

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Veterinária
Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária

Túlio Alves Avelar

MENINGOENCEFALOMIELITE DE ORIGEM DESCONHECIDA
EM UM CÃO – REVISÃO E RELATO DE CASO

Belo Horizonte
2016

Túlio Alves Avelar

**MENINGOENCEFALOMIELITE DE ORIGEM DESCONHECIDA
EM UM CÃO – REVISÃO E RELATO DE CASO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica de Animais de Companhia.

Orientador: Prof. Dr. Rubens Antônio Carneiro

Belo Horizonte
2016

A948m

Avelar, Túlio Alves, 1989 -
Meningoencefalomielite de origem desconhecida em um cão: revisão e relato de caso/
Túlio Alves Avelar. – 2016.
37f: il

Tutor: Rubens Antônio Carneiro

Inclui bibliografia

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial para obtenção do título Especialista em Ciência Médica de Animais de Companhia.

I. Gato - Doenças – Diagnóstico - 2. Sistema nervoso central - Doenças -
3. Meningoencefalomielite - 4. Ressonância magnética - I. Carneiro, Rubens Antônio -
II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária – III. Título.

CDD – 636.708 96

Bibliotecário responsável Cristiane Patrícia Gomes – CRB2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais

ATA DE DEFESA DE TCR DE TÚLIO ALVES AVELAR

Às 14:00 horas do dia 21/12/16, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

meningoencefalomulites de origem desconhecida em cães: revisão de literatura e relato de caso

_____, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em _____.

Abriando a sessão, o Presidente da Banca, RUBENS ANTONIO CARREIRO, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. <u>RUBENS ANTONIO CARREIRO</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>ELIANE GONCALVES DE MELO</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>BERNARDO DE CARO MARTINS</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a): Aprovado

Reprovado

Nota: 87

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar 7 volumes encadernados da versão final do TCR, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca, Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, 21 de dezembro de 2016.

Assinatura dos membros da Banca:

Rubens Antonio Carneiro

Eliane Gonçalves de Melo

Bernardo de Caro Martins

(Este documento não terá validade sem assinatura e carimbo do Coordenador e não poderá conter rasuras)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pois sem eles teria sido muito mais difícil chegar até aqui. Por todo investimento que fizeram em mim, muitas vezes abrindo mão até mesmo de benefícios próprios. Por toda confiança, torcida, carinho, amor, amizade e cuidados. Por sempre me apoiarem, independente da distância, pelo conforto nos momentos de desânimo e cansaço, pelas palavras otimistas. Por tudo.

À Escola de Veterinária e Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais, que em uma estrutura de qualidade exemplar, pude adquirir conhecimentos práticos e teóricos constantemente na rotina diária com um grande número de pacientes.

Aos professores da UFU que contribuíram para minha formação de base. Aos professores da EV-UFMG que estiveram presentes nestes dois anos, por todo o conhecimento transmitido, dúvidas sanadas, pelas participações nas discussões médicas e qualquer outro tipo de instrução que possa ter contribuído para minha formação profissional e pessoal.

Ao meu tutor Prof. Rubens. À Prof. Adriane por toda ajuda, conselhos e acolhimento prestados a mim e por lutar pelos ideais dos residentes.

A todos os médicos veterinários que estiveram presentes ou trabalham no hospital veterinário, especialistas ou não, mas que com eles pude obter conhecimentos avançados de todas as áreas. Agradecimento especial à Profa. Adriane (Tia), Prof. Bretas, Prof. Júlio, aos médicos veterinários Gleidice Carvalho, Maira Oliveira, Maria Paula Rajão e Paula Mayer, com os quais pude aprender mais a fundo cada especialidade da clínica médica.

Aos colegas residentes por todos os momentos vividos na rotina de trabalho. Agradeço a todo conhecimento e experiência compartilhados, ensinamentos, auxílio nas tarefas. Até mesmo as críticas eu tentei utilizá-las para meu crescimento pessoal e profissional.

Aos amigos que estiveram e estão na torcida de meu sucesso, por me confortar em momentos de chateações e exaustão emocional e pelos momentos de distração e lazer compartilhados. Agradecimento especial à Maria Paula Rajão, que além de compartilhar tudo

que pode sobre neurologia e inclusive o caso clínico deste trabalho, também se tornou uma amiga.

Agradeço a todos os funcionários do HV-UFMG, que fizeram parte de meu cotidiano e pude conviver bastante tempo, incluindo as funcionárias de serviços gerais, recepcionistas, tesoureiros, administração, etc – Adriane, Ângela, Adriana, Andréia, ‘Seu’ Mércio, Samantha, Joaquim, Inácio, Cristiane, Neuza, Ailton, Daniel, Maisa, Diogo, Joaquim, Cida, Nilza, Marinalva e outros não menos importantes.

RESUMO

As meningoencefalomielites de origem de desconhecida (MOD) são entidades bem citadas na literatura. São definidas como doenças inflamatórias não infecciosas idiopáticas do sistema nervoso central. Acometem cães de pequeno porte, com idade média de cinco anos, variando entre raças e de acordo com a doença em questão. Geram lesões multifocais de localização variável, mas previsível para cada subtipo. Os sinais clínicos dependem da região acometida e são variados, incluem depressão da consciência, andar em círculos, crises epiléticas, dor cervical, déficits proprioceptivos, ataxia, etc. Para o diagnóstico clínico é necessário analisar o histórico e progressão da doença, exclusão de causas infecciosas, avaliar exames de neuroimagem e análise de fluido cerebrospinal. Contudo, o diagnóstico definitivo é baseado em laudo histopatológico, o que, muitas vezes, só é possível após o óbito do animal. O tratamento é feito à base de imunossupressão e há diversos protocolos descritos. Este trabalho tem como objetivo realizar uma sucinta revisão de literatura abordando as meningoencefalites e mais especificamente as MOD, bem como descrever um relato de um caso suspeito.

Palavras-chave: meningoencefalomielite; prosencéfalo; crises epiléticas; depressão de consciência; líquido; encefalites raça-específicas; cães; ressonância magnética.

ABSTRACT

Meningoencephalomyelitis of unknown origin (MUO) are diseases well known in literature. They are defined as idiopathic inflammatory non infectious diseases of the canine central nervous system. MUO occurs predominantly in small dog breeds of dogs, approximately five years old, varying between breeds and according the specific disorder. They cause multifocal lesions with varied topography, although it is predictable for each kind of MUO. Clinical signs are related to the topography of the lesion and are varied, including depression of consciousness, circling, seizures, cervical spinal hyperesthesia, proprioceptive deficit, ataxia, etc. Diagnosis is based on history and anamnesis, exclusion of infectious diseases, neuroimaging findings and cerebrospinal fluid abnormalities. Definitive diagnosis is based on histopathology, frequently obtained only after animal death. Primary treatment of MUOs is immunosuppression and there are several protocols. This monograph has the objective of a small review about meningoencephalomyelitis and MUOs, as well as to describe a suspicious case report.

Keywords: meningoencephalomyelitis; forebrain; seizures; depression of consciousness; cerebrospinal fluid; breed-specific encephalitis; dogs; magnetic resonance imaging.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama demonstrando as subdivisões das doenças inflamatórias não infecciosas do SNC. MOD: meningoencefalites de origem desconhecida; EN: encefalites necrosantes; MEN: meningoencefalite necrosante; LEN: leucoencefalite necrosante; MEG: meningoencefalite granulomatosa. Adaptado de Coates e Jeff (2010). 15

Figura 2 – Fotomicrografia de corte histológico de tálamo demonstrando a presença de manguitos perivasculares (setas). Coloração: hematoxilina eosina. Aumento de 100x. 33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tempos de sobrevivência de cães com Meningoencefalite de Origem Desconhecida em diferentes protocolos de tratamento. Adaptado de Granger et al. (2010)..... 24

Tabela 2 - Sumário de protocolos terapêuticos para meningoencefalites de origem desconhecida. Adaptado de Coates e Jeffery (2014)..... 28

LISTA DE ABREVIATURAS

BHE	Barreira hematoencefálica
BID	Duas vezes ao dia
EM	Encefalite necrosante
FCE	Fluido cerebrospinal
FLAIR	Fluid Attenuation Inversion Recovery
LEN	Leucoencefalite necrosante
IC	Infusão contínua
IgG	Imunoglobulina G
Kg	Kilograma
MEG	Meningoencefalite granulomatosa
MEN	Meningoencefalite necrosante
Mg	Miligrama
mg	Micrograma
MEN	Meningoencefalite necrosante
LEN	Leucoencefalite necrosante
ENY	Encefalite necrosante dos Yorkshires Terriers
GFAP	<i>Anti fibrillary acid protein</i>
VO	Via oral
MOD	Meningoencefalomielite de origem desconhecida
Ng	Nanograma
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
RM	Ressonância magnética
SID	Uma vez ao dia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 Doenças inflamatórias do Sistema Nervoso Central.....	12
2.2 Doenças inflamatórias não infecciosas do SNC.....	14
2.3 Diagnósticos diferenciais.....	15
2.3.1 Cinomose.....	15
2.3.2 Meningite-arterite responsiva a corticoides	17
2.3.3 Meningoencefalite eosinofílica	17
2.3.4 Síndrome do tremor idiopático.....	18
2.4 Meningoencefalomielites de origem desconhecida.....	18
2.4.1 Meningoencefalite granulomatosa	19
2.4.2 Meningoencefalite necrosante.....	20
2.4.3 Leucoencefalite necrosante	21
2.5 Diagnóstico.....	21
2.6 Tratamento.....	23
2.7 Aspectos anatomohistopatológicos.....	28
2.8 Prognóstico.....	30
3. RELATO DE CASO.....	31
4. DISCUSSÃO.....	33
5. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	35
REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

As meningoencefalomielites de origem desconhecida (MOD) são doenças muito citadas na literatura e são definidas como doenças inflamatórias não infecciosas idiopáticas do sistema nervoso central, de provável caráter autoimune (Talarico e Schatzberg, 2010).

