



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E VETERINÁRIA

MENINGOENCEFALITES DE ORIGEM DESCONHECIDA EM CÃES

IAMYLLLE DO CARMO E SILVA

BRASÍLIA
2017/2

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E VETERINÁRIA

MENINGOENCEFALITES DE ORIGEM DESCONHECIDA EM CÃES

Autor: Iamylle do Carmo e
Silva

Orientador(a): Prof. Dra. Ana
Carolina Mortari

Monografia apresentada à
Faculdade de Agronomia e
Veterinária - Universidade de
Brasília como requisito parcial
para obtenção do título de
Médico Veterinário.

BRASÍLIA
2017/2

SSI586m Silva, Iamylle do Carmo e
Meningoencefalites de Origem Desconhecida em Cães /
Iamylle do Carmo e Silva; orientador Ana Carolina
Mortari. -- Brasília, 2017.
38 p.

Monografia (Graduação - Medicina Veterinária) --
Universidade de Brasília, 2017.

1. Meningoencefalites de Origem Deconhecida. 2.
Meningoencefalite Granulomatosa. 3. Encefalites Necrosantes
. I. Mortari, Ana Carolina , orient. II. Título.

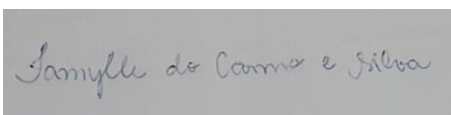
Cessão de direitos

Nome do Autor: Iamylle do Carmo e Silva

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Meningoencefalites de Origem Desconhecida em Cães

Ano: 2017

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.



Iamylle do Carmo e Silva

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: SILVA, Iamylle do Carmo e

Título: Meningoencefalites de Origem Desconhecida em Cães

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

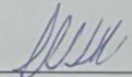
Aprovado em 08/12/2017

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ana Carolina Mortari

Instituição: Universidade de Brasília

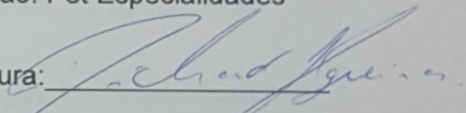
Julgamento: Aprovado

Assinatura: 

Dr. Richard Filgueiras

Instituição: Pet Especialidades

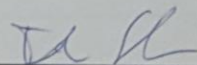
Julgamento: Aprovado

Assinatura: 

Prof. Dr. Fabiano Sant'Ana

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: Aprovado

Assinatura: 

“O espírito sem limites é a maior riqueza do homem.”

(J.K. Rowling)

“Ela nos explicou que animais têm alma também. Ninguém contestou suas opiniões. A gente sabia que era possível. O que a gente não tinha certeza é se nós tínhamos uma.”

(Charles Bukowski)

Dedicatória

Ao meu filho Arthur que todos os dias me ensina a grandeza dos pequenos passos.

Agradecimentos

A Deus que me acordou todos os dias com saúde e me manteve firme e esperançosa até que esse dia chegasse.

Aos meus pais, Rosana e Francisco, por se fazerem presente na vida do Arthur enquanto eu estava ausente. Por todo o apoio, paciência e dedicação dada a mim sempre de bom grado. Pelos abraços nos momentos de desespero, pelas palavras doces no momento certo em que eu precisei ouvir. Pelo amor, que deixa a estrada sempre mais iluminada. A vitória é de vocês muito mais que minha.

Ao meu irmão Iago pelos momentos de descontração, pelas brincadeiras e pela excelente companhia.

Ao Arthur que sempre me recebia com os braços abertos e cheios de amor depois de um dia de trabalho e com apenas um sorriso fazia todo o cansaço sumir. Por deixar minha vida sempre mais leve e bela com a sua inocência e por ser o meu incentivo.

À toda a minha família que esteve disposta e acreditou em mim. As minhas avós Floripes e Berenice e a minha tia Francimar em especial pois eu sei que estiveram torcendo por mim todo esse tempo. A Cida, Luiza, Talita, tia Karina e Nathália pelas boas energias.

Às minhas amigas de curso Carla, Stéphanie, Adriana e Isabella (que é da vet sim) que dividiram comigo essa batalha e agraciaram meus dias simplesmente pelo fato de saber que nunca estive sozinha, sendo mais que amigas de curso, se fazendo presentes também fora do ambiente escolar. A Laís que além de tudo isso ainda expandiu meus horizontes me incentivando sempre a buscar mais fora da universidade, ampliando meu conceito sobre o mundo. Aos meus amigos da vida Luana, Adriano, Louise e Vinícius que mesmo não estando sempre perto estavam comigo.

Aos meus professores por todo conhecimento adquirido, principalmente minha orientadora de monografia Ana Carolina e minha orientadora de Pibic Aline Racanicci, por me darem um voto de confiança tão importante para o meu crescimento acadêmico e pessoal. A Sabrina Costa, pelo primeiro contato agradável com a clínica.

Aos veterinários Elaine e Vitor da casa do gato pela paciência, pelo sorriso sempre pronto, pelo ambiente de trabalho mais descontraído e amoroso que eu estive, por me ensinar tudo que eu sei sobre felinos e gestão de pessoas. A Maria Luiza, Rômulo e Alexandra da doctor vet pela oportunidade de aprendizado, acolhimento e principalmente por me pressionar a não me acomodar.

Aos meus orientadores de estágio final Alexandre Mazzanti e Patrícia Coletto Freitas pelo meu aceite, supervisão e acompanhamento.

Às residentes de cirurgia do hospital veterinário da UnB, Daniela e Cecília, por toda paciência e confiança em passar seu conhecimento. Aos residentes do HVU de Santa Maria, Nadine, Caroline, Matheus, Roberto, Lucas, Juliana, Carla, Charline, Luís e Alex pela excelente receptividade, experiência e crescimento, e ao Maicon, veterinário do HVU-SM. Às residentes do hospital veterinário da UFMG Paloma, Fernanda, Poliana, Mariana, Ana Cláudia e Thamy pela disponibilidade e

simpatia. Aos veterinários Pablo e Maria Paula, neurologistas, e Prof Cleuza, por mais um pouco de conhecimento.

À Renata, dona Angelina, Ivone, Helena e Gilmar por me receberem em sua casa para a realização do estágio final sendo tão queridos, prestativos e cuidadosos que me senti em minha própria casa.

Aos meus colegas de estágio final Laura, Maicslayne, Lucas, Raphaella, Bhárbara, Fernanda, Bruna, Amanda, Daniel, Jéssica e Mayara por deixarem o ambiente mais calmo e divertido no momento em que todos nós estávamos tensos. E a Renata, minha companheira de monitoria.

Às mães azuis Déborah, Sandra, Larissa, Tamara, Gilca, Poli, Dani, Monique e todas as outras por mostrarem que nem tudo é o fim e me darem esperança para acreditar no amanhã quando os dias estiveram nebulosos.

E por último, mas não menos importante, a todos os animais, aos que cresceram comigo e iluminaram minha vocação e aos que passaram por mim durante esses anos e foram essenciais para a toda minha formação acadêmica e emocional, deixando sempre a certeza da escolha correta com cada olhar de afeto e gratidão.

Resumo

As meningoencefalites de origem desconhecida são doenças inflamatórias, não infecciosas e idiopáticas do sistema nervoso central (SNC) de cães. Sua origem e patogênese ainda não foram elucidadas. Acometem principalmente cães fêmeas de raças “toy” como pug e yorkshire entre 3 e 7 anos de idade. São classificadas em meningoencefalite granulomatosa (MEG) e meningoencefalites necrosantes (EN), sendo estas meningoencefalite necrosante (MEN) e leucoencefalite necrosante (LEN). Os sinais neurológicos são variáveis e vão depender da localização da lesão no SNC. O diagnóstico definitivo é realizado por meio de análise histopatológica, sendo o diagnóstico *antemortem* presuntivo por meio dos sinais clínicos, exames de imagem e análise do líquido. O prognóstico é reservado e ainda não existem protocolos de tratamento consensuais. O tempo de sobrevivência varia de acordo com o quadro do animal e tratamento de escolha.

Palavras-Chaves: Meningoencefalites de origem desconhecida; Meningoencefalite granulomatosa; Encefalites necrosantes.

ABSTRACT

Meningoencephalitis of unknown origin are inflammatory, non-infectious and idiopathic diseases of the central nervous system (CNS) of dogs. Its origin and pathogenesis have not yet been elucidated. It mainly breed female dogs of toy breeds like pug and yorkshire between 3 and 7 years of age. It can be classified as granulomatous meningoencephalitis (GME) and necrotizing meningoencephalitis (NE), being necrotizing meningoencephalitis (NEM) and necrotizing leukoencephalitis (NLE). Neurological signs are variable and will depend on the location of the CNS lesion. The definitive diagnosis was made through histopathological analysis, and the presumptive antemortem diagnosis was made through clinical trials, imaging tests and money analysis. The prognosis is reserved and there are no consensual treatment protocols yet. The survival time varies according to the clinical signs of the animal and treatment of choice.

Key words: Meningoencephalitis of unknown origin; Meningoencephalitis granulomantosa; Necrotizing speakers.

