

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA-UFMG

**MENINGOENCEFALOMIELITE GRANULOMATOSA
EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA**

Gabriela Ferreira Siano

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à UFMG,
como requisito parcial para obtenção do grau de
Especialista no Programa de Residência Integrada em
Medicina Veterinária da Escola de Veterinária da UFMG.
Área de concentração: Clínica Médica em Animais de
Companhia.

Tutor: Prof. Fernando Antônio Bretas Viana

BELO HORIZONTE
ESCOLA DE VETERINÁRIA-UFMG
2014

S563m Siano, Gabriela Ferreira, 1987-
Meningoencefalomielite granulomatosa em cães: revisão de literatura / Gabriela
Ferreira Siano. – 2014.
23 p. : il.

Tutor: Fernando Antônio Bretas Viana

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à UFMG, como requisito parcial
para obtenção do grau de Especialista no Programa de Residência Integrada em
Medicina Veterinária da Escola de Veterinária da UFMG.

Área de concentração: Clínica Médica em Animais de Companhia.

Inclui bibliografia

1. Cão – Doenças – Tratamento. 2. Meningoencefalite. 3. Neurologia veterinária.
I. Viana, Fernando Antônio Bretas. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola
de Veterinária. III. Título.

CDD – 636.708 968

Monografia defendida e aprovada em 18 de dezembro de 2014, pela Comissão Examinadora constituída por:

Professor Fernando Antônio Bretas Viana

Bernardo de Caro Martins

Júnia Menezes

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os animais que passaram por minhas mãos e possibilitaram todo meu aprendizado.

AGRADECIMENTO

Gostaria de agradecer a Deus, por ter me dado oportunidade de ingressar neste curso e por ter me dado força e perseverança para concluí-lo. Aos meus familiares e amigos pelo apoio, amor e a compreensão. Ao meu companheiro de vida que me proporcionou paz, amor, alegria e serenidade durante todos os momentos, principalmente os de tempestade. Agradeço aos professores, preceptores, e colegas de trabalho, por toda paciência, compreensão e ensinamentos. Aos amigos feitos nessa jornada, que tornaram o percurso muito mais fácil e prazeroso. Aos funcionários do HV-UFMG, pelo ambiente proporcionado para minha formação. Agradeço ao meu Tutor, Fernando Bretas, que foi um grande amigo e mestre ao longo desses dois anos. Aos meus queridos pacientes por terem me dado oportunidade de adquirir experiência nos diversos casos, e motivação a continuar apesar de qualquer adversidade.

“De fato, a sorte dos filhos de Adão é a sorte do animal: é uma mesma sorte. Tal é a morte deste, tal a morte daqueles, todos tem o mesmo sopro, e a vantagem do homem sobre o animal é nada, pois tudo é vaidade.”

ECLESIASTES 3.19

Sumário

	Pág.
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	9
RESUMO	10
INTRODUÇÃO	11
REVISÃO DE LITERATURA	11
1 FATORES PREDISPOONENTES	11
2 SINAIS CLÍNICOS	11
3 ETIOLOGIA	12
4 DIAGNÓSTICO	12
4.1 DIAGNÓSTICO ANTE MORTE	12
4.2 DIAGNÓSTICO PÓS-MORTE	16
5 TRATAMENTO	18
6 PROGNÓSTICO	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

LISTA DE FIGURAS

	Pág.	
FIGURA 1	Tomografia computadorizada de um cão com MEG difusa, demonstrando áreas sem uniformidade de impregnação de contraste, que podem sugerir encefalite de qualquer causa.	13
FIGURA 2	Tomografia computadorizada de cadela Shih tzu de 8 anos apresentando MEG difusa. Em A imagem sem contraste evidenciando áreas hiperdensas em lobo occipital e redução do ventrículo esquerdo. Em B, pode-se visualizar impregnação de contraste no lobo occipital na mesma região que figura A.	13
FIGURA 3	Imagem transversa pós-contraste T1 ponderada RM, mostrando anel ao redor de área hipodensa em cão de sete meses com MEG multifocal.	14
FIGURA 4	Área de hipointensidade em ressonância magnética em imagem T1 ponderada, mostrando lesão focal em mielencéfalo em pinscher miniatura com MEG	14
FIGURA 5	Área de hiperintensidade em ressonância magnética em imagem T2 ponderada, mostrando lesão focal em mielencéfalo em Pinscher Miniatura com MEG.	15
FIGURA 6	Imagem ponderada em T2 (RM) sagital em uma cadela de quatro anos com MEG multifocal, evidenciando área de hiperintensidade no tronco encefálico e medula espinhal.	15
FIGURA 7	Área de hipermetabolismo em tomografia por emissão de pósitrons demonstrada pela cor vermelha, representando lesão focal em mielencéfalo em Pinscher Miniatura com MEG, equivalente a área de lesão identificada em ressonância magnética.	16
FIGURA 8	Infiltrado perivascular constituído de histiócitos, linfócitos e plasmócitos na substância branca do córtex de um cão com MEG.	17

