÚDE ANIMAL E
COLETIVA**

**DOENÇA GRANULOMATOSA CAUSADA POR *ESCHERICHIA COLI* EM GATOS:
RELATO DE TRÊS CASOS E REVISÃO DE LITERATURA**

Autor: Milena Carolina Paz

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialização em Patologia Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Saulo Petinatti Pavarini

PORTO ALEGRE

2024/1

CIP - Catalogação na Publicação

Paz, Milena
DOENÇA GRANULOMATOSA CAUSADA POR ESCHERICHIA COLI
EM GATOS: RELATO DE TRÊS CASOS E REVISÃO DE LITERATURA
/ Milena Paz. -- 2024.
32 f.
Orientador: Saulo Petinatti Pavarini.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Patologia Animal, Porto Alegre, BR-RS,
2024.

1. gatos. 2. Escherichia Coli. 3. enteritis . 4.
lymphadenitis . 5. macrófagos. I. Petinatti Pavarini,
Saulo, orient. II. Título.

Milena Carolina Paz

DOENÇA GRANULOMATOSA CAUSADA POR *ESCHERICHIA COLI* EM GATOS:
RELATO DE TRÊS CASOS E REVISÃO DE LITERATURA

Aprovado em: ____/____/____

APROVADO POR:

Prof. Dr. Saulo Petinatti Pavarini
Orientador e Presidente da Comissão

M.V. MSc. Dr. Luan Cleber Henker
Membro da Comissão

M.V. MSc. Mônica Slaviero
Membro da Comissão

RESUMO

A infecção por *Escherichia coli* associada a doenças granulomatosas é incomum em animais domésticos. Em gatos, as duas condições relatadas são a malacoplaquia e a colite granulomatosa ulcerativa. Este trabalho teve por objetivo relatar os achados clínicos e patológicos de doenças granulomatosas causada por *E. coli* em três gatos necropsiados. Ainda, para fins comparativos, foi realizada uma revisão de literatura sobre essas condições. Em todos os casos, os órgãos afetados estavam infiltrados e expandidos por numerosos macrófagos de citoplasma amplo, com grânulos intracitoplasmáticos Ácido Periódico de Schiff (PAS)+. Os macrófagos apresentaram imunomarcagem citoplasmática para a molécula adaptadora de ligação ao cálcio ionizado 1 (IBA-1) e para *E. coli*. No primeiro caso relatado, a vesícula urinária foi afetada e foi feito o diagnóstico de malacoplaquia. No segundo e terceiro caso, as lesões eram predominantemente em intestino delgado, principalmente nas placas de Peyer. No segundo caso, linfonodos regionais também estavam afetados e foi realizado o diagnóstico de enterite e linfadenite granulomatosa associada à *E.coli*. No terceiro caso, além do acometimento intestinal, linfonodos e o baço estavam infiltrados por macrófagos PAS+ e foi realizado o diagnóstico de enterite, linfadenite e esplenite granulomatosa associada à *E.coli*. Embora já existam descrições de malacoplaquia, os achados do segundo e terceiro caso sugerem novas apresentações e o acometimento primário de tecido linfoide.

Palavras-chave: felinos, colite, colite ulcerativa granulomatosa, malacoplaquia, macrófagos.

ABSTRACT

Granulomatous diseases associated with Escherichia coli infection are uncommon entities in domestic animals. In cats, the two reported conditions are malakoplakia and granulomatous ulcerative colitis. This study aimed to report the clinical and pathological findings of E. coli-associated granulomatous diseases in three necropsied cats. Additionally, for comparative purposes, a literature review of these conditions was made. In all cases, the affected organs were infiltrated by a large number of macrophages with Periodic Acid-Schiff (PAS)+ intracytoplasmic granules. The macrophages had immunolabelling for ionized calcium-binding adapter molecule 1 (IBA-1) and E. coli. The urinary bladder was affected in the first case, and a diagnosis of malakoplakia was made. The second and third cases affected the small intestines, predominantly the Peyer's patches. In the second case, regional and distant lymph nodes were also affected, and a diagnosis of granulomatous enteritis and lymphadenitis associated with E.coli was made. In the third case, in addition to intestinal involvement, lymph nodes and spleen were affected, and the diagnosis of granulomatous enteritis, lymphadenitis, and splenitis associated with E.coli was made. Although there are descriptions of malakoplakia, the findings in the second and third cases suggest new presentations of granulomatous diseases associated with E.coli in cats and primary involvement of lymphoid tissue.