Acometem normalmente cães de pequeno porte, com idade média de cinco anos de modo geral, variando de acordo com a raça e entidade etiológica. Englobam a meningoencefalite granulomatosa (MEG), meningoencefalite necrosante (MEN) e leucoencefalite necrosante (LEN). São doenças que geram lesões multifocais e as localizações e sinais clínicos variam de acordo com um destes tipos (Granger, 2010; Podell, 2011).

Para o devido diagnóstico é necessário reunir informações do histórico, curso da doença, excluir causas infecciosas prováveis, avaliar achados de neuroimagem e análise de fluido cerebrospinal (FCE) (Granger et al., 2010).

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as MOD e um relato de caso suspeito de MOD.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doenças inflamatórias do Sistema Nervoso Central

As doenças inflamatórias do SNC são frequentes na clínica de pequenos animais e geralmente acometem animais jovens e filhotes. A apresentação é aguda ou subaguda e o curso é progressivo, principalmente se não for tratada. Os processos inflamatórios infecciosos podem acometer uma ou mais regiões do sistema nervoso, mas as lesões tendem a ser multifocais ou difusas, sendo que lesões lateralizadas são incomuns (Fernández e Bernardini, 2010a; Fernández e Bernardini, 2010b). Doenças de localização difusa no sistema nervoso central (SNC) estão, na maioria das vezes, relacionadas a causas infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas (O'Neill et al., 2005).

De modo geral, qualquer parte do sistema nervoso pode ser acometida, como prosencéfalo, tronco encefálico (incluindo sistema vestibular central), cerebelo, medula

espinhal. As causas são muito variadas e envolvem quadros infecciosos e não infecciosos (Fernández e Bernardini, 2010b).

A diferenciação clínica entre lesões inflamatórias e neoplásicas é menos complexa do que diferenciar lesões inflamatórias infecciosas de não infecciosas. Os sinais neurológicos de doenças inflamatórias costumam ser semelhantes e frequentemente resultam em sinais multifocais. Sinais causados por neoplasias costumam ser focais, mas menos comumente também há possibilidade de serem semelhantes a processos inflamatórios (Coates e Jeffery, 2014).

Pacientes com histórico de crises epiléticas devem ter como diagnóstico diferencial as doenças inflamatórias (Thomas, 1998). Observa-se que no início da doença pode haver crises epiléticas isoladas sem alterações neurológicas no período inter-ictal, mas que com a progressão da doença outros déficits começam a surgir (Vandeveldt, 1990).

Diversas causas infecciosas podem causar doença inflamatória, envolvendo uma ou mais regiões do SNC. Dentre as causas de doenças infecciosas do SNC estão as meningoencefalites bacterianas, protozoárias, fúngicas e virais (Tipold, 1995; Thomas, 1998).

Dentre as causas virais, os vírus da cinomose, herpesvírus canino, adenovírus canino, raiva, pseudorraiva e da doença de Borna podem acometer o prosencéfalo, tronco encefálico e/ou cerebelo. A borreliose (doença de Lyme), rickettsioses (erliquiose e febre das montanhas rochosas) e outras afecções bacterianas também cursam com infecção nestas localizações. Além disso, o prosencéfalo e o tronco encefálico também podem ser acometidos por infecções fúngicas variadas, como criptococose, blastomicose, histoplasmose, coccidioidomicose e feohifomicose; sendo que o cerebelo pode estar envolvido também na criptococose e blastomicose. Os protozoários responsáveis pela toxoplasmose, neosporose, babesiose e encefalitozoonose podem acometer o prosencéfalo e tronco encefálico, enquanto o cerebelo também pode estar envolvido em casos de toxoplasmose e neosporose. Migrações parasitárias e infecções por algas saprófitas do gênero *Prothoteca* (prototecose) também podem gerar lesões no sistema nervoso central (Fernández e Bernardini, 2010b).

Em casos de envolvimento sistêmico concomitante, exames complementares poderão apontar alterações, como os sinais de inflamação vistos no hemograma. Contudo, em casos puramente neurológicos, sinais sistêmicos poderão estar ausentes e não haver alterações em exames laboratoriais de rotina (Fernández e Bernardini, 2010a).

A análise do FCE é essencial para o desenvolvimento clínico e ajuda a confirmar uma suspeita de processo inflamatório e até mesmo identificar agentes infecciosos. Nem sempre é possível definir uma doença específica, mas é possível sugerir padrões de infecções bacteriana, protozoária, viral, etc. Testes específicos envolvendo antígeno-anticorpo podem ser feitos com amostras de FCE para diagnóstico de doenças infecciosas (Fernández e Bernardini, 2010a).

2.2 Doenças inflamatórias não infecciosas do SNC

Avanços no entendimento de algumas doenças inflamatórias não infecciosas do SNC têm levado a novas classificações e subdivisões destas entidades (Coates e Jeffery, 2014).

Os sinais clínicos muitas vezes contribuem para definirmos a neurolocalização da lesão, porém quase nunca a sua natureza (Braund, 2003). Ao se descartar a presença de infecção por microrganismos no SNC ou infecções sistêmicas, o foco diagnóstico passa a tender para as doenças inflamatórias não infecciosas.

Uma vez que cada uma das doenças inflamatória idiopáticas do SCN é classificada de acordo com os exames histopatológicos, os quais não são obtidos na rotina clínico-laboratorial, tem-se preconizado o uso do termo meningoencefalomielites de origem desconhecida (MOD) para descrever algumas destas entidades bem conhecidas (Coates e Jeffery, 2014). A figura 1 ilustra as subdivisões de algumas das doenças inflamatórias não infecciosas do SNC.

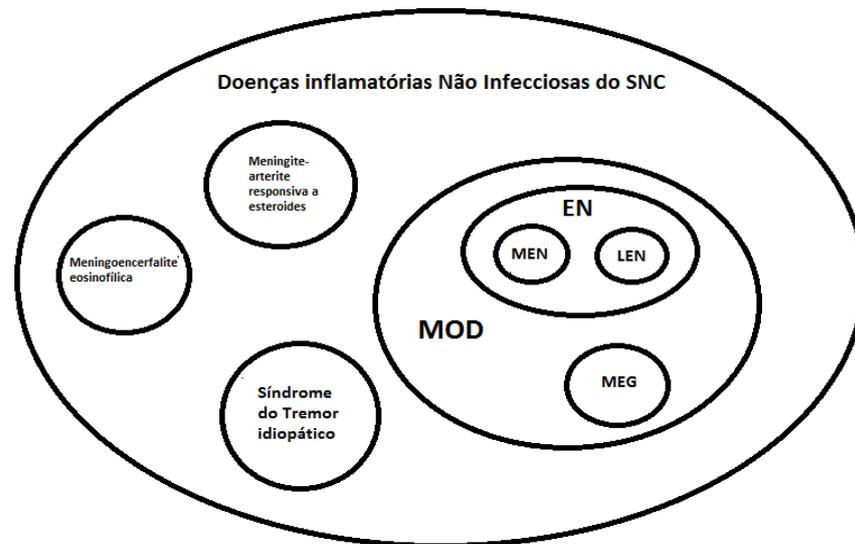


Figura 1 – Diagrama demonstrando as subdivisões das doenças inflamatórias não infecciosas do SNC. MOD: meningoencefalites de origem desconhecida; EN: encefalites necrosantes; MEN: meningoencefalite necrosante; LEN: leucoencefalite necrosante; MEG: meningoencefalite granulomatosa. Adaptado de Coates e Jeff (2010).