LISTA DE TABELAS

	Pág.	
TABELA 1	Drogas imunomoduladoras utilizadas no tratamento da MEG.	20

Resumo

A meningoencefalomielite granulomatosa (MEG) é uma doença inflamatória geralmente aguda e progressiva, que atinge o sistema nervoso central de cães de qualquer raça ou idade, mas principalmente afetando raças pequenas e adultos jovens. A etiologia é desconhecida, mas pode estar relacionada a alterações imunomediadas, infecciosas ou neoplásicas. A sintomatologia relaciona-se a lesões no sistema nervoso central e, dependendo de sua localização, pode ser classificada em difusa, focal ou ocular. O diagnóstico antemorte é presuntivo, através de anamnese, exame clínico, exclusão de doenças infecciosas, análise de líquido cefalorraquidiano e exames de imagem. O diagnóstico definitivo só pode ser realizado pós-morte através de análise histopatológica, que identifica granulomas parenquimatosos perivascularares formados por células inflamatórias, principalmente histiócitos e linfócitos, localizados primariamente na substância branca e leptomeninges, mas podendo atingir a substância cinzenta também. O tratamento baseia-se na imunossupressão através de corticosteróides a longo prazo, mas os sinais clínicos tendem a retornar com a interrupção do mesmo. Outras drogas imunossupressoras podem ser utilizadas em associação, como ciclosporina, citarabina e a procarbazina, na tentativa de se reduzir a dose do corticosteróide e aumentar a expectativa de vida do paciente. O prognóstico é reservado a desfavorável, especialmente na forma difusa. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre meningoencefalomielite granulomatosa em cães.

Palavras-chave: Cão, neurologia, meningoencefalomielite granulomatosa.

Abstract

Granulomatous meningoencephalomyelitis is an acute and progressive inflammatory disease that affects the central nervous system of dogs of any breed or age, but mostly small breeds and young to middle-aged dogs. The etiology is unknown but it may be related to immune-mediated, infectious, or neoplastic cause. The clinical signs reflect the location of the lesions within the central nervous system and can be classified as diffuse, focal or ocular forms. The presumptive antemortem diagnosis is based on a combination of signalment, anamnesis, and exclusion of infectious disease, cerebrospinal fluid analysis and imaging tests. Definitive diagnosis can only be made histologically on post-mortem examination, which identifies perivascular granuloma in the parenchyma of the white matter, and leptomeningeal infiltrates, of mononuclear cells, especially, lymphocytes and histiocytes, that can also reach the gray matter. The treatment is based on immunosuppressive therapy with long term corticosteroids, but clinical signs tend to return to discontinuation. Other immunosuppressive drugs can be used in combination, such as cyclosporine, cytarabine and procarbazine, trying to reduce the dose of corticosteroid and increase the life expectancy of the patient. The prognosis is poor, especially in the diffuse form. The objective of this study is to make a review about granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs.

Keywords: dog; neurology; granulomatous meningoencephalomyelitis;

INTRODUÇÃO

A Meningoencefalomielite granulomatosa é uma doença inflamatória, não infecciosa, do sistema nervoso central, grave, que pode deixar os cães com sequelas ou levar ao óbito, de incidência desconhecida, porém suspeita-se que compreenda 25% das doenças inflamatórias do sistema nervoso central. Seu manejo é difícil, pois o diagnóstico antemorte é presuntivo, e seu tratamento é realizado apenas com intuito de melhorar a qualidade e aumentar expectativa de vida do paciente, além de precisar ser instituído de forma precoce. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre meningoencefalomielite granulomatosa em cães que possa servir de auxílio ao clínico na identificação dos pacientes possivelmente acometidos de maneira rápida e eficiente na prática da medicina interna de animais de companhia.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Fatores Predisponentes

A meningoencefalomielite de causa desconhecida é uma doença inflamatória não infecciosa do sistema nervoso central de cães e subdivide-se em meningoencefalomielite granulomatosa (MEG), meningoencefalite necrotizante (MEN) e leucoencefalite necrotizante (LEN). O diagnóstico diferencial entre essas três doenças é realizado apenas pós-morte através histopatologia. A Meningoencefalomielite granulomatosa (MEG) é uma doença aguda, progressiva e inflamatória do sistema nervoso central (SNC) de cães, que acomete principalmente cães jovens a adultos, com idade média de 4 a 8 anos, predominantemente em fêmeas. Tem predileção por raças puras, pequenas, como Poodles e Terriers (Lorenz *et al.*, 2001; Muñana, 2004; Cherubini, 2006; DeLahunta e Glass, 2009; Granger *et al.*, 2010).

2. Sinais clínicos

Dependendo dos sinais clínicos, a MEG pode ser classificada como difusa ou disseminada, focal e ocular. Os sinais clínicos geralmente são focais, agudos e progressivos e dependem do local afetado, sendo que os mais comuns estão relacionados a lesões focais de prosencéfalo ou sinais de prosencéfalo e tronco encefálico, embora lesões possam ser encontradas também no cerebelo e medula espinhal. As lesões multifocais resultam em sinais inespecíficos com progressão mais aguda, enquanto a lesão focal é mais lenta. Os cães podem apresentar ainda dor meningeana, resultante de meningite. Já a forma ocular é menos frequente que as outras duas, sendo sua taxa de mortalidade também menor. Esta se manifesta por perda de visão aguda e midríase não responsiva à luz e os sinais se devem à neurite óptica (Lorenz *et al.*, 2001; Suzuki, Uchida, Morozumi, *et al.* 2003; Muñana, 2004; Cherubini, 2006; De Lahunta e Glass, 2009; Granger *et al.*, 2010).

3. Etiologia

A etiologia, fatores predisponentes e patogênese da MEG são desconhecidos, mas várias hipóteses foram levantadas, incluindo doença autoimune, infecção do SNC, infecção de outros sistemas com efeito imunológico no SNC, origem genética e neoplasias. Apesar de haver suspeita de origem infecciosa, técnicas de diagnóstico como sorologia, cultura, PCR e microscopia falharam em identificar microorganismos como causadores. *Mycoplasma canis* já foi identificado por PCR e cultura em SNC de cão com MEG comprovada, podendo ser causador da doença, ser infecção secundária à imunossupressão ou por contaminação de amostra, mas são necessários outros estudos para confirmar a relação. Devido às características histopatológicas, sugere-se que há relação com resposta de hipersensibilidade tardia mediada por células ou com desordem linfoproliferativa, que poderia evoluir até um linfoma (Lorenz *et al.*, 2001; Muñana, 2004; DeLahunta e Glass, 2009; Barber, Porter e Li, et al. 2012;).