Índice

1. Introdução	1
2. Classificação da Doença Inflamatória	2
3. Meningoencefalite Granulomatosa	3
3.1. Sinais clínicos	3
3.1.1. Forma ocular	3
3.1.2. Forma focal	4
3.1.3 Forma multifocal ou disseminada	5
3.2. Achados anatomopatológicos e histológicos.....	5
4. Meningoencefalite Necrosante	6
4.1. Sinais clínicos	7
4.2. Achados anatomopatológicos e histológicos	7
5. Leucoencefalite necrosante	9
5.1. Sinais clínicos	9
5.2. Achados anatomopatológicos e histológicos	10
6. Diagnóstico	11
6.1. Análise do líquido cerebroespinal	12
6.2. Exames auxiliares de imagem	13
6.3. Biomarcadores	16
6.4. Biópsia cerebral	16
7. Abordagem terapêutica	18
8. Conclusão	21
9. Referências	22

Índice de imagens

1. Diagrama representativo da classificação das meningoencefalites	2
2. Neurite óptica (Cortesia do Dr. R. Carter)	4
3. Imagem de RM da forma focal de MEG	5
4. Infiltrado de células mononucleadas perivasculares característico de MEG	6
5. Exame histológico de MEN apresentando infiltrado de células mononucleares perivascular em arteríola na meninge	8
6. Malácia em lobo temporal esquerdo (MEN)	8
7. Encéfalo acometido por MEN	9
8. Encéfalo acometido por LEN	10
9. Exame histológico de LEN: Corona radiata com edema intenso, dissolução de matéria branca, cavitação precoce e manguito perivascular residual	11
10. Células linfóides e histiócitos perivascular; Astrócitos reativos (gemistocitos) em LEN	11
11. Imagem do cérebro após a administração intravenosa de contraste (forma focal de MEG)	14
12. Lesão hiperintensa com captação de contraste (MEN)	15
13. Hiperintensidade da substância branca em prosencéfalo direito (LEN)	15
14. Biópsia guiada em um cão para diagnóstico de MEG	17
15. Cirurgia estereotáxica	17

Índice de quadros

1. Orientações para diagnóstico clínico/presuntivo de MOD sem a presença de análise histopatológica	12
2. Diferentes protocolos de tratamento e o tempo médio de sobrevida	19

Lista de abreviaturas e acrónimos

- BID - *bis in die* (administração duas vezes ao dia)
- COP (protocolo) - Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona
- DD - Diagnóstico diferencial
- EN - Meningoencefalite necrosante
- FLAIR - *Fluid Attenuation Inversion Recovery* (ponderação em ressonância magnética)
- GFAP - *Glial Fibrillary Acidic Protein*
- IV - Intravenoso
- LCE - Líquido cerebrospinal
- LEN - Leucoencefalite necrosante
- MEG - Meningoencefalite granulomatosa
- MEN - Meningoencefalite necrosante
- Mg/dl - miligramas por decilitro
- MOD - Meningoencefalites de origem desconhecida
- PO - *per os* (administração por via oral) xii
- RM - Ressonância magnética
- SARA - Sistema ativador reticular ascendente
- SC - Subcutâneo
- SID - *semel in die* (administração uma vez ao dia)
- SNC - Sistema nervoso central
- T1 - Imagem ponderada em T1
- T2 - Imagem ponderada em T2
- TC - Tomográfica computadorizada
- TID - *ter in die* (administração três vezes ao dia)

1. Introdução

As meningoencefalites de origem desconhecidas (MOD) são definidas por doenças inflamatórias no sistema nervoso central (SNC) que sugerem uma causa não infecciosa, porém não possuem diagnóstico histopatológico definitivo (Granger et al., 2010). Apesar da etiologia não ser conhecida, sugerem-se origem imunomediada ou genética (Talarico & Schatzberg, 2010). Estão incluídas nesse grupo a meningoencefalite granulomatosa (MEG), meningoencefalite necrosante (MEN) e leucoencefalite necrosante (LEN) (Camasa, 2013). Clinicamente, as afecções são semelhantes entre si e entre outras doenças do SNC de caráter inflamatório. O diagnóstico definitivo é feito por biópsia ou por necrópsia (Talarico & Schatzberg, 2010; Coates & Jeffery, 2014). Os cães de raças pequenas, como pug, yorkshire e maltês, parecem ser mais afetados pelas MOD, podendo observar-se maior frequência em fêmeas com idade entre 3 e 7 anos (Granger et al., 2010; Talarico & Schatzberg, 2010; Coates & Jeffery, 2014). As doenças tendem a ter um início agudo com distribuição multifocal ou difusa, muitas vezes não simétricas. Os sinais clínicos podem variar dependendo do local acometido no SNC (Adamo, 2007; Camasa, 2013).

A MEG, MEN e LEN são condições inflamatórias comuns do sistema nervoso central dos cães. Cada uma tem características histopatológicas únicas, no entanto, estudos sugerem que ocorrem respostas imunes exacerbadas dirigidas ao SNC (Talarico & Schatzberg, 2010). Determina-se MOD os casos nos quais a ressonância magnética (RM) e as alterações no líquido cerebroespinal (LCE) possuem indicativos de inflamação mas não existe confirmação histopatológica para o diagnóstico (Smith, 2009). Os subgrupos não podem ser identificados em testes de rotina clínicos *antemortem*. A etiologia é pouco elucidada e sugere-se, um potencial genético, imunológico e ambiental com provável característica multifatorial (Talarico & Schatzberg, 2010). Pensa-se que as lesões de MOD podem representar combinações de influências genéticas sobre a resposta à neuroinflamação (Coates & Jeffery, 2004). A anamnese, histórico, idade, raça, sinais neurológicos, localização neuroanatômica, análise do fluido cerebroespinal, diagnósticos por imagem e testes para doenças infecciosas auxiliam no diagnóstico presuntivo (Adamo et al. 2007; Amude, 2010). Não existe um consenso sobre o tratamento, geralmente as MOD são tratadas com imunossupressão, devido ao provável caráter imunológico, portanto, o prognóstico é reservado (Smith, 2009).

2. Classificação da doença inflamatória

Os processos inflamatórios que ocorrem no SNC são classificados em infecciosos e não infecciosos. As infecções por agentes patogênicos são menos comuns por via sanguínea devido a barreira hematoencefálica presente no SNC ter efeito protetor, contudo, pode ocorrer quebra dessa barreira (Gandini, et al., 2010). Estes agentes podem atingir o SNC por outras vias, tais como por nervos periféricos, por transporte axonal ou ainda pelo líquido cerebrospinal (LCE) (Vandeveldt et al., 2012).

As MOD se encontram em doenças inflamatórias não infecciosas e englobam a meningoencefalite granulomatosa e as encefalites necrosantes, que são subdivididas em meningoencefalite necrosante e leucoencefalite necrosante. Além das MOD, compõem o quadro de doenças inflamatórias não infecciosas a meningite-arterite responsiva a corticosteróides, meningoencefalite eosinofílica e síndrome idiopática (figura 1), podendo ser diferenciadas por análise do LCE e sinais clínicos (Coates & Jeffery, 2014).

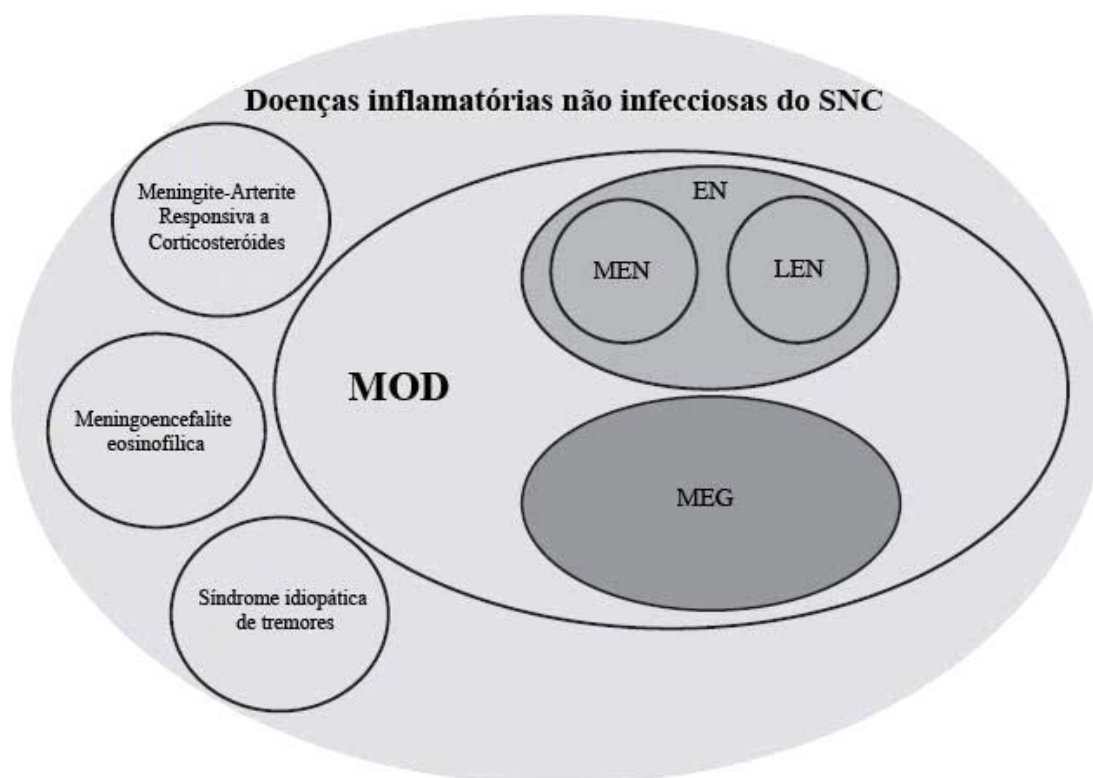


Figura 1. Diagrama representativo da classificação das meningoencefalites. MOD: meningoencefalites de origem desconhecida; EN: encefalites necrosantes; MEN: meningoencefalite necrosante; LEN: leucoencefalite necrosante; MEG: meningoencefalite granulomatosa. Adaptado de Coates & Jeffery, 2014.