2.3 Diagnósticos diferenciais

2.3.1 Cinomose

A cinomose é uma doença que pode desenvolver sinais neurológicos em cães infectados, principalmente os imunossuprimidos e/ou não vacinados. É uma doença infectocontagiosa causada por um RNA-vírus pantrópico, que causa infecção sistêmica e pode acometer os sistemas gastrointestinal, respiratório e nervoso. A transmissão ocorre principalmente por aerossóis e secreções respiratórias, fezes e urina (Corrêa, 1992).

Os sinais neurológicos são variáveis e depende, entre outros fatores, da idade do animal. Podem apresentar-se tardiamente, em semanas a anos, após recuperação de quadros sistêmicos e também em animais infectados que não adoeceram (Greene, 2006). A taxa de infecção já foi relatada ser maior que o número de animais doentes, estimada em até 75% de cães susceptíveis (Corrêa, 1992). Com base nisso, a cinomose não deve ser descartada pela ausência de sinais sistêmicos prévios, pois estes podem não ter sido evidentes e passados despercebidos. Os sinais clínicos que podem se desenvolver incluem ataxia, paresia, alterações vestibulares e cerebelares, convulsões e déficits visuais que podem ser resultantes

de um quadro de desmielinização do sistema nervoso. Muitos casos evoluem para óbito (Fernández e Bernardini, 2010a).

Os quadros neurológicos causados pelo vírus da cinomose dependem do grau de acometimento do SNC, da cepa viral e do estado imunológico do cão, isto é, idade, vacinação e comorbidades (Fernández e Bernardini, 2010a). Algumas cepas são mais neurotrópicas e virulentas que outras (Corrêa e Corrêa, 1992).

O diagnóstico é baseado em análise de FCE, testes imunológicos e moleculares, como a imunofluorescência para detecção do vírus, a demonstração de IgG no FCE, técnicas de PCR (reação em cadeia da polimerase). Achados *post-mortem* suportam um diagnóstico definitivo (Fernández e Bernardini, 2010). O aumento de anticorpos IgG antivírus no FCE oferece evidência de envolvimento da cinomose, já que a produção pode ocorrer localmente (Greene, 2006).

A análise do FCE pode não mostrar alterações importantes em casos em que o componente inflamatório é discreto ou ausente. Nas alterações inflamatórias pode haver pleocitose mononuclear discreta (menos de 50 a 100 células/ μ L) e aumento de proteína (Fernández e Bernardini, 2010a). A ocorrência de corpúsculos de inclusão em células do FCE é patognômico, porém seu achado é raro (Jones et al., 2000).

Os achados patológicos de lesões agudas reúnem alterações em substância cinzenta e branca, com grave desmielinização e degeneração espongiiforme, relacionados à replicação viral nas células da glia. Nesta fase o componente inflamatório é reduzido, o que pode ser explicado pela imunodeficiência de animais jovens e dos previamente imunossuprimidos ou induzidos pelo vírus. Corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos e intranucleares podem ser visualizados, assim como gliose das substâncias branca e cinzenta. Já em quadros crônicos, a substância branca pode apresentar quadro inflamatório com presença de manguitos perivasculars mononucleares (Gebara et al., 2004; Fernández e Bernardini, 2010). Outra forma da doença causa a encefalite do cão velho, observada principalmente em cães com mais de seis anos imunocompetentes, mas que apresentam persistência viral no SNC. É uma forma rara, crônica, com caráter inflamatório progressivo da substância cinzenta do cérebro e tronco encefálico, com lesões caracterizadas por infiltrado perivascular disseminado com células T e plasmócitos, proliferação difusa da micróglia, astrogliose, degeneração neuronal e neuronofagia (Greene, 2006). Na encefalite do cão velho o sinal mais comum é uma diminuição visual, além de depressão mental, andar compulsivo e/ou em círculos, mioclonias, etc. (Corrêa, 1992).

2.3.2 Meningite-arterite responsiva a corticoides

A meningite-arterite responsiva a corticoides é uma síndrome neurológica caracterizada por dor cervical aguda e intensa que pode vir acompanhada de febre e manifestações de sinais de lesão em SNC. Não tem causa conhecida, mas é caracterizada por reação imunomediada dirigida principalmente contra meninges e artérias do SNC. Acomete geralmente cães com menos de dois anos de vida, de porte médio a grande, com destaque para as raças Boxer, Pastor de Berna, Beagle (Fernández e Bernardini, 2010a; Rose et al., 2014).

O principal sinal é a dor cervical aguda, que pode ser precedida por febre e mal-estar um a dois dias antes, além de ventroflexão, tendência a se mover menos, rigidez na marcha, letargia e às vezes até agressividade (devido à dor). A doença do disco intervertebral do tipo I (extrusão discal) é um diagnóstico diferencial.

Existem as formas aguda e crônica e geralmente esta ocorre por recidiva ou após um tratamento inadequado. Na forma crônica o quadro clínico também pode envolver a medula espinhal, refletindo em sinais como tetraparesia e ataxia, que são incomuns na primeira manifestação da doença (Kiš et al, 2008). Os exames complementares podem revelar várias alterações, dentre elas leucocitose, monocitose, eosinofilia, hipoalbuminemia, aumento de fosfatase alcalina e hiperfosfatemia (Rose e Harcourt-Brown, 2013). A análise do FCE na fase aguda mostra pleocitose marcante (1.000 a 2.000 células) com predomínio de neutrófilos não degenerados e na fase crônica podem predominar células mononucleares ou variação de tipos celulares, com proteinorraquia normal a aumentada (Lowrie, 2009). A histopatologia evidencia processo inflamatório e necrose das artérias meníngeas pequenas e médias associado à leptomeningite (Fernández e Bernardini, 2010a).

2.3.3 Meningoencefalite eosinofílica

A meningoencefalite eosinofílica é uma doença de causa também desconhecida em que se suspeita de envolvimento imunomediado. Acomete cães com média de cinco anos de idade e aparente maior predisposição em machos. É descrita em raças como Golden Retriever, Rottweiler, Yorkshire Terrier, Mestiço, Husky Siberiano (Henke et al., 2009). Os sinais clínicos incluem crises epilépticas, depressão de consciência, alteração de comportamento, andar em círculos, sinais vestibulares, ataxia e déficit proprioceptivo (Salvadori et al., 2007). A análise do FCE evidencia pleocitose eosinofílica (Fernández e Bernardini, 2010a). Os

achados histopatológicos incluem desmielinização, malácia, atrofia cortical, necrose neural, hemorragia, gliose e astrocitose, granulomas com áreas de necrose central rodeados por vários macrófagos e eosinófilos, manguitos perivasculares com células mononucleares e edema no parênquima (Salvadori et al., 2007; Henke et al., 2009).

2.3.4 Síndrome do tremor idiopático

A síndrome do tremor idiopático também é conhecida por nomes como síndrome do tremor responsiva a corticosteroide, síndrome do cão tremedor e síndrome do tremor do cão branco. Os primeiros relatos da doença foram em cães de pequeno porte e pelagem branca como Maltês, Poodle e West Highland White Terrier, mas já se sabe que cães de qualquer coloração podem ser acometidos. Os cães geralmente têm entre um e cinco anos de idade e menos de 15kg de peso. O principal sinal clínico é um tremor de alta frequência e baixa intensidade em cabeça, tronco e membros, além de ataxia cerebelar, postura de base ampla e tremor de intenção. Não se verifica déficits proprioceptivos nem alteração de consciência (Bagley, 1991; Hünning et al, 2010). O prognóstico é favorável quando o cão é tratado com corticosteroides em dose imunossupressora e a redução de tremores pode ocorrer em até três dias, mas podendo se estender até um mês (Chaves et al., 2015).

2.4 Meningoencefalomielites de Origem Desconhecida

As MOD são doenças inflamatórias idiopáticas do SNC também conhecidas como encefalites idiopáticas não infecciosas, encefalites livres de patógeno ou encefalites de etiologia desconhecida. Englobam as seguintes entidades: meningoencefalite granulomatosa (MEG), meningoencefalite necrosante (MEN) e leucoencefalite necrosante (LEN) (Schwab et al., 2007; Talarico e Schatzberg, 2010; Park et al., 2012). Casos atípicos como o de uma MOD reportada em cães da raça Greyhounds também podem existir (Callanan et al., 2002).

Os casos clássicos de MOD são descritos em cães de pequeno porte, de meia-idade, de raças puras e com certa predileção racial. Qualquer cão de qualquer idade pode ser acometido, mas parece haver maior predisposição para fêmeas de menos de cinco anos de idade (Kobayashi et al., 1994; Granger et al., 2010; Podell, 2011). A MEN geralmente acomete cães com menos de três anos de idade (Podell, 2011), enquanto a LEN ocorre em média de quatro anos e meio (Kuwamura et al., 2002).