4. Diagnóstico

4.1. Diagnóstico antemorte

O diagnóstico antemorte é presuntivo e um desafio para o clínico, pois os sinais neurológicos geralmente são inespecíficos, é realizado através de anamnese, histórico, exame clínico, exames laboratoriais como hematologia e bioquímica sérica, análise de líquido cefalorraquidiano, testes para identificar doenças infecciosas, como cinomose, toxoplasmose, neosporose, erliquiose, anaplasmose, criptococose e exames de imagem. Os exames complementares auxiliam na exclusão de outras doenças inflamatórias e infecciosas) (Lorenz *et al.* 2001; Fisher, 2002; Muñana, 2004; Granger, Smith e Jeffery, 2010; Coates e Jeffery, 2014).

A análise do líquido cefalorraquidiano pode revelar pleocitose mononuclear, principalmente de linfócitos e macrófagos ativados, com aumento da concentração de proteínas, mas pode ser encontrada pleocitose neutrofílica ou nenhuma anormalidade (Lorenz *et al.* 2001; Fisher, 2002; Muñana, 2004; Granger, Smith e Jeffery, 2010).

Em exame de imagem, como a tomografia computadorizada, pode ser observada uma lesão em forma de massa nos quadros focais ou parênquima desuniforme e heterogêneo na forma difusa, embora alguns quadros não apresentem alterações (FIG. 1 e 2) (Lorenz *et al.* 2001; Fisher, 2002; Muñana, 2004; Granger, Smith e Jeffery, 2010).

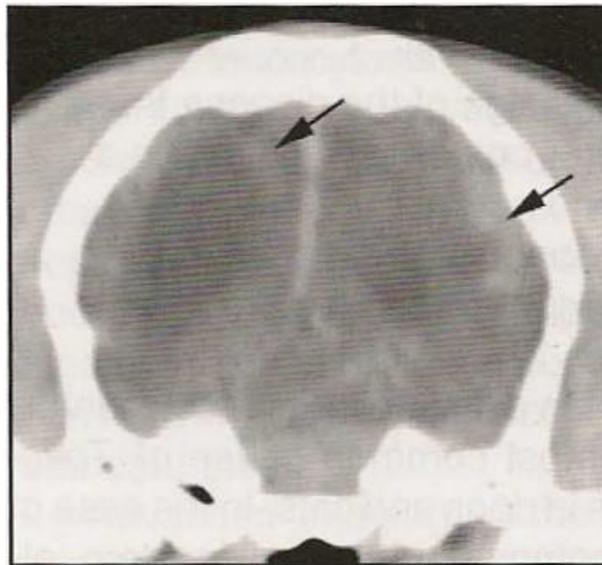


FIGURA 1- Tomografia computadorizada de um cão com MEG difusa, demonstrando áreas sem uniformidade de impregnação de contraste, que podem sugerir encefalite de qualquer causa (Fonte: Muñana, 2014).

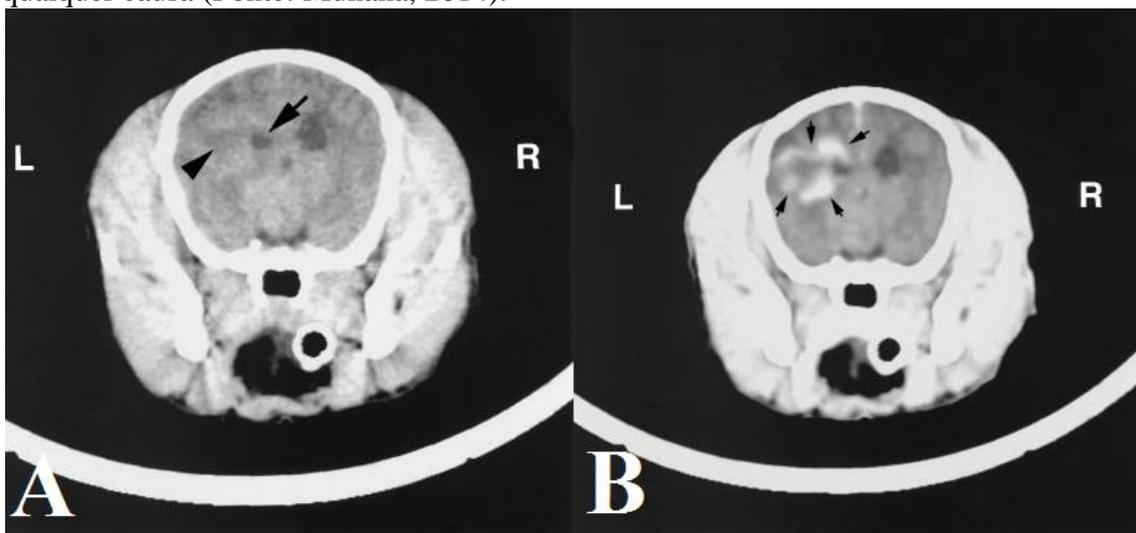


FIGURA 2- Tomografia computadorizada de cadela Shih tzu de 8 anos apresentando MEG difusa. Em A imagem sem contraste evidenciando áreas hiperdensas em lobo occipital e redução do ventrículo esquerdo. Em B, pode-se visualizar impregnação de contraste no lobo occipital na mesma região que figura A. (Fonte: Nuhsbaum, Powell, Gionfriddo, et al. 2002)