3. Meningoencefalite Granulomatosa (MEG)

A MEG é a meningoencefalite não infecciosa mais diagnosticada por histopatologia. Tem distribuição mundial e pode representar de 5% a 25% das doenças inflamatórias do SNC do cão (Tipold, 1995; Granger, 2010). É a segunda doença inflamatória do SNC mais comum em cães, perdendo apenas para cinomose. Ocorre com maior frequência em raças toy, fêmeas, com idade entre seis meses e doze anos (média de cinco anos) (Adamo, 2004). Em 1962 essa doença foi chamada de reticulose por Koestner e Zeman. Em 1978, Braund e outros, propuseram o termo de meningoencefalite granulomatosa que se estende até hoje. Geralmente tem início agudo e se não tratada pode levar o paciente à óbito em dias ou semanas (Munaña, 1998; Adamo, 2007).

3.1. Sinais clínicos

A MEG pode se apresentar de três formas: ocular, focal e disseminada, nas quais terão distinção de sinais clínicos e alterações morfológicas (Talarico & Schatzberg, 2010).

3.1.1. Forma ocular

É a apresentação mais rara de MEG caracterizada por um déficit visual agudo causada por neurite óptica decorrente da formação de manguitos perivasculares na região do nervo óptico, quiasma óptico, disco óptico e retina podendo ser unilateral ou bilateral. É comum nessa apresentação da doença que as pupilas sofram alterações, geralmente estarão em midríase não responsivas à luz. Também podemos encontrar edema do disco óptico, coriorretinite, uveíte anterior e posterior, vasos dilatados e hemorragia focal. A forma ocular pode evoluir para a forma disseminada ou ocorrer simultaneamente com ela (Nuhsbaum et al., 2002; Adamo, 2007; Schatzberg, 2012; Coates & Jeffery, 2014).

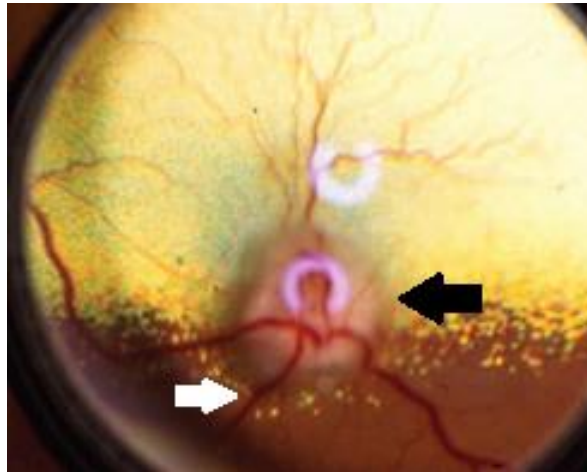


Figura 2. Exame de fundo de olho esquerdo de cão da raça Spaniel Britany de 6 anos de idade apresentando neurite óptica caracterizada pelo inchaço e margens indistintas do disco óptico (seta preta). Hiperemia apresentada por dilatação dos vasos (seta branca). (Adamo, 2007).

3.1.2. Forma Focal

A forma focal tem características de uma lesão que ocupa espaço, efeito semelhante a massas tumorais, considerando destruição tecidual e/ou compressão. Os sinais neurológicos irão depender do local acometido, geralmente tecido cerebral com maior frequência em prosencéfalo. A progressão dessa forma costuma ser mais lenta que nas outras (duração aproximada de seis meses). A substância branca costuma ser mais afetada nessa apresentação da doença, no entanto, a medula espinhal também pode ser acometida (Schatzberg, 2012; Coates & Jeffery, 2014).

Uma vez que a lesão se encontra no prosencéfalo os sinais clínicos variam entre crises epiléticas, alteração de estado mental, alterações de comportamento, ataxia, andar em círculos, pressionar de cabeça, comprometimento visual central com reflexo pupilar normal. Se a lesão for ao nível de mesencéfalo, os sinais mais comuns serão depressão mental e midríase não responsiva à luz mantendo visão normal. Uma lesão em ponte ou bulbo pode apresentar desde hemiparesia a tetraparesia e déficits de nervos cranianos. Menos comumente, se a lesão envolve cerebelo serão observados sinais clínicos como espasticidade, tremor de intenção e dismetria (Adamo, 2007).

O diagnóstico diferencial é de suma importância nessa apresentação da MEG pela semelhança clínica com neoplasias, como linfoma e histiocitose maligna. Com auxílio de imagem, análise de LCE e manifestações clínicas as

vezes é possível realizar o diagnóstico, porém o diagnóstico definitivo é possível somente com análise histopatológica (Kitagawa, 2004; Talarico, 2010).

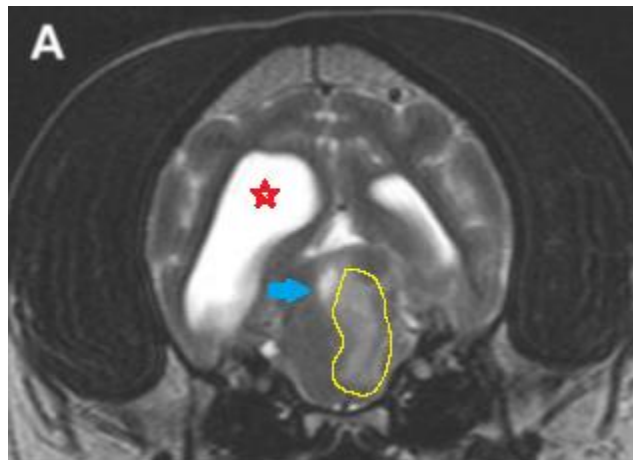


Figura 3. Imagem de RM ponderada em T2 da forma focal de MEG. Área hiperintensa em substância cinzenta (círculo amarelo), efeito massa evidenciado com o desvio da linha média e do aqueduto mesencéfalo para a esquerda (seta azul). Presença de dilatação ventricular (estrela vermelha) (Coates & Jeffery, 2014).

3.1.3. Forma Multifocal ou Disseminada

A forma mais comum da doença assume caráter disseminado podendo afetar todo o SNC do animal. Tem manifestação rápida, podendo ser totalmente instalada em poucas semanas (Muñana, 1998; Adamo, 2007).

Os sinais clínicos incluem crises epiléticas, ataxia, nistagmo, inclinação de cabeça, pressionar de cabeça, depressão, andar em círculos, alterações posturais e de propriocepção, paresia e outras, dependendo sempre da neurolocalização a lesão (Feitosa, 2004; Schatzberg, 2012). Na fase aguda o paciente pode apresentar febre e hiperestesia paraespinal principalmente na região cervical (Adamo, 2007; Coates & Jeffery, 2014).

O animal acometido pode apresentar alterações no sistema ativador reticular ascendente (SARA) manifestando dificuldade de controle no estado de vigia e sono. À medida que a lesão vai se tornando mais grave o animal pode apresentar piora evoluindo do estado de sonolência para estupor, e em níveis mais severos, para o coma (Feitosa, 2004).

3.2. Achados anatomopatológicos e histológicos

Macroscopicamente é possível identificar a localização da lesão apenas se já houver alterações de morfologia e/ou simetria do encéfalo proveniente da

reação inflamatória, por desvio ou compressão das estruturas adjacentes, lesões consideradas graves (Adamo, 2007). As lesões são vistas como áreas de edema com coloração diferenciada (de amarelado a acinzentado) predominantemente em substância branca, contudo, substância cinzenta também pode ser acometida em menor proporção, mais comum na forma disseminada da doença (Kitagawa, 2004; Adamo, 2007). As meninges podem apresentar-se espessadas e turvas. Em alguns casos os nervos ópticos podem estar alargados (Adamo, 2007).

Microscopicamente apresenta caráter inflamatório com aumento de histiócitos, linfócitos, monócitos e plasmócitos agrupados em manguitos perivasculars formando granulomas. Em algumas áreas há predomínio de macrófagos, em outras, linfócitos. Os macrófagos tem capacidade de se diferenciar em células epitelióides e se deslocam para o centro do manguito. Os granulomas se expandem e por consequência acabam comprimindo e/ou causando desvio dos vasos. Na forma focal esse infiltrado coalesce e forma uma única massa (Suzuki, 2003; Adamo, 2007; Park, 2012).