Ainda é incerto se estas encefalites idiopáticas são variações de uma causa etiológica comum ou são realmente entidades patológicas distintas (Higgins e LeCouterur, 2007), mas sabe-se que a MEN e LEN possuem semelhanças etiopatogênicas com a MEG (Talarico e Schatzberg, 2010).

Nenhum agente etiológico foi até hoje associado ao desenvolvimento destas patologias (Schatzberg et al., 2005) e nunca houve sucesso no rastreamento de DNA de microrganismos como Ehrlichia, Anaplasma, Rickettsia, Bartonella e Borrelia (Barber et al., 2010). Há especulações de envolvimento viral como base da patogenia, mas também sem achados confirmatórios (Tipold, 2006; Amude et al., 2010; Park et al., 2012).

Há evidências de que sejam doenças de base imunomediada, com origem que ainda gera dúvidas (Park et al., 2012). Na MEN, por exemplo, acredita-se que haja envolvimento de autoanticorpos contra tecidos do SNC, caracterizando uma doença autoimune (Uchida et al., 1999; Matsuki et al., 2004).

Os sinais clínicos variam de acordo com a localização e distribuição das lesões. De modo geral, no início de cada uma destas doenças, pode-se observar letargia e inapetência. Com a evolução podem surgir crises convulsivas, desequilíbrio, ataxia, alteração de estado mental e estado de alerta, febre, andar em círculos, dor cervical, perda da visão.

Devido à sobreposição de sinais clínicos e patogênese destas entidades, os achados histopatológicos são necessários para o diagnóstico definitivo, sendo que a diferenciação leva em conta as áreas de acometimento no SNC e a presença de áreas de necrose ou granulomas. O prognóstico é diferente entre estas doenças (Cooper et al., 2014).

2.4.1 Meningoencefalite granulomatosa

A MEG é uma doença inflamatória idiopática do SNC de cães caracterizada por lesões granulomatosas focais ou disseminadas, com acometimento do encéfalo e também medula espinhal. Causa uma meningite não supurativa e se caracteriza por manguitos perivascularares predominantemente mononucleares. A causa exata desta doença não foi determinada, porém acredita-se principalmente que seja imunomediada, além de suspeitas de envolvimento neoplásico ou infeccioso. Apesar de nenhuma neoplasia ter sido identificada até o momento, há suspeitas de linfoma ou histiocitoma. Agentes infecciosos também nunca foram confirmados (O'Neill et al., 2005).

As principais raças envolvidas em casos de MEG são Poodle miniatura, Maltês, Dachshund, West Highland White Terrier e Chihuahua e somam em média um total de 47% dos cães acometidos. A doença acomete principalmente cães entre quatro e oito anos de idade, mas há relato até cão de seis meses de vida (Granger et al., 2010).

Baseando-se em sinais clínicos, três formas da doença foram descritas: focal, multifocal/disseminada e ocular (Braund, 1985). Assim como outras meningoencefalites, os sinais clínicos da MEG vão depender da distribuição e localização das lesões. São variados e podem incluir alteração de consciência, depressão, alterações comportamentais, hiperestesia, dor cervical, ataxia, déficits proprioceptivos e posturais, alteração de andadura, paresia, crises epiléticas, andar em círculos, andar compulsivo dismetria, déficits de nervos cranianos, cegueira, mielopatia, entre outros (O'Neill et al., 2005; Fernández e Bernardini, 2010a).

A doença generalizada tende a manifestar-se de forma aguda e se apresenta mais frequentemente com sinais cerebelares e vestibulares, podendo desencadear crises epiléticas e depressão sensorial. As lesões focais parecem acometer mais o cérebro e tronco encefálico e tendem a ter curso mais crônico, podendo inclusive mimetizar quadros neoplásicos, o que se explica pela formação de um granuloma. (Braund, 1985).

2.4.2 Meningoencefalite necrosante

Esta doença é historicamente conhecida como Encefalite do Pug, uma encefalite raça-específica que acometia cães da raça Pug, porém que tem sido descrita em outras raças (Talarico e Schatzberg, 2010), como Pequinês, Papillon, West Highlander White Terrier, Chihuahua, Shih-tzu, Coton de Tulear e Brussels Griffon (Stalis et al, 1995; Cantile et al., 2001; Higgins et al., 2008; Cooper et al., 2014). Juntamente com a LEN é conhecida encefalite necrosante (EN). No Brasil foram caracterizados casos de MEN em Pinschers e Shih-tzu (Amude et al., 2010).

Uma base autoimune foi sugerida para a patogênese da MEN baseada na presença de anticorpos GFAP (anti fibrillary acid protein) e anti-astrocíticos presentes no FCE de cães acometidos. Contudo, níveis semelhantes destes anticorpos também são encontrados em cães com MEG, tumores encefálicos e até mesmo em cães clinicamente normais. Por isso, ainda não se sabe se os autoanticorpos GFAP incitam o desenvolvimento da MEN, se representam uma fragilidade de astrócitos ou se são consequência de uma destruição tecidual prolongada secundária a qualquer processo inflamatório (Talarico e Schatzberg, 2010).

Várias tentativas de isolamento viral foram feitas, mas sem sucesso. Ainda assim, há especulações de que de alguma maneira um agente viral possa estar envolvido, como na forma de mimetismos moleculares ou na manutenção de uma autorresposta imune por cargas virais indetectáveis, da mesma maneira como casos descritos de infecções por Flavivirus (Talarico e Schatzberg, 2010).

Por conta da sobreposição de sinais clínicos, neuropatologia e até neurolocalização da MEN e da LEN, o termo encefalite necrosante é mais adequado para se referir a uma suspeita de qualquer uma destas duas doenças (Talarico e Schatzberg, 2010).

2.4.3 Leucoencefalite necrosante

Historicamente foi conhecida como Encefalite Necrosante dos Yorkshire Terrier (ENY), também conhecida como encefalite raça-específica, porém tem sido descrita em outras raças além dos Yorkshires (Talarico e Schatzberg, 2010).

A LEN típica ocorre predominantemente em cães da raça Yorkshire Terrier, Chihuahua e Buldogue Francês (Talarico e Schatzberg, 2010; Park et al., 2012; Park et al., 2013). O curso desta doença tende a ser lentamente progressivo (Talarico e Schatzberg, 2010).

As regiões mais acometidas são cérebro e tronco encefálico e a da doença progressão é mais rápida levando a alto risco de óbito (Podell, 2011). Em Pugs foi recentemente associada a alelos específicos no cromossomo do antígeno canino de classe II, o que sugere uma possível predisposição genética para o desenvolvimento da doença (Podell, 2011).

A LEN causa lesões de malácia assimétricas localizadas na substância branca do cérebro e tálamo, e, por isso, seria uma forma distinta da MEN que acomete predominantemente a substância cinzenta (Talarico e Schatzberg, 2010; Park et al., 2012).

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico clínico se baseia na associação do histórico e anamnese, exame neurológico completo, análise do FCE, achados de neuroimagem e exclusão de doenças infecciosas do SNC (Tipold, 1995; Thomas, 1998; Coates e Jeffery, 2014). Para se obter um

diagnóstico definitivo é necessário exame histopatológico (Granger et al., 2010; Poddell, 2011; Flegel et al., 2012).

A análise do FCE faz parte do diagnóstico de uma MOD, porém é um exame variável em que em alguns casos a contagem celular não está aumentada (Lotti et al., 1999; Granger et al., 2010). Valdevelde e Spano (1977) encontraram análises normais em 16% dos casos de MEG e 12,5% de EN. Em mais da metade das análises é possível determinar o tipo celular predominante na amostra. Pleocitose mononuclear é comum, sendo que na MEG os linfócitos são o tipo predominante em 42% das amostras e em outras MOD somam 71% do total de células. A proporção de monócitos e linfócitos podem ter valores semelhantes entre as EN (Granger et al., 2010).

Em casos de LEN, a análise do FCE pode mostrar aumento da concentração proteica e pleocitose mononuclear de linfócitos, monócitos, plasmócitos e macrófagos, frequentemente acompanhados de glóbulos vermelhos e moderada elevação de proteína (Lotti et al., 1999; Fernández e Bernardini, 2010).

As imagens de ressonância magnética (RM) é a modalidade diagnóstica mais útil, pois se trata de um exame não invasivo que permite a localização topográfica de lesões com diferenciação entre substância branca e cinzenta, sugere a presença ou ausência de malacia e a gravidade das lesões. Apesar da grande sensibilidade da RM nem sempre é possível sugerir com confiança qual a MOD em questão, pois as imagens podem ser muito semelhantes (Granger et al., 2010).

O exame de RM pode ser feito em todas as sequências. A sequência FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*) pode ter maior sensibilidade que as sequências ponderadas em T2 e em T1 pré e pós-contraste, detectando lesões cerebrais em cães com lesões multifocais e FCE com alterações (Cherubini et al., 2006).