A ressonância magnética (RM) é o exame de escolha para auxiliar no diagnóstico, principalmente nas lesões focais. Entretanto, a sensibilidade de um exame de imagem para identificar sinais de inflamação do SNC é baixa, em torno de 60% (Lorenz *et al.*, 2001; DeLahunta e Glass, 2009; Granger, Smith, Stalin, Shaw, et al., 2009). Dependendo da forma e do tempo de excitação dos átomos, utilizada na realização da ressonância magnética, as imagens são mais ou menos sensível a cada propriedade dos

tecidos, por exemplo, nas imagens T2 ponderadas, os líquidos, como o líquido, os tecidos desmielinizados, e áreas de edema cerebral apresentam-se como sinais mais claros, ou hiperintensos, com alto sinal. Já nas imagens em T1 ponderadas, a substância branca se mostra mais clara do que a cinzenta, e áreas de tecido protéico e adiposo são mais hiperintensas, com alto sinal (Júnior e Yamashita, 2001).

Nos casos de MEG, nas imagens ponderadas em T1 geralmente é possível visibilizar áreas infiltrativas ou irregulares hipointensas (FIG. 3 e 4), já nas imagens ponderadas em T2 as lesões são hiperintensas (FIG. 5 e 6), sendo que estas são mais sensíveis em detectar a presença de MEG (Muñana, 2004; Kang, Kin, Lim, *et al.* 2010).

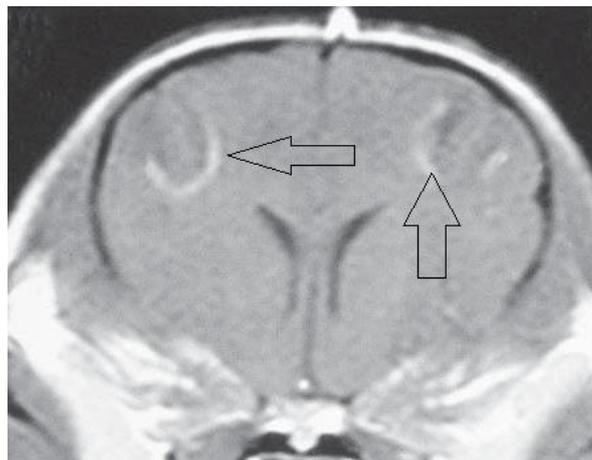


FIGURA 3- Imagem transversa pós-contraste T1 ponderada RM, mostrando anel ao redor de área hipodensa em cão de sete meses com MEG multifocal (Fonte: Cherubini, 2006).

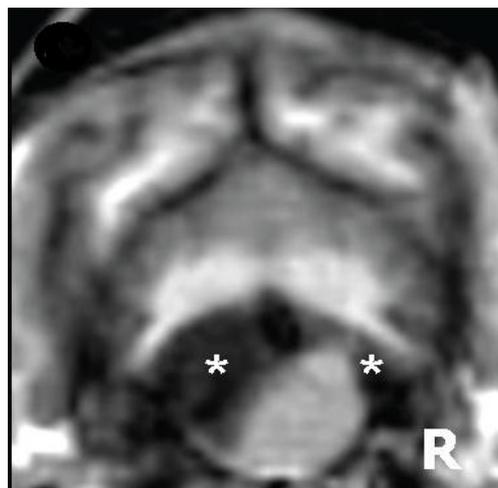


FIGURA 4- Área de hipointensidade em ressonância magnética (imagem T1 ponderada) mostrando lesão focal em mielencéfalo em Pinscher Miniatura com MEG (Fonte: Kang, Kin, Lim, *et al.* 2010).

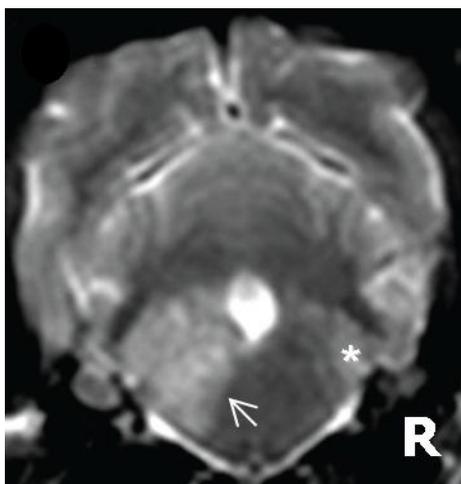


FIGURA 5- Área de hiperintensidade em ressonância magnética em imagem T2 ponderada, mostrando lesão focal em mielencéfalo em Pinscher Miniatura com MEG (Fonte: Kang, Kin, Lim, et al. 2010).

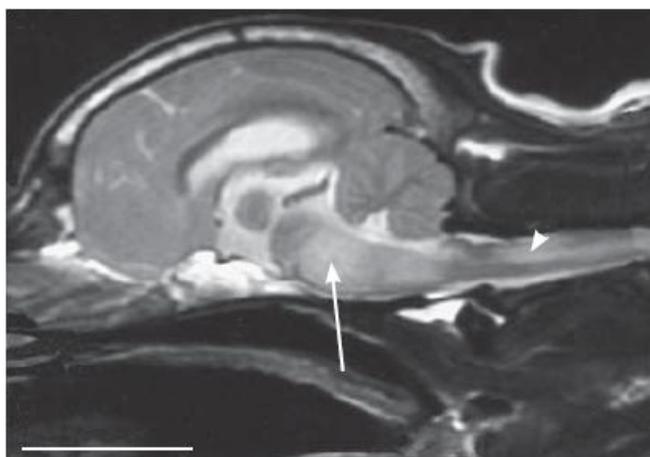


FIGURA 6- Imagem ponderada em T2 (RM) sagital em uma cadela de quatro anos com MEG multifocal, evidenciando área de hiperintensidade no tronco encefálico e medula espinhal (Fonte: Cherubini, 2006).