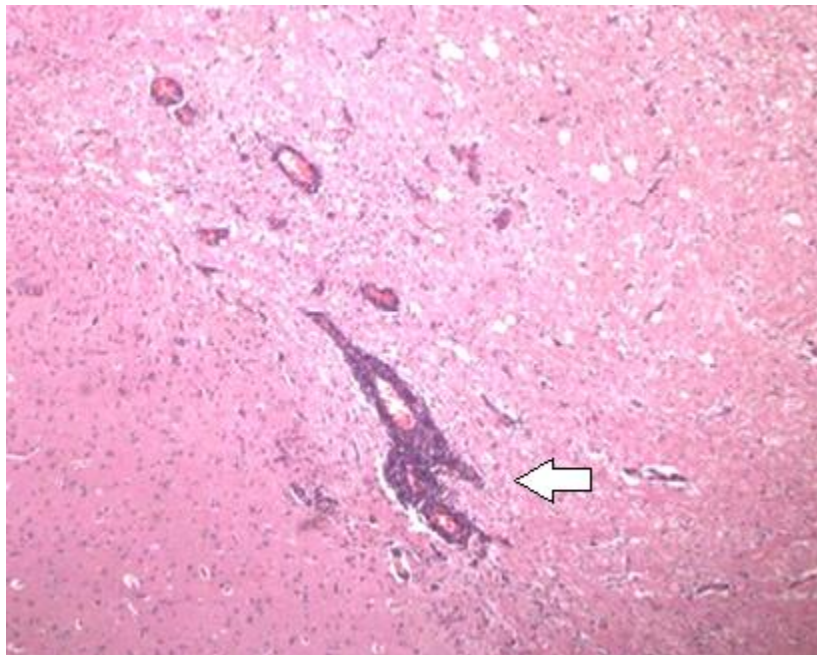


Figura 4. Infiltrado de células mononucleares perivasculars característico de MEG. Retirado de Panigassi, 2011.

4. Meningoencefalite Necrosante (MEN)

A meningoencefalite necrosante (MEN) é uma alteração inflamatória, não infecciosa, progressiva e fatal (Cooper, 2013). É caracterizada por apresentar

lesões necróticas com infiltrado de células mononucleadas nas meninges e espaços perivasculares (Uchida, 2016). Trata-se de uma doença característica de raças miniaturas ou *toys*, foi descrita pela primeira vez em um cão da raça pug em 1989, por esse motivo ficou conhecida por bastante tempo como encefalite do pug até que outras raças *toys* foram acometidas e, atualmente recebe a denominação de meningoencefalite necrosante em decorrência dos achados patológicos. Ainda é mais comum na raça pug, seguida de maltês, chihuahua, bulldog francês, shih-tzu, west highland white terrier, pinscher e spitz (Levine, 2008; Talarico, 2010; Park, 2012).

4.1. Sinais clínicos

Assim como na MEG, os sinais clínicos variam de acordo com a localização neurológica da lesão. O aparecimento dos sinais neurológicos ligados a MEN varia de seis meses a sete anos de idade, tendo a média de aparecimento com 29 meses. A MEN geralmente manifesta sinais associados à lesão em prosencéfalo e dores cervicais. A crise epilética é o sinal clínico mais comum, sendo sinais de prosencéfalo também letargia, anorexia, cegueira central, sinais vestibulares, andar em círculos e pressionar de cabeça. A hiperestesia cervical pode estar presente dependendo da extensão da inflamação das leptomeninges (Tipold, 1993; Levine, 2008; Cooper, 2013; Coates & Jeffery, 2014).

4.2. Achados anatomopatológicos e histológicos

A necrose extensa é a característica mais marcante da doença, podendo variar dependendo do estágio e gravidade da lesão. Em casos agudos ou iniciais há necrose neuronal microscópica enquanto que nos casos crônicos pode haver cavitação do parênquima. As lesões geralmente afetam telencéfalo, porém em casos menos comuns podem ser encontradas no tronco encefálico e cerebelo. A infiltração celular nas leptomeninges, córtex, hipocampo, tálamo e substância branca também é variável entre plasmócitos, monócitos e histiócitos (Levine, 2008; Park, 2012; Coates, 2014).

As lesões foram divididas em três fases com base nos achados histopatológicos: aguda, subaguda e crônica. Na fase aguda há infiltração de células inflamatórias, na fase subaguda por reações inflamatórias intensas e malácia moderada e na fase crônica extensa e severa malácia além de alterações morfológicas (Park, 2012).

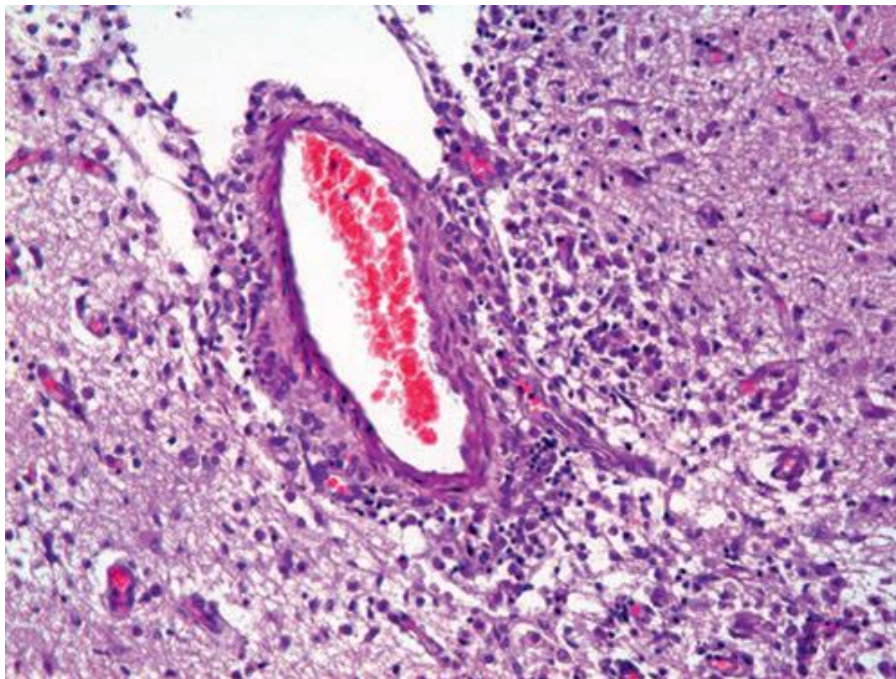


Figura 5. Exame histológico de MEN apresentando infiltrado de células mononucleares perivascular em arteríola na meninge (Maxie, 2016).

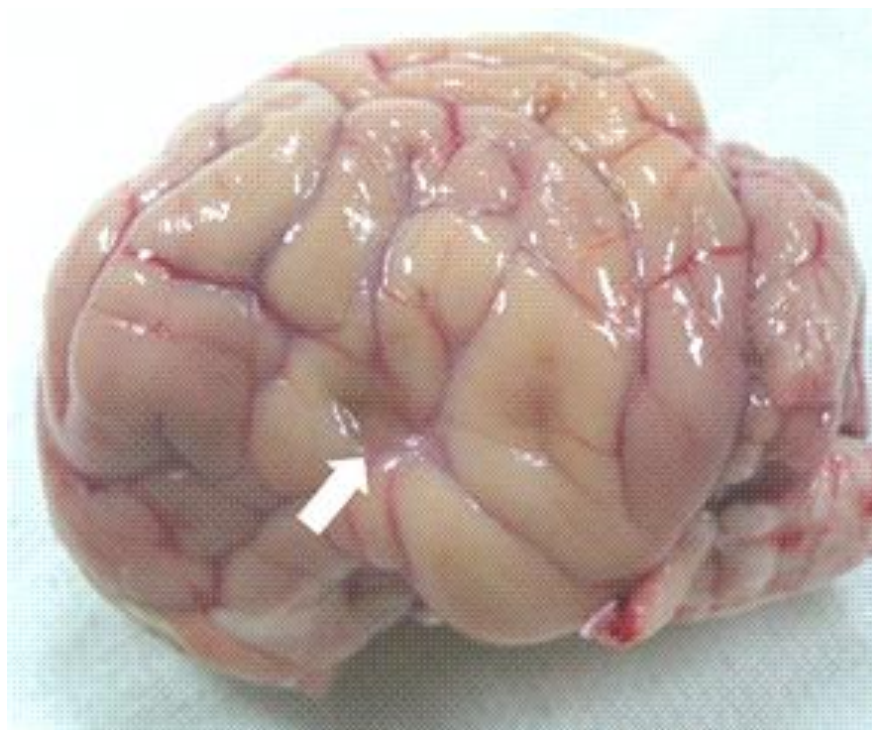


Figura 6. Seta branca indicando área de malácia em lobo temporal esquerdo (Eom, 2008).