Os achados mais comuns nas imagens de RM em casos de EN são lesões císticas corticais assimétricas e multifocais associadas com hipointensidade em sequência T1 e hiperintensidade em T2 (histopatologicamente seriam necroses corticais). Também é possível encontrar edema de substância cinzenta sugerido por hipersinal em imagem ponderada em T2 e perda de definição de substância branca e cinzenta. Podem ser visualizadas cavitações (Granger et al., 2010). A não captação de contraste pelas meninges não é suficiente para descartar seu acometimento (Cherubini et al., 2006).

O acompanhamento do tratamento por meio de novos exames de imagem e análise de FCE demonstra que o FCE não reflete com acurácia a progressão da doença. Por exemplo, é

possível se obter uma análise com celularidade e conteúdo inflamatório reduzidos, mas que no novo exame de imagem as lesões estejam mais graves (Zarfoss et al., 2006).

A biópsia minimamente invasiva de áreas previamente apontadas por neuroimagem foi demonstrada como uma opção para diagnóstico clínico definitivo. Segundo Flegel e colaboradores (2012), deve-se levar em conta o risco de fatalidade e a ocorrência de déficits neurológicos temporários que podem durar alguns dias após o procedimento, mas acreditam que a possibilidade de se obter um diagnóstico definitivo que permita um tratamento específico vale a pena apesar dos riscos.

Segundo Granger e colaboradores (2010), a definição das MOD deve seguir as seguintes etapas:

- Casos de MODs devem ser considerados em cães acima de seis meses com evidência de lesões multifocais no SNC (considerando o exame neurológico e/ou lesões hiperintensas ponderadas em T2 em imagem de RM).
- Deve-se ter hiper celularidade na análise do FCE com mais de 50% de células mononucleares (monócitos/linfócitos).
- Devem-se descartar doenças infecciosas.
- Cães com predomínio de neutrófilos ou eosinófilos na análise do FCE devem ser excluídos e analisados separadamente.
- Devem-se deixar de lado casos de MOD com lesão medular, pois ainda não há dados que definam um critério objetivo que evite sobreposição com outras mielopatias.
- Considerar casos de Pugs, Yorkshire terriers, Malteses, Shit-tzus e Chihuahua com imagens de RM mostrando lesões corticais císticas assimétricas multifocais e hipossinal em sequência T1 como casos de EN crônicos.
- Pugs com crises convulsivas e imagens de RM mostrando edema em substâncias branca e cinzenta por uma sequência de T2 com hipersinal e perda de limites de substância branca e cinzenta devem ser considerados como casos de EN agudos.
- Casos de neurite óptica sem outras alterações no exame neurológico e imagens de RM e análise de FCE normais devem ser desconsiderados.

2.6 Tratamento

Atualmente o tratamento imunossupressor é a base da terapia para as MOD (Talarico et al, 2010). A maioria dos clínicos utilizam corticosteroides como a prednisona e

dexametasona que inibem a resposta imune mediada por células T ou macrófagos, a produção de citocinas e diminuem a imunidade mediada por células B (Park et al., 2012). A resposta à corticoterapia é variável e pode ser apenas temporária (Talarico et al., 2010).

Para uma abordagem inicial, quando ainda não foram descartadas causas infecciosas e levando em conta a gravidade e curso dos sinais clínicos, o uso de doses anti-inflamatória de corticosteroides (0,5 a 1,0 mg/kg) é indicado (Talarico et al., 2010).

Segundo Granger et al. (2010), o tratamento de EN com fármacos imunossupressores mais corticosteroides pode aumentar consideravelmente a sobrevida ao se comparar à monoterapia com corticosteroide. Vários fármacos já foram utilizados e proporcionaram bons resultados, inclusive recuperação total por alguns anos. As mais descritas incluem a citosina arabinosídeo, azatioprina, ciclosporina, procarbazina, lomustina, micofenolato mofetil e leflunomida (Podell, 2011) (Tabela 2).

Tabela 1 - Tempos de sobrevida de cães com Meningoencefalite de Origem Desconhecida em diferentes protocolos de tratamento. Adaptado de Granger et al. (2010)

Tratamento	Número de cães do estudo	Sobrevida média	Intervalo de sobrevivência	
			Mín.	Máx.
Ciclosporina ^a	6	240	30	365
	10	930	60	1290
	7	423	6	840
Lomustina ^a	8	287	150	740
	7	335	-	-
Citarabina ^a	10	531	46	1025
	9	529	120	900
	11	384	78	603
Procarbazina ^a	21	425	8	464
Micofenolato ^a	4	118	10	240
Leflunomida ^a	3	365	-	-
Radioterapia ^a	30	14	1	1215
Corticosteroide	26	36	2	1200
	7	28	3	63
	10	357	-	-

^a Associação com corticosteroide

O tempo de sobrevivência médio de animais tratados com corticosteroide associado a uma droga imunossupressora variou de 240 a 590 dias em um estudo retrospectivo. Quando os animais foram tratados apenas com corticosteroide, a sobrevivência média foi inferior (Granger et al., 2010).

Após descartar doenças infecciosas, os corticosteroides podem aumentados a doses imunossupressoras (2-4mg/kg, VO, BID) durante 3 a 4 semanas, com posterior redução gradativa de dosagem conforme os sinais clínicos estabilizem. O objetivo é fazer a redução até se atingir a menor dosagem em dias alternados (a cada 48 horas). A tabela 2 mostra um protocolo do uso de corticoide em associação com outros fármacos (Coates e Jeffery, 2014).

A citosina arabinosídeo é um agente quimioterápico utilizado para tratamentos de diversas neoplasias e nos últimos anos tem sido utilizada como adjuvante imunossupressor para tratamento das MOD (Talarico et al., 2010). Zarfoss e colaboradores (2006) demonstraram bons resultados em protocolos que utilizaram associação de corticosteroide e citosina arabinosídeo, proporcionando remissões clínicas substanciais. Recomenda-se a dosagem de 200mg/m² durante 48 horas para tratamento inicial de casos graves e progressivos. Pode-se utilizar 50mg/m², por via subcutânea (SC), a cada 12 horas, por dois dias consecutivos. O ciclo deste tratamento é repetido a cada três a quatro semanas por mais três ciclos, com espaçamento de mais uma semana a cada novo ciclo por três ciclos até estar realizando cada ciclo a cada seis semanas (De Stefani et al., 2007).

A citosina arabinosídeo também pode ser utilizada por via intravenosa em infusão contínua (IC). Estudo recente demonstrou que a administração da primeira administração em IC obtém maior tempo de sobrevivência e que a melhora dos achados de RM e do FCE é estatisticamente maior do que o protocolo por via SC, sem efeitos colaterais importantes. Lowrie e colaboradores utilizaram a primeira administração da citosina em infusão contínua, com 100mg/m² em 24 horas, e as demais aplicações por via SC como protocolo anteriormente descrito (50mg/m² a cada 12 horas por 2 dias consecutivos) (Lowrie et al., 2016).

A monoterapia com citosina arabinosídeo pode não ser suficiente para remissão de sinais clínicos, principalmente para tratamento de casos agudos ou fulminantes. Cabe ressaltar que sua introdução precoce não tem correlação com maiores tempos de sobrevivência. Por isso, recomenda-se sua utilização apenas após já ter iniciado o corticosteroide (Zarfoss et al., 2006).

Tanto a dose terapêutica da citosina quanto os efeitos colaterais são dose dependentes. Em humanos são descritos mielossupressão e lesões no epitélio gastrointestinal, porém em um

estudo com cães estes achados não foram observados. O que se pode observar são alterações tegumentares (alopecia, dermatite e outras alterações sutis) e paresia de membros pélvicos temporária e intermitente. Pode se observar também trombocitopenia. O tempo de sobrevivência é alto, podendo alcançar média de 531 dias, com variação de 46 a 1025 dias (Zarfoss et al., 2006).

Em alguns casos foram feitas tentativas de aumentar o intervalo de aplicação da citosina, em que se demonstrou que esta droga promove um efeito de longa remissão, mas não a cura da doença. Para evitar recidivas, recomenda-se não prolongar por mais que dois meses o tempo entre cada sessão do tratamento. Caso os sinais clínicos retornem, os pacientes podem se mostrar mais refratários ao tratamento. Nestes casos, os pacientes poderão precisar da adição de uma terceira droga, como procarbazina ou luflunomida (Zarfoss et al., 2006).

A azatioprina é outro agente imunossupressor que pode ser utilizado. Seu mecanismo de ação se baseia na alteração do metabolismo das purinas ao inibir a síntese de DNA e a mitose, degradação de cromossomos, interferência na proliferação de linfócitos e diminuição da síntese de anticorpos dependentes de células T. A dosagem recomendada é de 2mg/kg via oral a cada 24 horas durante duas semanas, com redução para a cada 48 horas por uso contínuo. Faz-se a associação com prednisona em esquema de redução gradual (Coates e Jeffery, 2014).