Geralmente a localização das lesões na RM é coincidente com os achados do exame histológico. Podem ser visibilizados sinais de aumento da pressão intracraniana, hidrocefalia e edema. O aumento da quantidade de água no tecido cerebral é associado ao edema vasogênico e ruptura da barreira hematoencefálica, o que aumenta a intensidade das imagens T2 ponderadas e os sinais na imagem T1 ponderada após contraste; por isso, pode haver falhas na visualização de alterações em quadros de encefalite inicial. Os quadros de linfoma de SNC podem ter apresentação clínica e de imagem semelhantes MEG. (Cherubini, 2006).

A tomografia por emissão de pósitrons é uma técnica de imagem nova, que poderia auxiliar no diagnóstico de lesões inflamatória do SNC quando estas são sutis na ressonância magnética. Ela é baseada no uso de um tipo marcador de metabolismo, que

consegue mapear a taxa de utilização de glicose pelos tecidos, a qual estaria alterada em doenças inflamatórias e neoplásicas; na MEG espera-se que haja áreas de hipermetabolização de glicose (FIG. 7) (Kang, Kin, Lim, *et al.* 2010).

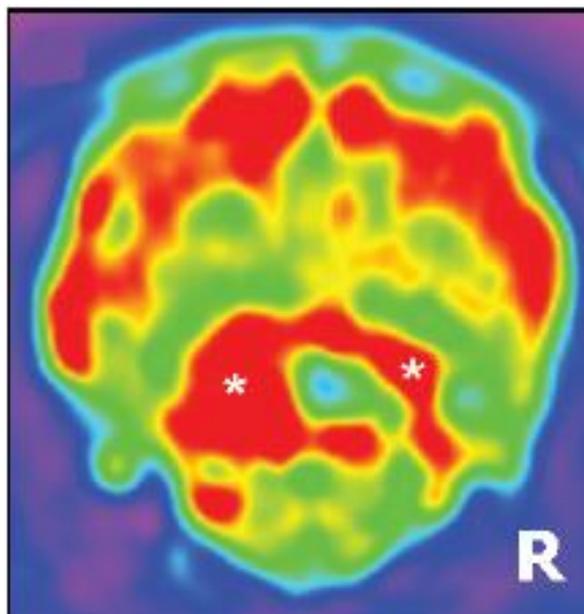


FIGURA 7- Área de hipermetabolismo em tomografia por emissão de pósitrons demonstrada pela cor vermelha, representando lesão focal em mielencéfalo em Pinscher Miniatura com MEG, equivalente a área de lesão identificada em ressonância magnética (Fonte: Kang, Kin, Lim, *et al.* 2010).

4.1. Diagnóstico pós morte

O diagnóstico definitivo é feito pós-morte, através de alterações histopatológicas que microscopicamente demonstram granulomas inflamatórios perivascularares, principalmente na substância branca.

As lesões típicas são de granulomas parenquimatosos perivascularares no tecido nervoso e em leptomeninges. As células predominantes são histiócitos, incluindo células epitelióides e linfócitos, podendo ser encontrados células bi ou trinucleadas, plasmócitos e neutrófilos ocasionalmente (FIG. 1) As lesões predominam na substância branca, mas podem afetar o córtex cerebral e leptomeninges, além de poderem distribuir-se de maneira difusa no encéfalo, tronco encefálico, cerebelo e medula espinhal, manifestando sinais de lesões multifocais agudos do SNC. Podem ainda estar localizadas primariamente em um único ponto, normalmente regiões de ponte e prosencefálicas, onde a proliferação perivascular e do parênquima de células linfoplasmáticas e macrófagos (ou histiócitos) podem causar efeito de massa. A forma localizada pode desenvolver-se no nervo óptico, disco óptico, retina ou qualquer parte do trato visual (Fisher, 2002; Suzuki, Uchida, Morozumi, *et al.* 2003; DeLahunta e Glass, 2009; Maehara, Shimada, Morita, *et al.* 2009; Park, Uchida, Nakayama 2012).

Os infiltrados histiocitários na imuno-histoquímica são intensamente positivos no teste para lecitina RCA-1, um marcador sensível de histiócitos inflamatórios e neoplásicos. A expressão de lisozima ou α 1-antitripsina também é detectada, sendo também marcadora de histiócitos, além de também ser característica a presença de linfócitos CD3 positivos. As lesões relativas à MEG se diferenciam de lesões neoplásicas malignas, pois estas apresentam atipia celular, natureza intensamente infiltrativa e geralmente não possuem expressão de α 1-antitripsina. O CD163 é um marcador de macrófagos e células epitelióides que apresenta positividade em lesões em cerebello, tronco encefálico, medula espinhal e substância branca encefálica. As células B, identificadas por CD20 e CD79acy, podem ser encontradas no parênquima, enquanto os plasmócitos, identificados por IgG são mais visibilizados em infiltrados perivasculars (Suzuki, Uchida, Morozumi, et al. 2003; Park, Uchida, Nakayama 2012).