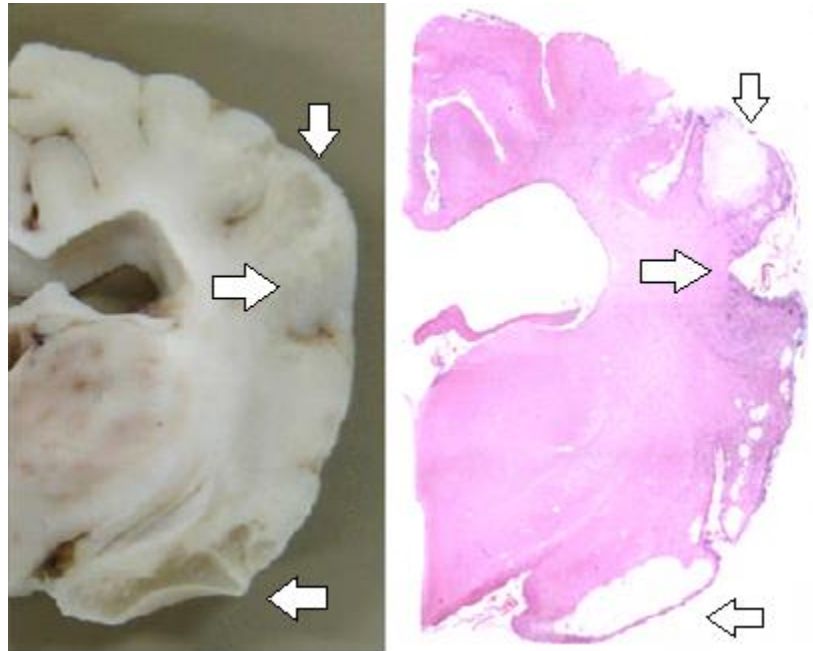


Figura 7. Imagem macroscópica e sua correspondente microscópica de um encéfalo acometido por MEN. Visualizar áreas de necrose (setas) (Panigassi, 2009).

5. Leucoencefalite Necrosante (LEN)

A leucoencefalite necrosante (LEN) trata-se de outra doença com aspecto necrosante e inflamatório, assim como a MEN. Ainda não é totalmente elucidado se as duas são doenças distintas ou se compartilham uma patogênese comum (Uchida, 2016). As áreas de lesão na MEN parecem estar em maior proporção no córtex cerebral e região subcortical enquanto que na LEN as lesões necrosantes são mais abundantes na substância branca (Park, 2012). Para um diagnóstico *antemortem* é comum que o termo meningoencefalite necrosante seja usado para as duas afecções (MEN e LEN) devido a sobreposição de sinais clínicos e lesões neuropatológicas (Talarico, 2010).

Foi descrita pela primeira vez em yorkshires e em buldogues francês com características clínicas e topográficas distintas. A maioria dos cães apresenta clinicamente crises epiléticas, perda visual e sinais vestibulares com envolvimento central (Coates, 2014).

5.1. Sinais Clínicos

Como visto antes, os sinais clínicos dependem da neurolocalização da lesão. A LEN pode se diferir um pouco da MEN por apresentar, além de sinais de prosencéfalo, sinais compatíveis com lesão em tronco encefálico. No estudo

realizado por Park et al 2012, a maioria das lesões de LEN foram encontradas no tálamo, hipocampo, mesencéfalo, cerebelo e em alguns casos em medula espinhal. Os sinais geralmente se manifestam entre 4 meses e 10 anos de idade, sendo a maior frequência entre 4 e 5 anos (Talarico, 2010 apud Kuwamura et al, 2002).

5.2. Achados anatomopatológicos e histológicos

As áreas de necrose e cavitação parecem ser mais extensas na LEN quando comparadas à MEN, entretanto, a cavitação em tronco encefálico e cerebelo não é tão evidente. Os achados microscópicos consistem de leucoencefalite acompanhada de vários focos de necrose que acometem a substância branca do prosencéfalo e do tronco encefálico seguida de cavitação e astrogliose gemistocítica reativa proeminente de estímulo lesivo (Coates & Jeffery, 2014).

A malácia afeta a substância branca e região subcortical, enquanto as reações inflamatórias acometem mais em leptomeninges, córtex, hipocampo, tálamo e substância branca, semelhante à MEN. Em contraposição à MEN, as lesões de leptomeninges e astrogliose são leves. Substância cinza parece não ser afetada por malácia apesar da inflamação do parênquima (Park, 2012). Em estudo recente foram descritas alterações inflamatórias em nervo óptico e retina no buldogue francês (Coates, 2014 apud Spitzbarth, 2010) e um relato de caso identificou lesões semelhantes em medula espinhal (Coates, 2014 apud Kuwamura, 2002).

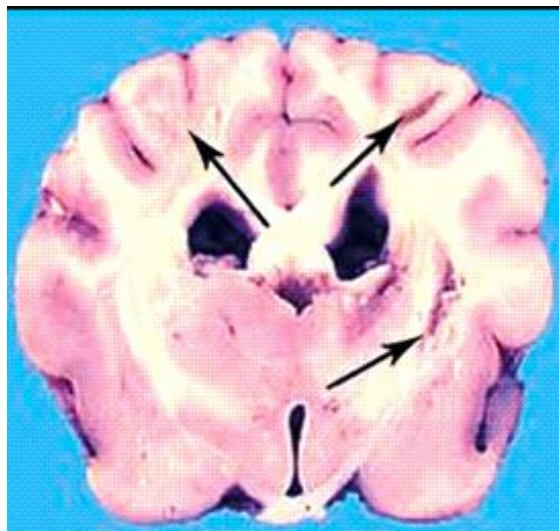


Figura 8. Lesões de necrose assimétricas e cavitantes na corona radiata, cápsula interna e fibras tálamo-corticais (setas), caracterizando MEN (Talarico, 2010).

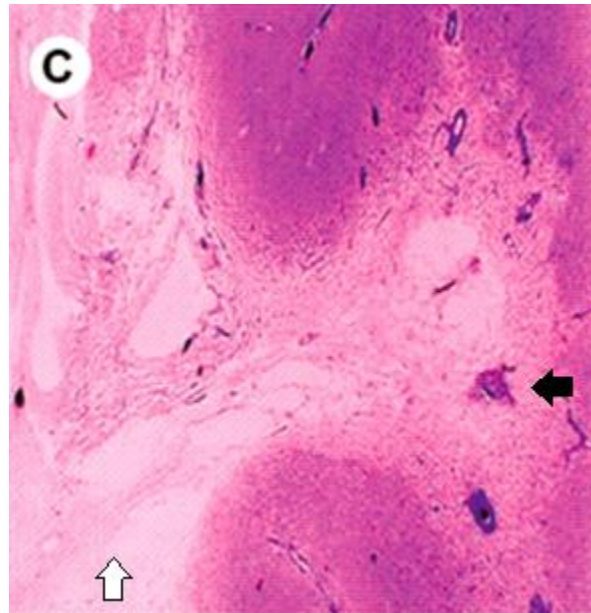


Figura 9. MEN representada pela corona radiata com edema intenso (seta branca), dissolução de matéria branca, cavitação precoce e manguito perivascular residual (seta preta). (Talarico, 2010).

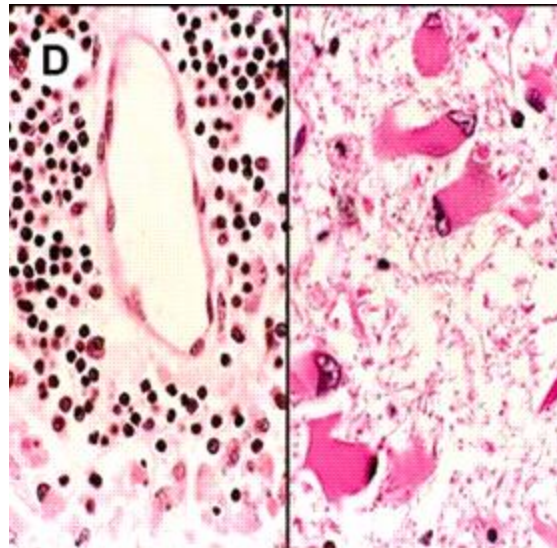


Figura 10. Exame histológico de MEN: Lado esquerdo mostrando infiltrado perivascular de linfócitos com poucos histiócitos. Lado direito mostrando astrocitos reativos. (gemistócitos) (Talarico, 2010).

6. Diagnóstico

O diagnóstico *antemortem* é presuntivo e feito a partir de anamnese, sinais clínicos, dados epidemiológicos, exame neurológico, análise do LCE, exames de

imagem e exclusão de qualquer causa infecciosa. O diagnóstico *antemortem* definitivo só é possível mediante biópsia com confirmação histopatológica (Zarfoss, 2006; Adamo, 2007; Talarico, 2010).

As meningoencefalites de causa desconhecida tem sinais agudos, multifocais e progressivos, por isso alguns diagnósticos diferenciais (DD) podem ser estabelecidos, incluindo anomalias genéticas ou metabólicas, meningoencefalite infecciosa, neoplasias e/ou intoxicação. O paciente com alterações neurológicas deve ser avaliado de forma geral a princípio: um exame físico detalhado, exame neurológico, perfil hematológico e bioquímico e testes sorológicos. Determinada a suspeita, devem ser realizados exames mais específicos como análise se LCE e exames de imagem avançados como ressonância magnética (RM) e tomografia (TC). A biópsia cerebral, se possível, é indicada para estes casos (Almeida, 2015 apud Thomas, 1998; Ducoté et al., 1999b; Talarico & Schatzberg, 2010).

Um resumo dos principais achados para auxílio do diagnóstico *antemortem* encontra-se no quadro 1 baseado em um estudo retrospectivo realizado por Granger et al (2010) envolvendo 457 publicações de 1962 até 2008.