A ciclosporina também pode ser usada, principalmente em condições de alteração da barreira hematoencefálica (BHE) em que esta droga ultrapassa com mais facilidade. Pode ser uma alternativa segura e eficaz, tanto como monoterapia quanto em associação com prednisona e/ou cetoconazol. O cetoconazol é associado à ciclosporina para diminuir seu clearance em casos em que se faz uso de fenobarbital, já que esta droga induz a enzimas do citocromo P450. Em um estudo de Adamo e colaboradores (2007) foram comparados protocolos de ciclosporina, prednisona e cetoconazol, e a sobrevivência média foi significativa - 930 dias com variação de 60 a 1290 dias. Os efeitos colaterais observados foram mínimos e incluíram descamação excessiva, hiperplasia gengival e hipertricose. A dose usada foi de 6mg/kg a cada 12 horas.

A lomustina é um potente agente antineoplásico com propriedades imunossupressoras importantes, que tem passagem rápida pela BHE. Tem efeitos colaterais como mielossupressão (leucopenia seguida de trombocitopenia), vômitos e diarreia, além de hepatotoxicidade em doses mais altas (Kristal et al., 2004). Estudos que usaram lomustina ou citosina arabinosídeo observaram sobrevivência de mais de 700 dias (Granger et al., 2010). A

prednisona é iniciada com doses de 1-2mg/kg a cada 12 horas e em sete dias acrescenta a lomustina com dose média de 59mg/m² (variação de 44-88mg/m²) por via oral, repetindo a cada seis semanas. Tem como vantagens o custo reduzido, a administração via oral, intervalo prolongado entre sessões e poucos efeitos colaterais (Flegel et al., 2008).

A procarbazina é um agente alquilante antineoplásico também testado. A dosagem varia de 25-50mg/m² por dia (Cuddon e Coates, 2002). Entre os efeitos colaterais há mielossupressão, náusea e vômito, disfunção hepática, neurotoxicidade e gastroenterite hemorrágica. Seu uso como adjuvante da corticoterapia foi estudado em casos de MEG, em que a sobrevida média foi de 14 meses [até 420 dias]. Em alguns casos até foi possível a redução da dose de prednisona ao longo do tratamento. Deve-se monitorar os pacientes, avaliar efeitos colaterais e realizar hemogramas seriados (Coates et al., 2007).

O micofenolato mofetil é uma droga imunomoduladora linfócito-específica que diminui o recrutamento de células inflamatórias. Uma dose recomendada é de 20mg/kg a cada 12 horas, via oral, com diminuição para 10mg/kg após um mês de tratamento. Efeitos colaterais incluem diarreia hemorrágica que pode melhorar após diminuição da dose ou retirada do medicamento. Não é comum mielossupressão nem hepatotoxicidade (Feliu-Pascoal et al., 2008).

A leflunomida é uma droga imunomoduladora com eficácia em modelos experimentais de doenças autoimunes, de boa eficácia e poucos efeitos colaterais. Seu uso é capaz de reduzir as doses utilizadas de corticosteroides e resultados satisfatórios são visto após quatro a 11 meses de tratamento. A dose varia de 1,5 a 4mg mg/kg, via oral, uma vez ao dia, com ajustes necessários conforme a concentração sanguínea (Gregory et al., 1998).

A radioterapia associada à terapia com corticosteroide pode elevar o tempo médio de sobrevida. Foi relatado sobrevida máxima de 1.215 dias e sobrevida média estatisticamente maior de 404 dias ao se comparar com a monoterapia de corticosteroide (média de 41 dias) para cães com MEG (Granger et al., 2010).

A escolha de um protocolo imunossupressor depende da decisão do clínico, do estado clínico do animal e da possibilidade financeira do proprietário (Coates e Jeffery, 2014).

Tabela 2 - Sumário de protocolos terapêuticos para meningoencefalites de origem desconhecida. Adaptado de Coates e Jeffery (2014).

Droga^a	Dosagem
Azatioprina	Início com 2mg/kg, VO, SID, 2 semanas; depois 2mg/kg a cada 48 horas indefinidamente.
Ciclosporina	Início com 3-15mg/kg, VO, BID; ou 5-12mg/kg, VO, SID em combinação com cetoconazol 8mg/kg, VO, SID. Objetivo é atingir níveis terapêuticos entre 200 e 400ng/ml
Citosina arabinosídeo	Opção por via SC: 50 mg/m ² , BID por 2 dias, depois repete a cada 3 semanas por 4 ciclos; a cada 4 ciclos espaça por uma semana o seguinte, até um máximo de 6-8 semanas. Protocolo de infusão contínua: 200mg/m ² , IV, durante 48 horas; segue o padrão de dias do protocolo SC
Leflunomida	1,5-4,0mg/kg, VO, SID com ajuste de dose para níveis sanguíneos entre 20 e 40µg/ml
Lomustina	60 mg/m ² , VO, a cada 6 semanas
Micofenolato	Início com 10-20mg/kg, VO, BID, após um mês reduzir para 5-10mg/kg, BID
Prednisona	1-2mg/kg, VO, BID, durante 3-4 semanas; 0,5-1,0mg/kg, BID, durante 6 semanas, depois 0,25-0,5mg/kg, BID durante 3 semanas, depois 0,25-0,5mg/kg, SID durante 3 semanas, depois 0,25-0,5mg/kg, a cada 48 horas indefinidamente
Procarbazina	25-50mg/m ² , VO, SID

^a As drogas imunossupressoras são utilizadas em associação com a prednisona

2.7 Aspectos anatomohistopatológicos

Apesar de haver algumas diferenças entre as MOD, a proporção de células inflamatórias analisadas por métodos histopatológicos de rotina é similar (Park et al., 2010).

As lesões macroscópicas na MEG podem ser discretas, exceto pela formação visível de granulomas (Suzuki et al., 2003) na substância branca do cérebro, cerebelo, tronco encefálico e medula espinhal (Park et al., 2010).

Microscopicamente podem assumir característica granulomatosa angiocêntrica ou nodular, compostas por macrófagos, células epitelioides, linfócitos, plasmócitos e neutrófilos.

Os macrófagos das lesões de MEG podem se transformar em células epitelioides e exibir infiltração mais massiva, o que inclusive pode sugerir a patogênese distinta dessa MOD com as outras (Suzuki et al., 2003). Estes macrófagos são a principal composição dos granulomas (Park et al., 2010).

As lesões da MEG podem se concentrar especialmente nas regiões subcorticais, como mesencéfalo e tálamo. Os infiltrados perivasculares (manguitos perivasculares) assim como o infiltrado leptomenigeano, astrogliose e microgliose tendem a ser multifocais e assimétricos. Os manguitos são compostos por linfócitos, plasmócitos, macrófagos, neutrófilos e células endoteliais hipertróficas. Os infiltrados leptomenigeanos concentram-se no cerebelo, tronco encefálico e medula espinhal, mas raros no cérebro. Astrogliose e microgliose são encontrados principalmente nas lesões inflamatórias graves e ativas. Áreas de malacia já foram observadas em poucos casos, mas não tão graves como nas EN (Park et al., 2010).

A localização das lesões das EN se dá principalmente no prosencéfalo (Granger et al., 2010). A distribuição das lesões na MEN e LEN pode apresentar, além da diferença entre si, um padrão característico para cada raça (Park et al., 2010). Uma infiltração eosinofílica predominante é uma variante das EN que também pode causar malácia grave em substância cinzenta (Podell, 2011).

Dentre as lesões macroscópicas da MEN é possível observar dilatação de ventrículos laterais, áreas de malacia e cavitação no cérebro. Achados microscópicos comuns incluem meningite, manguito perivascular mononuclear e reação inflamatória (astrocitose, astrogliose e microgliose). O processo inflamatório contém infiltrado de linfócitos, plasmócitos e linhagens de monócitos e histiócitos (Suzuki et al., 2003). As lesões se dão em córtex cerebral, hipocampo e tálamo principalmente. Podem ser divididas em fase aguda, subaguda e crônica. Na fase aguda as lesões são compostas principalmente por discreto infiltrado inflamatório celular. Na fase subaguda é observada intensa reação inflamatória e moderada malácia. Na fase crônica as lesões de malacia são predominantes. Áreas de infiltrado leptomeningeal e manguitos perivasculares são mais comuns na fase subaguda, mas também são encontrados em lesões de fase crônica acompanhados de extensa necrose (Park et al., 2010). Com o curso clínico da doença mais longo, as lesões de necrose se tornam mais aparentes que as alterações inflamatórias. Granulomas não se desenvolvem (Suzuki et al., 2003).