Keywords: *feline, colitis, granulomatous ulcerative colitis, malakoplakia, macrophages.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 DESENVOLVIMENTO.....	10
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

Doenças granulomatosas associadas com *Escherichia coli* são ocasionalmente descritas em animais. Nessas desordens, os órgãos estão infiltrados e expandidos por macrófagos com citoplasma amplo, rendilhado, contendo grânulos Ácido Periódico de Schiff (PAS+) e imunomarcção para *E.coli* (TUOMISTO *et al.*, 2023; DAVIS *et al.*, 2021; POLISINI *et al.*, 2022). Em gatos, já foram descritas duas apresentações dessas doenças, a malacoplaquia e a colite granulomatosa ulcerativa (GUC) (LEAL *et al.*, 2017; MATSUMOTO *et al.*, 2019; DAVIS *et al.*, 2021; TUOMISTO *et al.*, 2023).

A malacoplaquia é um processo granulomatoso caracterizada por infiltrado de macrófagos, anteriormente chamados de células de Von Hansemann, que ocorre em humanos e animais (MC CLURE, 1983). Diversos órgãos podem ser acometidos, com maior número de casos relatados no trato genitourinário (DAVIS *et al.*, 2021). A palavra malacoplaquia deriva do grego “*malakos*” [macio] e “*plakos*” [placa], que corresponde a apresentação macroscópica da lesão, caracterizada por placas de consistência amolecida e coloração amarelada (DAVIS *et al.*, 2021). Histologicamente, há infiltrado de macrófagos com citoplasma amplo, contendo grânulos PAS+ e corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos chamados de Michaelis-Gutmann, que são patognomônicos da doença. Entretanto, a ausência desses corpúsculos não descarta o diagnóstico (DAVIS *et al.*, 2021).

A GUC é uma doença bem reconhecida em cães, principalmente, em animais adultos jovens da raça Boxer e Bulldogs (CHURCHER; WATSON, 1997). Existem poucos relatos dessa condição em gatos, nos quais diferentes idades e raças são afetadas (SAFIAN; BOLTON, 2021; LEAL *et al.*, 2017; MATSUMOTO *et al.*, 2019; TUOMISTO *et al.*, 2023; WAITE *et al.*, 2023). Os achados macroscópicos se restringem ao intestino grosso e são caracterizados por espessamento da parede intestinal com ulceração da mucosa sobrejacente (TUOMISTO *et al.*, 2023). Microscopicamente, a doença é caracterizada por infiltrado difuso de macrófagos com grânulos PAS+ na lâmina própria e submucosa intestinal (SAFIAN; BOLTON, 2021; LEAL, *et al.*, 2017; MATSUMOTO *et al.*, 2019; TUOMISTO *et al.*, 2023; WAITE *et al.*, 2023).

Há diversas doenças que são caracterizadas por acentuado infiltrado inflamatório de macrófagos com grânulos intracitoplasmáticos PAS+ (MAEDA *et al.*, 1993; BURES *et al.*, 2013). A patogenia dessas doenças ainda não é bem compreendida (POLISINI *et al.*, 2022), entretanto, alguns autores sugerem uma disfunção da fusão do fagossomo-lisossomo, resultando na incapacidade de eliminação total das bactérias intralésionais e no envolvimento de agentes bacterianos específicos (ARGENTA *et al.*, 2018; MANCHESTER *et al.*, 2021). Nos

casos de colite granulomatosa ulcerativa em cães, a participação de *E. coli* é bem elucidada, e o patotipo AIEC (*adherent-invasive E. coli*) é predominante no desenvolvimento da lesão (ARGENTA *et al.*, 2018; MANCHESTER *et al.*, 2021). Em gatos, nos casos de GUC, *E. coli* foi demonstrada em todos os casos e o patotipo AIEC foi detectado em um caso. Além disso, *E. coli* também já foi detectada na malacoplaquia em gatos (SAFIAN; BOLTON, 2021; LEAL *et al.*, 2017; MATSUMOTO *et al.*, 2019; TUOMISTO *et al.*, 2023; WAITE *et al.*, 2023).