Quadro 1. Orientações para diagnóstico clínico/presuntivo de MOD sem a presença de análise histopatológica (Granger et al. 2010)

Variáveis de diagnóstico	Descrição
Resenha	Cães com idade superior a 6 meses
Sinais Clínicos	Sinais de doença multifocal do SNC
Ressonância Magnética	Lesões múltiplas, focais ou difusas, intra-axiais, hiperintensas em T2;
Líquido Cerebroespinal	Pleocitose mononuclear (>50% linfócitos/monócitos)
Diagnóstico Diferencial	Exclusão de todas as doenças infecciosas

6.1 Análise do líquido cerebrospinal (LCE)

A análise de LCE para essas meningoencefalites normalmente revela uma pleocitose mononuclear com concentração de proteína aumentada. O aumento da proteína líquórica variando conforme gravidade, geralmente é causada pelo extravassamento proveniente da ruptura da barreira hematoencefálica e/ou por aumento na produção de imunoglobulina intratecal Essa análise é mais sensível que a imagem para se constatar que de fato se trata de uma alteração inflamatória (Coates, 2014).

O valor de referência para contagem de células é igual ou inferior a 3 células/ μ l, e a concentração normal de proteína é igual ou inferior à 25 mg/dl, se coleta for realizada da cisterna magna (valor para cisterna lombar é até 40 mg/dl). Em cães com MEG a concentração de proteína pode variar de 40 a 400 mg/dl, e a contagem de células de 50 a 900 células/ μ l, no entanto cerca de 10% dos animais apresentam valores normais de contagem de células e proteínas. Na MEG a celularidade possui caráter linfocítico de leve a moderado, neutrofílico ou pleocitose de células mistas. Na análise de LCE de cães com suspeita clínica de MEG, Adamo (2007) observou que 21,17% dos cães apresentou predomínio neutrofílico, ressaltando que pode haver variação nos achados celulares. Nas MEN, a análise mostra pleocitose linfocítica mais acentuada, superior a 80%, mas um infiltrado misto pode ocorrer. A pleocitose no LCE pode se desenvolver em cães que apresentam a forma focal da doença se a lesão for próxima dos ventrículos ou meninges (Adamo, 2007; Granger, 2010; Coates, 2014).

6.2 Exames auxiliares de Imagem

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são exames auxiliares no diagnóstico dessas afecções. A TC geralmente necessita da utilização de contraste para a visualização de áreas com inflamação ou processos neoplásicos que absorvem o contraste e se coram de modo semelhante, por esse motivo, a diferenciação entre ambos não é precisa, enquanto na RM é possível diferenciar pelas ponderações de imagem. O agente de contraste usado na RM aumenta a sensibilidade do exame para imagem ponderada em T1 para visibilizar inflamação de parênquima ou meninge, pois sempre que houver ruptura da barreira hematoencefálica ocorre extravasamento do contraste pelo local da ruptura e difusão no encéfalo inflamado. A sequência FLAIR tem maior sensibilidade, comparando com T2, na detecção de lesões multifocais, pois suprime o líquido e permite a visualização de lesões em substância branca (Adamo, 2007; Coates, 2014; Almeida, 2015). Cerca de 75% dos animais que apresentam análise de LCE com características inflamatórias apresentam também alterações nos exames de imagem, portanto, exames de imagem isoladamente não são precisos para diagnóstico de enfermidades inflamatórias (Lamb et al., 2005).

As alterações de MEG na TC apresentam-se como lesões focais ou multifocais, podendo apresentar efeito massa associado com edema e assimetria ventricular. Na ressonância magnética igualmente serão vistas lesões múltiplas ou focais em T2 e moderada hipointensidade em T1, em relação ao tecido adjacente (Adamo, 2007; Coates, 2014).

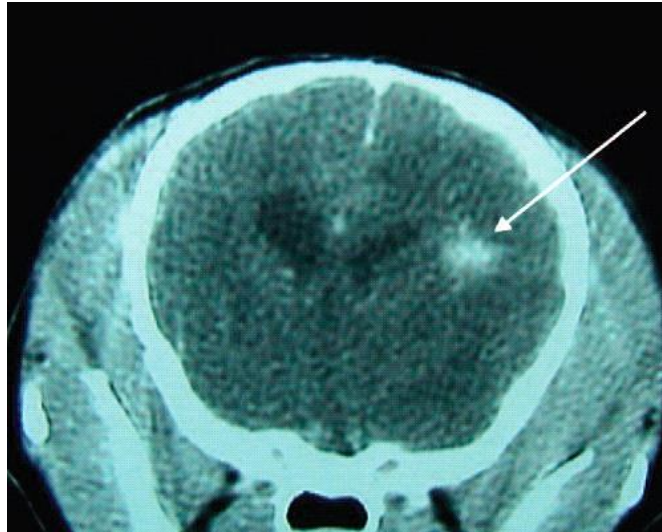


Figura 11. TC de cão em corte transversal o cérebro após a administração intravenosa de contraste, captação de contraste no lobo parietal direito (seta) e deslocamento da linha média para a esquerda com compressão do ventrículo lateral direito (efeito de massa). Lesão compatível com a forma focal de MEG (Adamo, 2007).

Na meningoencefalite necrosante, observa-se lesões com margens irregulares, assimétricas e multifocais, mais frequente no prosencéfalo, nas substâncias branca e cinzenta, as vezes com perda dessa demarcação. Edema perilesional e dilatação ventricular são comuns e efeito de massa pode ser visibilizado, em alguns casos, causando herniações. As lesões terão aspectos isointensos a hipointensos em T1 com captação de contraste variável e hiperintensos em T2 e FLAIR. Características de imagem entre as MOD são semelhantes entre si e dependem de outros testes diagnósticos para diferenciá-las. Uma maior extensão da lesão pode ser indicativa do tempo de progressão (Yong, 2009; Coates, 2014; Almeida, 2015).

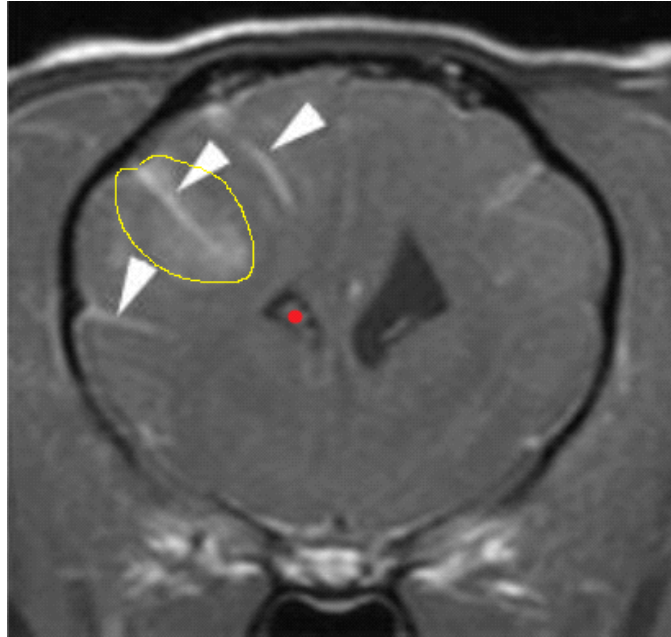


Figura 12. Imagem de RM apresentando lesão hiperintensa com captação de contraste (círculo amarelo). Captação de contraste pelas leptomeninges (ponta das setas). Leve desvio da linha média para a direita. Compressão do ventrículo esquerdo adjacente a lesão (ponto vermelho). Imagem compatível com MEN. Adaptado de Young, 2009.

As alterações de LEN estão presentes na substância branca subcortical e tronco encefálico, sendo o aumento de captação de contraste em tronco altamente sugestivo de LEN. Assim como na MEN, as áreas de lesão aparecerão hipointensas em T1 e hiperintensas em T2 e FLAIR com graus variáveis de ventriculomegalia. Sulcos alargados e dilatação do ventrículo adjacente a lesão indicam perda tecidual e sugere-se lesões de necrose crônicas (Coates, 2014).

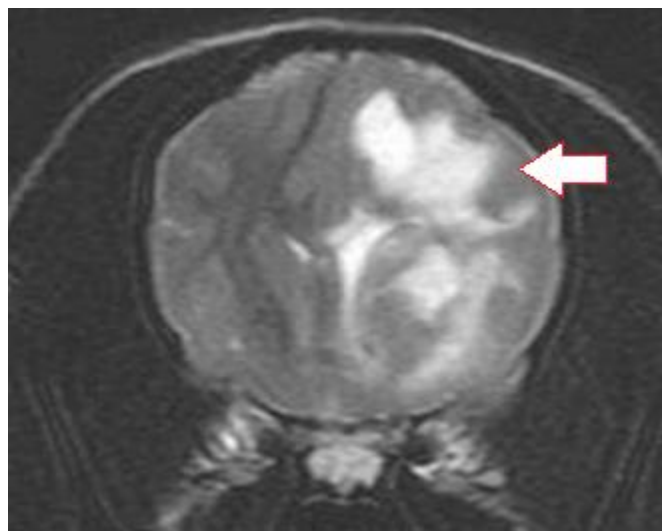


Figura13. Imagem de RM ponderada em T2. Hiperintensidade da substância branca em prosencéfalo direito (seta branca). Imagem compatível com LEN. (Coates, 2014).