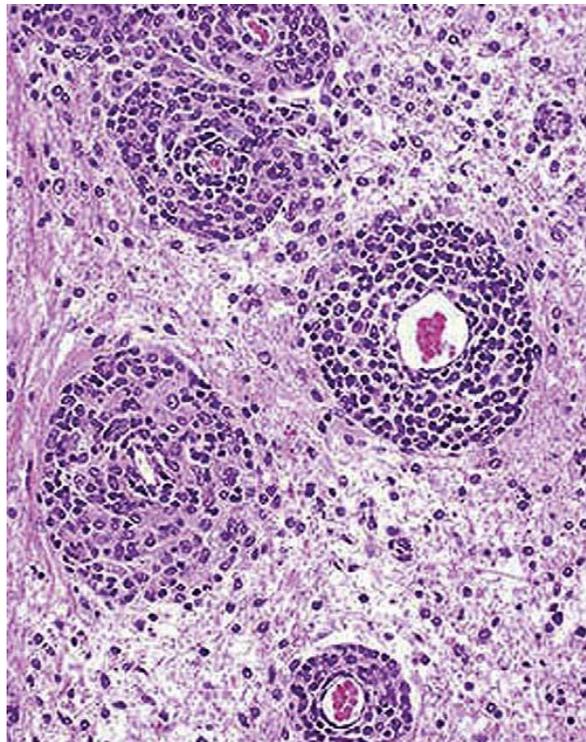


FIGURA 8- Infiltrado perivascular constituído de histiócitos, linfócitos e plasmócitos na substância branca do córtex de um cão com MEG. (Fonte: Lorenz, 2011)

Fliegner *et al.* (2006) relataram um caso de um cão Retriever do Labrador de nove anos que apresentou sinais clínicos agudos sugestivos de polineuropatia, como inabilidade de fechar a boca, redução de tônus de mandíbula, redução do reflexo corneano, redução de reflexos miotáticos em membros posteriores sem déficits proprioceptivos e dor à palpação de coluna cervical e toracolombar. A análise do líquido cefalorraquidiano revelou pleocitose mononuclear, dividida entre macrófagos e linfócitos, e aumento de proteínas. A análise histopatológica demonstrou granulomas linfocíticos perivasculars nas meninges, parênquima no encéfalo, medula espinhal e saídas de nervos e troncos nervosos dos nervos espinhais e cranianos. Além disso, foi identificada miosite

linfocítica em alguns grupos musculares, como o masseter e, à imuno-histoquímica, predomínio de linfócitos T. Segundo os autores, as alterações na análise de líquido cefalorraquidiano, histopatológicas e imuno-histoquímicas são típicas de MEG e possuem base imunomediada, sendo consideradas diagnóstico diferencial de MEG.

5. Tratamento

Após excluir doenças infecciosas, deve-se iniciar a imunossupressão do paciente, principalmente utilizando corticosteroides, que retardam ou interrompem a progressão da doença. Os sinais secundários como crises epiléticas, hiperestesia espinhal e infecções secundárias devem ser tratados com anticonvulsivantes, como fenobarbital e brometo de potássio, analgésico e antibióticos, respectivamente. A droga imunossupressora de escolha é a prednisona ou prednisolona, pode ser usadas na dose de 2-4 mg/kg a cada 24 horas, realizando regime de redução posterior. Os sinais clínicos podem retornar, sendo que a sobrevivência estimada pode variar de sete a 1000 dias, com média de 357. Entretanto, o uso prolongado de corticosteroide implica no desenvolvimento de vários efeitos adversos, como poliúria/polidipsia, polifagia, ganho de peso e letargia. A associação de corticosteroides a outros imunomoduladores pode aumentar a expectativa de vida do paciente (Fisher, 2002; Muñana, 2004; DeLahunta e Glass, 2009; Smith, Stalin, Shaw, et al, 2009; Granger *et al.*, 2010).

A ciclosporina é um imunomodulador que inibe a transcrição de genes de citocina em linfócitos T ativados, sendo utilizada no tratamento de diversas alterações imunomediadas, como a ceratoconjuntivite seca, anemia hemolítica, glomerulonefrite, atopia e outras; os sinais adversos relativos ao seu uso são gastrointestinais. Para o tratamento de MEG, pode ser usada a dose de 10 mg/kg a cada 24 horas, durante seis semanas, reduzindo para 5 mg/kg uma vez ao dia; pode ainda ser usada na dose 2,5-10 mg/kg duas vezes ao dia. Seu uso deve ser em associação a prednisona, podendo ajudar a reduzir sua dose ou a controlar melhor os sinais clínicos, mas outros estudos são necessários (Lorenz *et al.*, 2001; Gnirs, 2006; Behr, Llabrés, Radaelli, *et al.*, 2009; DeLahunta e Glass, 2009;).

Outras drogas imunomoduladoras já foram utilizadas, como citarabina e procarbazina. A citarabina é empregada na medicina veterinária como componente de protocolo multiagentes para tratamento de leucemia ou linfoma, devido à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, sendo útil no tratamento e prevenção do linfoma de SNC. É um antimetabólico que inibe a DNA polimerase e, conseqüentemente, a síntese de DNA. Nos cães pode ser administrada por via endovenosa, intramuscular ou subcutânea, sendo que a absorção no trato gastrointestinal é pequena. Também é considerada um potente anti-inflamatório que atravessa a barreira hematoencefálica e que não apresenta os efeitos colaterais relacionados aos corticosteróides, como polifagia, poliúria, polidipsia e hepatotoxicidade. É a droga mais utilizada em combinação ao corticosteroide para o tratamento de MEG, na dose de 50 mg/m² a cada 12 h, por via subcutânea, por dois dias consecutivos a cada três semanas, durante quatro meses, aumentando o intervalo de aplicação até a repetição a cada oito semanas, sendo que os intervalos e a dose da prednisona associada devem ser reajustados de acordo com a evolução do paciente. Geralmente há remissão quase total dos sinais clínicos e

demonstrou-se que, quando usada a associação no tratamento de meningoencefalite de causa desconhecida sem evidência de infecção, a média de sobrevivência de 564 a 1025 dias, pode provocar mielossupressão potencialmente fatal, deve-se monitorar índices de hematologia (Lorenz *et al.*, 2001; Nuhsbaum, Powell, Gionfriddo, et al. 2002; Muñana, 2004; Zarfoss, Schatzberg, Venator et al. 2006; Dobson *et al.*, 2008; Menaut, Landart, Behr, 2008;).