Embora doenças granulomatosas associadas à *E. coli* sejam descritas em gatos, ainda há poucos dados disponíveis na literatura, e o trato geniturinário e o intestino grosso são os principais locais descritos. Além disso, a enterite sem envolvimento do cólon, até onde os autores têm conhecimento, não é descrita em gatos. O objetivo do trabalho é relatar os achados clínicos e patológicos de três diferentes formas de doenças granulomatosas associadas com *E. coli* em gatos: malacoplaquia; enterite e linfadenite granulomatosa; e a enterite, linfadenite e esplenite granulomatosa. Adicionalmente, realizamos uma revisão de literatura sobre condições semelhantes já relatadas em gatos.

2 DESENVOLVIMENTO

Nesse item é apresentado o manuscrito intitulado “*Escherichia coli*-associated granulomatous diseases in cats: report of three cases and literature review”, que será submetido para publicação na revista *Journal of Comparative Pathology*.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Neste trabalho, relatamos três apresentações de doenças granulomatosas associadas com *E.coli* em gatos: 1) malacoplaquia, 2) enterite e linfadenite granulomatosa e 3) enterite, linfadenite e esplenite granulomatosa.
- Macroscopicamente, a malacoplaquia foi caracterizada pela presença de placas multifocais a coalescentes na mucosa da vesícula urinária, que se estendiam da crista uretral até o polo cranial. Na enterite e linfadenite granulomatosa, a parede do íleo estava focalmente espessada, culminando em estenose luminal. Os linfonodos mesentéricos, celíacos, colônicos, mandibulares e mediastínicos apresentavam aumento difuso. No caso diagnosticado como enterite, linfadenite e esplenite granulomatosa, o jejuno e íleo apresentava placas ulceradas na mucosa, predominantemente sobre as placas de Peyer. Os linfonodos mesentéricos e o baço estavam difusamente aumentados.
- Histologicamente, as lesões consistiam em infiltrado inflamatório difuso e acentuado de macrófagos e menor quantidade de linfócitos e plasmócitos. Os macrófagos eram grandes, com o citoplasma amplo e com grânulos PAS+. Os macrófagos apresentaram imunomarcagem citoplasmática para IBA-1 e para *E. coli*.
- Os achados macroscópicos, histológicos e imunohistoquímicos foram similares aos casos de doenças granulomatosas associadas com *E.coli* em gatos. No entanto, a malacoplaquia vesical e a colite granulomatosa ulcerativa eram as únicas duas formas de doenças granulomatosas associadas a *E.coli* em gatos já descritas na literatura. Apesar do nosso primeiro caso ser enquadrar numa apresentação já existente, os achados dos outros casos sugerem novas apresentações e o acometimento primário de tecido linfoide.