6.3 Biomarcadores

Vários biomarcadores tem sido estudados recentemente com o intuito de se aumentar os diagnósticos *antemortem* de meningoencefalites de origem desconhecida. O GFAP sérico (glial fibrillary acidic protein – proteína glial fibrilar ácida) é um autoanticorpo contra astrócitos presente no LCE. Esse biomarcador foi identificado em 1999 por Uchida em dois cães da raça pug com MEN por meio da técnica de imunofluorescência. Posteriormente, foi encontrado em todos os 22 cães estudados com MEN e em 3 cães estudados com MEG. Apenas 4 de 12 cães com processos neoplásicos apresentaram o biomarcador (Uchida, 2016 apud Matsuki et al., 2004, 2009; Shibuya et al., 2007), demonstrando 67% de sensibilidade e 100% de especificidade em qualquer fase da doença (Almeida, 2015 apud Miyake, 2013). Portanto, há estudos que sugerem que o GFAP pode ser uma confirmação sobre a patogênese autoimune da doença. Autoanticorpos contra neurônios ou oligodendrócitos ainda não foram detectado nas MOD (Uchida, 2016).

6.4. Biópsia Cerebral

O diagnóstico definitivo das MODs é realizado apenas por análise histopatológica (Coates, 2014; Adamo, 2004 e 2007; Talarico, 2010; Amude, 2004). A biópsia *antemortem* é possível guiada por imagem (sistema estereotáxico) e pode auxiliar na conduta para tratamento, apesar de que depende da qualidade do material obtido. Outra maneira de se obter material é a realização de biópsia cirúrgica. É um exame limitado *antemortem* devido a dificuldade de se obter uma amostra de tamanho satisfatório do local exato da lesão dificuldade de acesso e dificuldade em distinguir lesão primária de lesão secundária, como edema e necrose (Adamo, 2007; Coates, 2014). A taxa de mortalidade é de 6% para guiadas e de 29% para biópsia cirúrgica, por esse motivo, o exame é realizado na maioria das vezes somente após óbito do paciente (Coates, 2014).

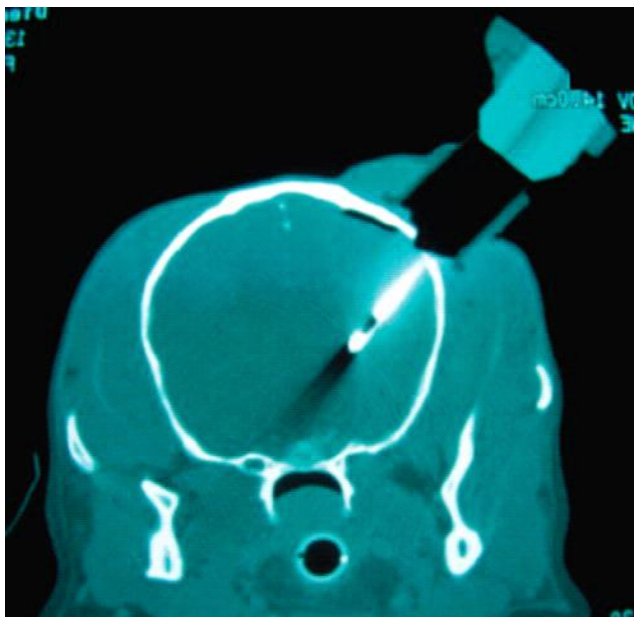


Figura 14. Biópsia guiada em um cão para diagnóstico de MEG (Adamo, 2007).



Figura 15. Cirurgia estereotáxica realizada em humano. Imagem da internet <https://www.google.com.br/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjLs8ja9ofYAhXFQyYKHZguBAkQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fwww.cubadebate.cu%2Fnoticias%2F2017%2F03%2F06%2Fcubanos-beneficiados-con-cirurgia-del-parkinson-video%2F&psig=AOvVaw10Jby7K-Le401wRtV-32fO&ust=1513286730954456> em 13/12/2017)

7. Abordagem Terapêutica

O primeiro passo da terapia para um animal que apresente suspeita de meningoencefalite de origem desconhecida é a estabilização clínica, tais como a utilização de terapia anticonvulsivante para controlar crises epiléticas, oxigenioterapia ou fluidoterapia, dependendo do estado clínico geral do paciente (Coates, 2014).

O tratamento com imunossupressão é a única possibilidade de tratamento descrito para as MOD devido suposto caráter imunológico da doença (Adamo et al. 2007; Coates et al., 2007; Talarico & Schatzberg 2010; Lowrie et al. 2013).

O imunossupressor mais usado é o glicocorticóide associado ou não a outros imunossupressores ou imunomoduladores e não existe um protocolo único. Sabe-se que o uso de outro imunossupressor associado ao corticóide tem efeito benéfico, pois permite que a prednisona seja retirada aos poucos reduzindo também seus efeitos adversos (Barnoon, 2015). A explicação para o uso de imunossupressores é devido à sua ação antiinflamatória ao inibir processos de inflamação como a ciclooxigenase 2 e a fosfolipase A2, além de atuarem na modulação linfocitária inibindo sua função e causando apoptose dos linfócitos (Zen et al 2011). O objetivo da corticoterapia é conseguir remissão total dos sinais clínicos com a menor dose possível, evitando assim os efeitos colaterais da medicação, como hiperadrenocorticismos iatrogênicos, ulceração gastrointestinal, resistência à insulina e *diabetes mellitus* secundária, catabolismo muscular, tempo de cicatrização aumentado, infecções oportunistas e outros (Almeida, 2015). Alguns cães não respondem ao tratamento com corticoides, por esse motivo os estudos afim de novas terapias continuam (Barnoon, 2015).

Os imunossupressores de segunda linha que estão sendo usados são ciclosporina, arabinosídeo de citosina, azatioprina, micofenolato de mofetil, leflunomide, entre outros, e também apresentam alguns efeitos adversos como mielossupressão, hepatotoxicidade e sinais gastrointestinais (Almeida, 2015 apud Houston & Taylor, 1991; Robson, 2003). No quadro 2 encontram-se protocolos de tratamento e seus resultados no que se refere a sobrevida (Almeida, 2015).

Ainda existem controvérsias sobre o tratamento com imunossupressão. Um estudo com 60 cães da raça pug diagnosticados com MEN demonstrou que os cães tratados com anticonvulsivantes ao invés de corticóides apresentaram um tempo de vida maior, reforçando a demanda por maiores informações sobre a patogênese da doença (Levine et al., 2008; Coates & Jeffery, 2014).

Há também um tratamento pouco convencional que utiliza de radioterapia, descrita por Muñana & Luttgén (1998) e recentemente por Beckmann (2015) com um novo protocolo de radiação combinado com prednisolona onde constatou-se resultado satisfatório com poucos efeitos adversos. Beckmann (2015), em seu estudo com seis cães, verificou que o tempo de sobrevivência foi ainda maior do que foi encontrado por Muñana (476 x 404 dias), mesmo Muñana tendo tratado apenas animais com a forma focal de MEG.

Quadro 2. Diferentes protocolos de tratamento e o tempo médio de sobrevivência. Adaptada de Almeida, 2015.

Fármacos	Doses	Tempo de sobrevivência (em dias)
Prednisona (Granger et al, 2007)	Dose máxima de 2 mg/kg, PO, BID, diminuída quando possível	De 2 a 1200 dias – média de 36 dias
Prednisolona (apenas MEG) (Flegel et al, 2011)	2 mg/kg, SID, diminuída quando possível	De 39 a 542 dias – média de 323 dias
Prednisona + Azatioprina (Wong et al, 2010)	2 mg/kg PO, SID, por 2 semanas e depois 2 mg/kg a cada 48h (alternando, 1 dia de prednisona e 1 dia de azatioprina)	De 50 a 2469 – média de 1834 dias
Prednisona +/- ciclosporina +/- cetoconazol (Adamo et al, 2007)	3-15 mg/kg PO, BID, (ciclosporina ou ciclosporina+prednisona) ou 5-12 mg/kg PO, SID, quando combinado com 8 mg/kg PO, SID de cetoconazol. A dose de prednisona não foi informada.	De 60 a 1290 dias – média de 930 dias
Prednisona + Arabinosídeo de citosina (Zarfoss et al., 2006)	50 mg/m ² , SC, BID, por 2 dias, repetir o mesmo processo de três em três semanas durante 4 meses, depois a cada 4 meses o intervalo entre tratamentos aumenta uma semana; prednisona: 1-2 mg/kg, BID, por 3 semanas e parar quando possível.	De 46 a 1025 dias – média de 531 dias
Prednisolona + Lomustina Apenas MEG (Flegel et al., 2011)	60 mg/m ² (44-88), PO, cada 6 semanas; prednisolona inicia-se a 2 mg/kg/dia, diminuída quando possível	De 107 a 709 dias – média de 457 dias