A procarbazona é indicada no tratamento de linfoma, em combinação com mecloretamina, vincristina e prednisolona. No cão, após a administração oral, é metabolizada no fígado e em eritrócitos em azoprocabazona; a meia vida plasmática é curta, sendo que se acumula no líquido cefalorraquidiano, fígado, rins, pele e intestino e é eliminada pela urina. O mecanismo de citotoxicidade é desconhecido, mas sabe-se que interfere na função do DNA. Pode ser utilizada na dose de 25-50mg/m², por via oral, a cada 24 horas inicialmente e, a partir de um mês, a cada 48 horas. Seu uso é indicado em associação aos glicocorticóides, ajudando a reduzir a dose destes e aumentar o tempo de vida do paciente. Pode causar náusea, vômitos, disfunção do SNC e é uma droga mutagênica, carcinogênica e teratogênica; também pode provocar mielossupressão potencialmente fatal, dependendo da dose administrada (Coates, Barone, Dewey et al. 2007; Dobson *et al.*, 2008).

Outras drogas indicadas são a lomustina, antineoplásico com efeito tóxico contra linfócitos T, quando utilizada na dose 44-88mg/m² via oral, durante sete dias, a cada seis semanas, em associação ao tratamento com prednisolona em dose baixa; pode ajudar a aumentar a expectativa de vida do paciente, mas são necessários outros estudos sobre seu efeito final. O micofenolato de mofetila é uma droga imunomoduladora específica de linfócitos, que reduz o recrutamento de células no local da inflamação, podendo ser indicado para o tratamento de MEG, mas apresentando como efeito adverso diarreia inflamatória, sendo necessários maiores estudos para provar sua eficácia. O protocolo de vincristina associada à ciclofosfamida e aos corticosteroides foi testado, mas além de não apresentar benefícios em relação a outras terapias, apresenta muitos efeitos adversos, como mielossupressão, doenças do trato gastrointestinal e cistite hemorrágica. A radioterapia pode ser eficaz em casos focais (Lorenz, Coates, e Kent, 2001; Flegel, Bottcher, Matiasek et al. 2008; Feliu-Pascual, Matiasek, De Stefani, et al., 2008; Uriarte et al., 2008; Smith, Stalin, Shaw, et al, 2009).

Tabela 1 : Drogas imunomoduladoras utilizadas no tratamento da MEG.

DROGA	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	DOSE
Prednisona/ Prednisolona	Anti-inflamatório esteroidal	Poliúria, polidipsia, polifagia, fraqueza muscular, alterações hormonais, ganho de peso, letargia.	2-4mg/kg VO q 24 horas, reduzindo posteriormente
Ciclosporina	Inibe a ativação de células T e a transcrição de genes de citocina em linfócitos T ativados.	Efeitos no trato gastrointestinal.	10 mg/kg VO q 24 horas, reduzindo posteriormente
Citarabina	Antimetabólico que inibe a DNA polimerase e a síntese de DNA.	Mielossupressão.	50 mg/m ² / q 12 h, SC, por 48h a cada três semanas
Procarbazina	Mecanismo de citotoxicidade é desconhecido, interfere na função do DNA.	Mielossupressão dose dependente.	25-50mg/m ² , VO, q 24 horas
Lomustina	Antineoplásico com efeito tóxico contra linfócito T.	Mielossupressão, efeitos trato gastrointestinal e hepatotoxicidade.	44-88mg/m ² , VO, por 7 dias, a cada seis semanas
Micofenolato de mofetila	Função imunomoduladora específica de linfócitos, que reduz o recrutamento de células no local da inflamação.	Diarreia inflamatória.	

6. Prognóstico

O prognóstico é desfavorável, mas alguns animais podem viver por longos períodos, sendo que cães com a forma focal localizada no prosencéfalo têm um melhor prognóstico que aqueles que apresentam a forma difusa ou focal no troco encefálico. Animais que apresentam crises epilépticas tendem a viver menos e, no geral, a eutanásia é o desfecho mais comum (Fisher, 2002; Muñana, 2004; Granger, Smith e Jeffery, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A meningoencefalomielite granulomatosa é uma doença inflamatória que pode atingir cães de qualquer raça, idade ou sexo, mas pode ter predileção por cães de raça pura, adultos jovens e fêmeas. Classifica-se em forma difusa ou disseminada, focal e ocular, dependendo da localização das lesões e dos sinais clínicos. Sua etiologia é desconhecida, mas há hipóteses de estar relacionada à resposta de hipersensibilidade tardia, reações imunomediadas, infecciosas ou neoplásicas. O diagnóstico antemorte é presuntivo, devendo-se excluir as doenças infecciosas mais comuns do SNC e neoplasias através de testes sorológicos, exames de imagem e análise de líquido cefalorraquidiano. O diagnóstico definitivo é pós-morte, através de histopatologia, a qual evidencia granulomas no parênquima perivascular compostos por células inflamatórias como linfócitos e histiócitos, presentes principalmente na substância branca e leptomeninges. O tratamento é baseado na imunossupressão com corticosteroide, sendo que pode se associar outras drogas imunomoduladoras, mas o prognóstico é sempre reservado a desfavorável e a expectativa de vida é variável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBER, R. M.; PORTER, B.F.; LI, Q.; *et al.*; Broadly Reactive Polymerase Chain Reaction for pathogen detection in canine granulomatous meningoencephalomyelitis and necrotizing meningoencephalitis. *J. Vet. Intern. Med.* v. 26, n. 4, p 962–968, 2012.
- BEHR, S.; LLABRÉS-DÍAS, F.J.L.; RADAELLI, S.T. Treatment of meningoencephalitis of unknown origin in a dog. *Vet. Rec.* v. 164, n.20, p. 627-629. 2009.
- CHERUBINI, G. B. Characteristics of magnetic resonance images of granulomatous meningoencephalomyelitis in 11 dogs. *Vet. Rec.* v. 159, n. 4, p 110-115, 2006.
- COATES, J. R.; BARONE, G.; DEWEY, C. W.; *et al.* Procarbazine as adjunctive therapy for treatment of dogs with presumptive antemortem diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis: 21 cases (1998–2004). *J. Vet. Intern. Med.* v. 21, n. 1, p 100–106, 2007.
- COATES, J. R.; e JEFFERY, N.D. ;Perspectives on Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin. *Vet Clin Small Anim.* V. 44, n 6, p 1157–1185, 2014
- DE LAHUNTA, A.; GLASS, E. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology.* 3ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2009. 540 p.
- DOBSON, J. M.; HOHENHAUS, A. E.; PEASTON, A. E. Cancer chemotherapy. In: MADDISON, J.; PAGE, S.; CHURCH, D. *Small Animal Clinical Pharmacology.* 2ed. London: Elsevier , 2008, p 330-366.
- FELIU-PASCUAL, A. L.; MATIASEK, K.; DE STEFANI, A.; *et al.*; Efficacy of mycophenolate mofetil for the treatment of presumptive granulomatous meningoencephalomyelitis: Preliminary results. *Anais: Annual Symposium of of the*