REFERÊNCIAS

- ARGENTA, F. F.; SOUZA, S. O.; MEIRELLES, L. S.; SNEL, G. G. M.; LORENZO, C. D.; IENES-LIMA, J.; HORN, F.; DRIEMEIER, D.; PAVARINI, S. P. Histiocytic Ulcerative Colitis in an American Staffordshire Terrier. **Journal Comparative Pathology**, vol. 165, p. 40-44, nov. 2018. DOI: 10.1016/j.jcpa.2018.09.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843784/>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- BOTROS, N.; YAN, S. R.; WANLESS, I. R. Malakoplakia of liver: report of two cases. **Pathology – Research and Practice**, vol. 210, n. 7, p. 459-462, jul. 2014. DOI: 10.1016/j.prp.2014.03.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033814000910?via%3Dihub>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- BURES, J.; KOPÁCOVÁ, M.; DOUDA, T.; BÁRTOVÁ, J.; TOMS, J.; REJCHRT, S.; TACHECÍ, I. Whipple's Disease: Our Own Experience and Review of the Literature. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2013, p. 1-10. 2013. DOI: 10.1155/2013/478349. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703430/>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- CHURCHER, R. K.; WATSON, A. D. J. Canine histiocytic ulcerative colitis. **Australian Veterinary Journal**, vol. 75, n. 10, p. 710-713, mar. 1997. DOI: 10.1111/j.1751-0813.1997.tb12250.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1751-0813.1997.tb12250.x?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- DAVIS, K. L.; CHENG, L.; RAMOS-VARA, J.; SÁNCHEZ, M. D.; WILKES, R. P.; SOLA, M. F. Malakoplakia in the Urinary Bladder of 4 Puppies. **Veterinary Pathology**, vol. 58, n. 4, p. 699-704, jul. 2021. DOI: 10.1177/03009858211009779. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9949591/>. Acesso em: 13 dez. 2023.
- LEAL, R. O.; SIMPSON, K.; FINE, M.; HUSSON, J.; HERNANDEZ, J. Granulomatous colitis: more than a canine disease? A case of *Escherichia coli*-associated granulomatous colitis in an adult cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, vol. 3, n. 2, p. 1-5, sep. 2017. DOI: 10.1177/2055116917731168. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28955479/>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- MAEDA, H.; OZAKI, K.; HORIKIRI, K.; NARAMA, I. Granulomatous leptomenigitis in beagle dogs. **Veterinary Pathology**, vol. 30, n. 6, p. 566-73, nov. 1993. DOI: 10.1177/030098589303000611. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8116151/>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- MANCHESTER, A. C.; DOGAN, B.; GUO, Y.; SIMPSON, K. W. *Escherichia coli*-associated granulomatous colitis in dogs treated according to antimicrobial susceptibility profiling. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, vol. 35, n. 1, p. 150-161, jan. DOI: 10.1111/jvim.15995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321554/>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- MATSUMOTO, I.; NAKASHIMA, K.; MORITA, H.; KASAHARA, K.; KATAOKA, O.; UCHIDA, K. *Escherichia coli*-induced granulomatous colitis in a cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, vol. 5, n. 1, p. 1-5, mar. 2019. DOI:

doi.org/10.1002/path.1711400402. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30899541/>. Acesso em: 14 dez. 2023.

MC CLURE, J. Malakoplakia. **Journal Pathology**, vol. 140, n. 4, p. 275-330, aug. 1983.
DOI: 10.1002/path.1711400402. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6308195/>.
Acesso em: 12 dez. 2023.

POLISINI, G.; FAVE, R. F. D.; CAPRETTI, C.; MARRONARO, A.; COSTA, A. M.;
QUARESIMA, L.; MAZZAFERRO, D.; GALOSI, A. B. Malakoplakia of the urinary
bladder: A review of the literature. **Archivio Italiano di Urologia e Andrologia**, vol. 94, n.
3, p. 350-354, sep. 2022. DOI: 10.4081/aiua.2022.3.350. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36165484/>. Acesso em: 12 dez. 2023.

SAFIAN, A. M.; BOLTON, T. Escherichia coli-associated granulomatous colitis in a cat.
Veterinary Record Case Report, vol. 9, n. 1, p. 1-4, jan. 2021. DOI: 10.1002/vrc2.4.
Disponível em: <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/vrc2.4>. Acesso
em: 12 dez. 2023.

TUOMISTO, L.; KANT, R.; KIVIRANTA, A.; HELKIO, K.; SIRONEN, T.; SAKURA, A.;
WILKES, R. P.; KEGLER, K. Adherent-invasive *Escherichia coli* associated with
granulomatous colitis and extraintestinal dissemination in a Sphynx cat. **Veterinary
Pathology**, vol. 3, n. 3, p 336-340, may. 2023. DOI: 10.1177/03009858231162204.
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36951102/>. Acesso em: 12 dez. 2023.

WAITE, O.; YAFFY, D.; KATHRANI, A. Repeat histopathology and culture of colonic
biopsy specimens after treatment for Escherichia coli – associated granulomatous colitis in a
cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, vol. 9, n. 2, p. 1-6, jul. 2023.
DOI: 10.1177/20551169231178442. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37434989/>. Acesso em: 13 dez. 2023.