Prednisona + Procarbazona (Coates et al., 2007)	25-50 mg/m ² , PO, SID; Prednisona: 0.25-2 mg/kg, BID, diminuída quando possível.	De 8 a 464 dias – média de 425 dias
Prednisolona +/- Micofenolato de mofetil (Granger et al., 2010; Lujan Feliu-Pascual et al. 2008)	10-20 mg/kg, PO, BID, reduzida em evidência de efeitos gastrointestinais (ex:diarreia); após um mês reduzir para 5-10 mg/kg, BID.	De 10 a 240 dias – média de 118 dias
Leflunomide (Granger et al., 2010; Sturges et al., 1998)	1.5-4.0 mg/kg, PO, SID, ajustado com base na dosagem sérica sanguínea (20-40 µg/mL).	365 (intervalo não disponível)
Prednisolona + Ciclofosfamida + vincristina (COP) (Smith et al., 2009)	Ciclofosfamida: 50 mg/m ² , PO, cada 48h, durante 8 semanas, depois continuar semana sim semana não; Vincristina: 0.5 mg/m ² IV, cada 7 dias durante 8 semanas, depois a cada 14 dias; Prednisolona: 40 mg/m ² , PO, SID, durante 7 dias, depois 20 mg/m ² , cada 48h, durante 7 semanas, depois 20 mg/m ² semana sim semana não.	*não estimado
Radioterapia (Beckmann et al., 2015)	30 gray/dia, dividido por 10 frações diárias de 3 gray, durante 2 semanas.	476

O prognóstico de cães com MOD ainda é reservado, mas com terapia adequada é possível melhorar o prognóstico desses animais e aumentar o tempo de sobrevivência (Tabela 2). A terapia combinada garantiu aos animais uma sobrevida média de 118 dias comparada com o uso da prednisona isolada que foi de apenas 36 dias (Granger et al, 2010).

Um estudo realizado por Lowrie (2013) comparou a análise do LCE no momento do diagnóstico e após o tratamento de cães tratados com monoterapia na tentativa de prever o prognóstico, e observou-se que análises melhores indicavam aumento de sobrevida. Foi visto também que os animais que não tiveram alterações na análise do LCE após três meses de terapia apresentavam recidivas dos sinais clínicos.

As imagens de RM também podem auxiliar na determinação do prognóstico se forem efetuados exames de controle pós-início de tratamento analisando regressão das lesões. A perda do sulco cerebral e evidência de herniação pelo forame magno foram alterações relacionadas ao risco mais elevado de morte. (Lowrie, 2013).

Cães que apresentam crises epilépticas e alteração de estado mental tendem a ter um tempo de sobrevida menor que animais que não apresentam esses sinais (Coates & Jeffery, 2014). Evidências apontam também que cães com lesões focais em prosencéfalo teriam tempo de vida maior do que cães com lesões multifocais (Muñana, 1998).

8. Conclusão

Conclui-se que estudos sobre a fisiopatologia ainda são necessários para um melhor entendimento da doença, além de também auxiliarem em novas formas de tratamento visando a melhoria do prognóstico e o aumento da sobrevida dos animais acometidos com MOD.

Referências

- 1) Adamo, P. F., O'Brien, R. T., **Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs**. Scientific Reports: Clinical Report JAVMA, Vol 225, N. 8, p. 1211 - 1216, outubro, 2004.
- 2) Adamo, P. F., Adams, W. M., Steinberg, H., **Granulomatous Meningoencephalomyelitis in Dogs**, University of Wisconsin, Compendium vet, novembro, 2007.
- 3) Adamo, P. F., Rylander, H., & Adams, W. M. **Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs**. The Journal of Small Animal Practice, n. 48, p. 486–496, 2007.
- 4) Almeida, R. F. O.; **Meningoencefalites de origem desconhecida no cão**. Tese de mestrado apresentada a Universidade de Trás-os-montes e Alto Douro, Vila Real, 2015.
- 5) Barnoon, I.; Shamir, M. H.; Aroch, I.; Bdolah-Abram, T.; Sruogo, I.; Konstantin, L.; Chai, O.; **Retrospective evaluation of combined mycophenolate mofetil and prednisone treatment for meningoencephalomyelitis of unknown etiology in dogs: 25 cases (2005–2011)** Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. Ed. 26, p. 116-124, 2006.
- 6) Camasa, J.A.A; Diogo, C.C. **Doenças inflamatórias não infecciosas no sistema nervoso central de cães**. Veterinária em Foco, v.11, n.1, jul./dez. 2013.
- 7) Coates, J. R., & Jeffery, N. D. **Perspectives on meningoencephalomyelitis of unknown origin**. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, n. 44, p. 1157–1185, 2014.
- 8) Eom, K.; Lim, C.; Gu, S.; Kang, B.; Kim, Y.; Jang, D.; Woo, E.; Kim, D.; Cho, Z.; Park, H.; **Positron emission tomography features of canine necrotizing meningoencephalitis**. Veterinary Radiology & Ultrasound, Vol. 49, N. 6, 2008, p. 595–599.
- 9) Feitosa, M. M. **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico**. 1 ed., São Paulo, Ed. Roca; cap. 10, p. 469-5-5. 2004.
- 10) Gandini, G. et al. Cerebrum. In: Jaggy & Couteur, **Atlas and Textbook of Small Animal Neurology: An Illustrated Text**. 1 ed., Hannover: Schluetersche, p. 427-433, 2010.
- 11) Granger, N., Smith, P. M., & Jeffery, N. D. **Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: a systematic review of 457**

- published cases from 1962 to 2008.** Veterinary Journal 184, p. 290–297, 2010. (London, England: 1997)
- 12) Kitagawa, M.; Kanayama, K.; Satoh, T.; Sakai, T.; **Cerebellar focal granulomatous meningoencephalitis in a dog: Clinical findings and MR imaging.** Journal of Veterinary Medical, v. 51, n. 6, p. 277-279, 2004.
 - 13) Lamb, C. R., Croson, P. J., Cappello, R., & Cherubini, G. B. **Magnetic resonance imaging findings in 25 dogs with inflammatory cerebrospinal fluid.** Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 46(1), p. 17–22, 2005.
 - 14) Levine, J.M.; Fosgate, G.T.; Porter, B.; Schatzberg, S.J; Greer, K.; **Epidemiology of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs.** J Vet Intern Med, n. 22, p. 961–968, 2008.
 - 15) Lowrie, M., Smith, P. M., & Garosi, L. **Meningoencephalitis of unknown origin: investigation of prognostic factors and outcome using a standard treatment protocol.** The Veterinary Record, 172(20), p. 527, 2013.
 - 16) Maxie, M. G. **Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals.** Ed. 6, V. 1, p. 392, 2016.
 - 17) Muñana, K.; Luttgen, P. J. **Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996).** Journal of the American Veterinary Medical Association, v, 212, n. 12, p. 1902-1906, 1998.
 - 18) Nuhsbaum, M. T., et al. **Treatment of granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog.** In: Veterinary Ophthalmology, 5(1), p. 29–33, 2002.
 - 19) Panigassi, L. F. N.; **Encefalopatias não infecciosas em cães: Avaliação anatomopatológica e imunohistoquímica.** Dissertação de pós-graduação em patologia experimental e comparada apresentada à universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em ciências, 2011.
 - 20) Park, E. S.; Uchida, K.; Nakayama, H.; **Comprehensive Immunohistochemical Studies on Canine Necrotizing Meningoencephalitis (NME), Necrotizing Leukoencephalitis (NLE), and Granulomatous Meningoencephalomyelitis (GME) .** Veterinary Pathology, ed 49, p. 682 692, 2012.
 - 21) Schatzberg, S.; Nghiem, P. Infectious and Inflammatory Diseases of the SNC in Platt, S.; Garosi, L.; **Small Animal Neurological Emergencies** 1 ed. Manson Publishing Ltd. Londres, cap. 19, p. 341-350, 2012.

- 22) Smith, P. m., Stalin, C. e., Shaw, D., Granger, N., & Jeffery, N. d. **Comparison of Two Regimens for the Treatment of Meningoencephalomyelitis of Unknown Etiology.** *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(3), pp. 520–526, 2009.
- 23) Suzuki, M.; Uchida, K.; Morozumi, M.; Hasegawa, T.; Yanai, T.; Nakaya,a, H.; Tateyama, S.; A **Comparative Pathological Study on Canine Necrotizing Meningoencephalitis and Granulomatous Meningoencephalomyelitis.** Full Paper pathology, 2003.
- 24) Talarico, L. R., & Schatzberg, S. J. **Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives.** *The Journal of Small Animal Practice*, 51(3), p. 138–149, 2010.
- 25) Tipold, A. **Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers.** *Journal of Small Animal Practice* 34, p. 623–628, 1993.
- 26) Tipold, A. **Diagnosis of Inflammatory and Infectious Diseases of the Central Nervous System in Dogs: A Retrospective Study.** *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(5), p. 304–314, 1995.
- 27) Uchida, K.; Park, E.; Tsuboi, M.; Chambers, J. K.; Nakayama, H.; **Pathological and immunological features of canine necrotising meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalitis.** *The Veterinary Journal*, 2016.
- 28) Vandeveld, M. et al. (2012). **Inflammatory diseases.** In: Vandeveld, M. et al., ***Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice*** (1 edition). Wiley-Blackwell., pp. 48-52; 72-9, 2012.
- 29) Zen, M., Canova, M., Campana, C., Bettio, S., Nalotto, L., Rampudda, M.; Doria, A. **The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system.** *Autoimmunity Reviews*, 10(6), p. 305–310, 2011.