A LEN causa lesões de malacia principalmente na substância branca do cérebro, tálamo e regiões subcorticais, mas também pode envolver hipocampo, mesencéfalo, cerebelo

e medula espinhal. As lesões inflamatórias também podem ser encontradas em regiões semelhantes às da MEN. Na histopatologia observam-se áreas com necrose extensiva, com discreta infiltração de macrófagos cheios de mielina na substância branca cerebral e tálamo. Nas meninges e regiões perivasculares do córtex cerebral e substância branca, é possível observar moderado a acentuado infiltrado de células mononucleares (linfócitos e macrófagos). Lesões subleptomeningeais e astrogliose são brandas a moderadas. Pode haver infiltração de células inflamatórias no epêndima e plexo coroide. Nas regiões periféricas de malácia são encontradas alterações vasculares e bainhas de mielina fragmentadas ou tumefeitas (Park et al., 2012). O grau de necrose parece ser diretamente proporcional à duração e gravidade da doença (Summers et al., 1995).

Há uma hipótese de que os variáveis graus de necrose e distribuição no encéfalo destas doenças podem estar relacionados a pequenas diferenças genótípicas de raças e até mesmo dentro de cada raça, participando da modulação da resposta imune do animal (Talarico e Schatzberg, 2010; Higgins et al., 2012).

2.8 Prognóstico

A localização e distribuição das lesões ajudam a definir o prognóstico. Lesões multifocais geralmente têm um desfecho desfavorável, com evolução para óbito variando de poucos dias a semanas. Já lesões focais estão ligadas a maior tempo de sobrevivência. O prognóstico para uma MOD é desfavorável se não for instituída terapia imunossupressiva agressiva (Talarico et al., 2010). O tratamento imunossupressor precoce é fundamental (Podell, 2011) e uma boa resposta inicial sugere melhor prognóstico (Zarfoss et al., 2006). Crises epilépticas foram associadas a tempo de sobrevivência reduzido (Coates et al., 2007).

Apesar de a doença ser grave, muitas vezes fatal e de tratamento controverso, é possível promover um desfecho favorável para seu curso. A melhora do prognóstico é possível ao se reconhecer precocemente os sinais clínicos da doença e direcionar o diagnóstico (Podell, 2011).

3. RELATO DE CASO

Um cão, macho, castrado, da raça Shi-tzu, com quatro anos de idade, pesando 4,3kg, foi atendido pela equipe de neurologia veterinária do Hospital Veterinário da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (HV-UFMG) com relatos de crise de dor e quadro progressivo de paraparesia, que evoluiu para crises epiléticas, andar em círculos e redução do nível de consciência. Não apresentava demais sinais clínicos e apresentava leucocitose com linfócitos no limite superior do intervalo de normalidade em exame anterior.

Estava sendo medicado com fenobarbital a cada 12 horas.

Ao exame clínico geral apresentava-se em estação, estado nutricional regular, frequência cardíaca de 120bpm, frequência respiratória de 20mpm e temperatura retal de 38,0°C.

Ao exame neurológico, o animal apresentou andar compulsivo com tendência para andar em círculos para o lado direito, redução do nível de consciência, déficit proprioceptivo em membros pélvicos e intensa sensibilidade à palpação de região cervical.

As alterações observadas foram compatíveis com lesão multifocal do sistema nervoso central. As suspeitas iniciais foram meningoencefalite infecciosa/inflamatória ou neoplasia.

Foi prescrito medicação para controle de dor com gabapentina 10mg/kg, BID; fenobarbital 3mg/kg, BID e suplemento nutricional/vitamínico (Geripet, ½ comprimido, SID).

Após sete dias, houve relato que animal estava mais ativo e menos alheio ao ambiente. Não foram notadas novas alterações ao exame neurológico, em relação ao exame anterior.

Foram realizados os seguintes exames:

- Avaliação de fluido cerebrospinal com análise citológica e bioquímica, exame bacteriológico e teste rápido para cinomose com antígeno;
- Hemograma;
- Perfil bioquímico sanguíneo;
- Sorologias para *Neospora caninum* e *Toxoplasma gondii*.

Teste rápido para cinomose indicou resultado negativo. A análise do FCE indicou presença de hemácias, pleocitose discreta de 20 células sem um tipo celular predominante (suspeita de contaminação da amostra por sangue) e 25,3g de proteínas. Não houve crescimento no exame bacteriológico.

O hemograma não indicou alterações dignas de nota. A enzima fosfatase alcalina estava aumentada (488,36U/L). As sorologias para protozoários foram não reagentes.

Com a suspeita de meningoencefalite inflamatória ou infecciosa se mantendo, foi instituído tratamento com prednisona 2mg/kg, BID, por três dias; 1mg/kg, BID, por 3 dias e 1mg/kg, SID por mais três dias.; além de sulfametoxazol 30mg/kg a cada 12 horas durante 14 dias, pensando-se em etiologia infecciosa.

No segundo retorno, mais de dois meses após a primeira consulta, a tutora relatou que havia iniciado tratamento há pouco mais de uma semana e ainda estava fazendo uso das medicações. Houve melhora do nível de consciência do animal em casa e redução de frequência de crises epiléticas. Ao exame neurológico constataram-se andar em círculos para a direita, déficit proprioceptivo em membros pélvico e torácico esquerdo, déficit de saltitamento em membro pélvico esquerdo, resposta à ameaça reduzida bilateralmente e sensibilidade moderada à palpação de coluna em regiões cervical e toracolombar e plexo braquial. Foi reiniciado uso de prednisona em esquema de redução de dose e mantido fenobarbital.

Aproximadamente dois meses depois (4 meses após a primeira consulta) animal retornou para acompanhamento. Foi referido melhora com a dose mais alta de prednisona, e agitação do animal com redução da dose. Foi reiniciado corticoterapia com 2mg/kg de prednisona, BID, por uso contínuo.

Após cinco meses, animal apresentou piora considerável do quadro neurológico, com agravamento principalmente da depressão de estado mental. Foi então associada uma terapia coadjuvante. Iniciou-se o tratamento com Azatioprina 2,5mg/kg, SID, 14 dias e após a cada 48 horas até novas recomendações.

Devido distúrbio gastrointestinal como possível efeito da corticoterapia, foi instituído omeprazol como protetor gástrico.

Aproximadamente oito meses após a primeira consulta, animal retornou com piora do quadro neurológico. Apresentava paraparesia não ambulatorial, com manutenção de depressão do estado mental. Foi iniciada azatioprina sem observação de melhora. O animal foi então submetido à eutanásia.

Durante a necropsia não foram encontrados achados macroscópicos importantes em sistema nervoso, mas havia alterações como esplenomegalia, petéquias, mucosas moderadamente ictéricas e moderada congestão renal. Das amostras obtidas para exame histopatológico, notou-se presença de infiltrado perivascular linfoplasmocitário (manguitos

perivasculares) com gliose multifocal. As lesões se concentraram principalmente em região de substância branca do cérebro e região talâmica. Definiu-se como diagnóstico histopatológico uma meningoencefalite linfoplasmocitária multifocal moderada.

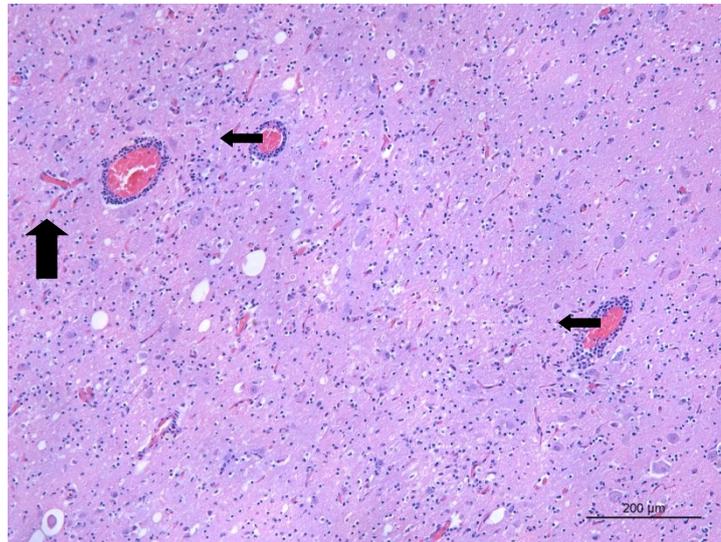


Figura 2 – Fotomicrografia de corte histológico de tálamo demonstrando a presença de manguitos perivasculares (setas). Coloração: hematoxilina eosina. Aumento de 100x.

4. DISCUSSÃO

Um cão de pequeno porte, raça Shih tzu e quatro anos de idade corrobora com a maioria dos casos já descritos de MOD (Kobayashi et al., 1994; Granger et al., 2010; Podell, 2011). Num relato de Tipold e colaboradores (1993) foi citado um caso de um Shih tzu que desenvolveu sinais semelhantes à MEN dos Pugs e apesar das lesões patológicas não terem a mesma distribuição, elas foram similares entre as raças. Amude e colaboradores (2010) também descreveram casos em cães da raça Shih tzu.