European College of Veterinary Neurology . 20. 2008. Bern, Abstract 10. p 509.
Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2008.0047.x/pdf.13/10/2014>

FISHER, M.; Disseminated granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Can. Vet. J.*; v. 43, n. 1, p 49–51, 2002.

FLEGEL, T., BOTTCHEER, I., MATIASEK, K. *et al.* Treatment of immune-mediated noninfectious encephalitis: alternative lomustine. *Anais: Annual Symposium of the European College of Veterinary Neurology* , 20, 2008. Bern, Abstract 8, p 508.
Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2008.0047.x/pdf.13/10/2014>

FLIEGNER, R. A.; HOLLOWAY, S.A.; SLOCOMBES, R.F. Granulomatous meningoencephalomyelitis with peripheral nervous system involvement in a dog. *Aust. Vet. J.*, v. 84, n. 10, p 358-361, 2006.

GNIRS, K. Ciclosporin treatment of suspected granulomatous meningoencephalomyelitis in three dogs. *J. of Small Anim. Prac.* v. 47, n. 4, p 201–206. 2006.

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. *The Vet. J.* v. 184, n. 3, p. 290-297, 2010

JÚNIOR, E. A.; YAMASHITA, H.; Aspectos básicos de tomografia Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância computadorizada e ressonância magnética. *Ver. Bras. Psiquiatr.* v. 23, supl I, p. 2-3, 2001

KANG, B. T.; KIM, S.-G. ; LIM, C.-Y. ;*et al.*; Correlation between fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging findings of non-suppurative meningoencephalitis in 5 dogs. *Can. Vet. J.*, v. 51, n. 9, p. 986–992, 2010.

LORENZ, M. D.; COATES, J. R.; KENT, M. *Handbook of Veterinary Neurology*. 5 ed. Missouri, Saunders Elsevier, 2011. 545p.

MAEHARA, T.; SHIMADA, A.; MORITA, T.; *et al.*; Distribution of the inflammatory lesions in the central nervous system of dogs affected with disseminated and ocular form of granulomatous meningoencephalomyelitis. *J. Vet. Med. Sci.* v. 71, n. 4, p 509–512, 2009.

MENAUT, P.; LANDART,J; BEHR , S.; *et al.*; Treatment of 11 dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin with a combination of prednisolone and cytosine arabinoside. *Vet. Rec.* v. 162, n. 8, p 241-245, 2008.

MUÑANA, K. R. Head tilt and nystagmus. In: PLATT, S. R.; OLBY, N. J. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*.3ed. London: BSAVA, 2004, p. 155-171.

NUHSBAUM, M. T., POWELL, C. C.; GIONFRIDDO, J. R. ; *et al.*; Treatment of granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Vet. Ophth.* v. 5, n. 1, p 29–33, 2002.

PARK, E. S.; UCHIDA, K. ; NAKAYAMA, H. ; Comprehensive immunohistochemical studies on canine necrotizing meningoencephalitis (NME), necrotizing leukoencephalitis (NLE) and granulomatous meningoencephalomyelitis (GME). *Vet. Pathol.* v. 49, n. 4, p 682 -692, 2012.

SMITH, P.M.; STALIN, C.E.; SHAW, D.; et al.; Comparison of Two Regimens for the Treatment of Meningoencephalomyelitis of unknown etiology. *J. Vet. Intern. Med.* v. 23, n. 3, p 520–526, 2009.

SUZUKI, M. A.; UCHIDA, K.; MOROZUMI, M. et al.; Comparative pathological study on granulomatous meningoencephalomyelitis and central malignant histiocytosis in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* v. 65, n. 12, p 1319-1324, 2003.

URIARTE, J. L., THIBAUD, K. e GNIRS, S. Lomustine treatment in noninfectious meningoencephalitis in 8 dogs. *Anais: Annual Symposium of of the European College of Veterinary. Neurology*, Bern, 20, 2008, March-April. Abstract 9, p 508. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2008.0047.x/pdf>. 13/10/2014

ZARFOSS, M.; SCHATZBERG, S.; VENATOR, K.; et al.; Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. *J. of Small Anim. Prac.* v. 47, n. 10, p 588-595, 2006.