As lesões multifocais, que se explicam pelos achados de crises epiléticas, letargia, redução gradual da consciência, paresia progressiva de membros pélvicos e andar em círculos, são descritos em Pugs, Yorkshires e outras raças com acometimento por alguma EN (Granger et al., 2010). Este padrão de distribuição de lesão leva a suspeitar-se de quadros causados por doenças infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas (Thomas, 1998; O'Neill et al., 2005; Coates

e Jeffery, 2014). Pelo histórico relatado e acompanhamento do caso, a doença teve um curso progressivo. Com base nestes achados foi levantada a suspeita de meningoencefalite, além de outros diferenciais.

Quadros de meningoencefalites podem ter causas variadas, dentre elas as infecciosas, inflamatórias não infecciosas, degenerativas e neoplásicas. Pensando-se nas infecciosas, um cão pode ser acometido por bactérias, fungos, protozoários, vírus, etc (Fernández e Bernardini, 2010b).

Os exames de sangue não identificaram nenhuma alteração digna de nota, assim foi possível descartar a maioria das alterações metabólicas, infecções sistêmicas e hemoparasitose. A toxoplasmose e neosporose, potenciais causas de meningoencefalite em cães, foram descartadas pelas sorologias negativas, assim como a observação de o tratamento imunossupressor não levar à piora do quadro. Pelo teste de cinomose a doença foi descartada.

A análise citológica e física do FCE não possibilitou associar a alguma meningoencefalite específica. Não foram encontrados microrganismos na amostra como bactérias ou *Cryptococcus* e na cultura não houve crescimento bacteriano.

Reunindo informações de exame neurológico, análise de FCE e outros exames complementares, o presente caso clínico não teve sinais compatíveis com outras doenças inflamatórias não infecciosas. Descartaram-se a meningite-arterite responsiva a esteroides, meningoencefalite eosinofílica, meningoencefalite dos Greyhounds e síndrome do tremor idiopático (Callanan et al., 2002; Fernández e Bernardini, 2010a).

Desde o início do tratamento instituído com corticosteroides, foi observada a melhora do paciente, principalmente com a administração de doses imunossupressoras. Contudo a eficiência deixa de ser satisfatória com o passar do tempo. Essas informações corroboram com Talarico e colaboradores (2010) e Park e colaboradores (2012). A imunossupressão adicional pela azatioprina é indicada para aumentar a eficácia do tratamento, aumentar a sobrevida e diminuir efeitos colaterais de uma droga única (Granger et al., 2010; Talarico et al., 2010). Durante todo o tratamento não houve efeitos colaterais importantes, apenas sobrecarga gastrointestinal no curso da corticoterapia.

A eutanásia foi uma opção quando se constatou que a resposta terapêutica não estava trazendo resultados esperados e o animal estava em sofrimento.

Foi constatado durante o acompanhamento do animal que os tratamentos e recomendações preconizados não foram realizados conforme orientações. Este fator com certeza contribuiu para a deterioração do quadro e avanço dos sinais clínicos.

Pelo exame histopatológico não foi possível confirmar um diagnóstico preciso de MEG, MEN ou LEN, mas que se trata de uma meningoencefalite linfoplasmocitária multifocal de causa não infecciosa.

De acordo com Park e colaboradores (2010), as lesões histopatológicas da MEN podem ser agrupadas em três fases da doença: aguda, subaguda e crônica. Na fase aguda as lesões envolvem principalmente um discreto infiltrado inflamatório. Na subaguda ocorre intensa reação inflamatória e pode haver malácia. Na crônica as lesões são mais graves, o que não foi compatível com este caso. A partir desta informação e levando em conta que um tratamento imunossupressor foi realizado, a MEN seria um provável diagnóstico.

Pensando-se em MEG como um diferencial, não foram encontrados macrófagos epitelioides nem granulomas, que são achados clássicos desta doença (Susuki et al., 2003; Park et al., 2010).

Por outro lado, os achados patológicos da LEN se caracterizam por lesões de malácia localizadas principalmente em substância branca do cérebro e tálamo (Park et al, 2012). O caso em questão possuía lesões localizadas predominantemente nestes locais.

O cão foi tratado desde o início do surgimento dos sinais clínicos, e, por isso, foi levantada a hipótese de que o tratamento poderia tornar as lesões *post-mortem* mais brandas ou reduzi-las. Lowrie e colaboradores (2016) concluíram que a utilização de um protocolo terapêutico foi capaz de reduzir as alterações visibilizadas nas imagens de RM e as anormalidades no FCE. Contudo há relato anterior de que as reações inflamatórias na microscopia não foram distorcidas pelo tratamento (Park et al., 2012).

Com base nos achados anatomohistopatológicos não foi possível dar um diagnóstico definitivo para o caso em questão e nenhum dos diagnósticos presuntivos foram confirmados. Contudo, reunindo os aspectos clínicos e a literatura disponível, as suspeitas de LEN e MEG são compatíveis para o caso em questão.

5. CONSIDERAÇÕES GERAIS

As meningoencefalites de origem desconhecida são entidades inflamatórias não infecciosas que acometem o sistema nervoso central de cães e são bem definidas na literatura e de relevada importância. Se não for diagnosticada precocemente, sua evolução é progressiva e pode avançar mais rapidamente e o paciente evoluir a óbito.

Não há uma etiologia bem definida para qualquer uma destas patologias, mas acredita-se fortemente em um envolvimento de base autoimune. Novas pesquisas têm sido feitas pensando-se em causas virais ou até mesmo neoplásicas como gatilhos ou fatores perpetuantes da doença.

Apesar do avanço da medicina veterinária e do desenvolvimento de exames complementares e técnicas de imagem avançadas, o diagnóstico clínico de uma meningoencefalite de origem desconhecida ainda é muito difícil senão impossível de realizar. O diagnóstico definitivo só é obtido com base em exame histopatológico do encéfalo, quase sempre obtido post-mortem apenas. Ainda assim, há casos como o deste relato que nem mesmo a histopatologia é capaz de fornecer um diagnóstico preciso.

O conhecimento técnico e científico do médico veterinário é de extrema importância para a abordagem de um animal com quadro suspeito, pois só assim terá condutas adequadas ou poderá encaminhar um animal com a suspeita diagnóstica para um especialista. O tratamento precoce adequado vai definir a sobrevivência, retardar a progressão dos sinais clínicos e melhorar a qualidade de vida do animal. O prognóstico é desfavorável na maioria dos casos.

REFERÊNCIAS

- ADAMO, P. F.; RYLANDER, H.; ADAMS, W. M. Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. *J Small Anim Pract*, v.48, p.486–496, 2007.
- AMUDE, A. M.; ALFIERI, A. F.; ALFIERI, A. A. The role of viruses in encephalites of unknown origin in dogs. Currently Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology. 2010. Disponível em <http://www.formatex.info/microbiology2/714-722.pdf>. Acesso em 23 fev 2017
- BAGLEY R.S. Tremor syndromes in dogs: diagnosis and treatment. *J Small Anim Med*, v.33, p.485-589, 1991.
- BARBER, R. M. et al. Broadly reactive polymerase chain reaction for pathogen detection in canine granulomatous meningoencephalomyelitis and necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Intern Med*, v.26, p.962-968, 2012.
- BARBER, R. M.; LI, Q.; DINIZ, P. P. V. P. et al. Evaluation of brain tissue or cerebrospinal fluid with broadly reactive polymerase chain reaction for Ehrlichia, Anaplasma, spotted fever group Rickettsia, Bartonella, and Borrelia species in canine neurological diseases (109 cases). *J Vet Intern Med*, v.24, p.372-378, 2010.
- BRAUND, K. G. Granulomatous meningoencephalomyelitis. *J Americ Vet Med Assoc*, v.86, p.138-141, 1985.
- BRAUND, K. G. Neurological syndromes. International Veterinary Information Service (IVIS). New York, 2003. Disponível em: <http://www.ivis.org/advances/Vite/braund1/chapter.asp>. Acesso em 05 nov 2016.
- CALLANAN, J. J.; MOONEY, C. T.; MULCAHY, G. et al. A novel nonsuppurative meningoencephalitis in young greyhounds in Ireland. *Vet Pathol*, v.39, p.56–65, 2002.
- CANTILE, C.; CHIANINI, F.; ARISPICI, M. et al. Necrotizing meningoencephalitis associated with cortical hippocampal hamartia in a Pekingese dog. *Vet Patho*, v.38, p.119–122, 2001.
- CHAVES, R. O.; BECKMANN, D. V.; FERANTI, J. P. S. et al. Síndrome do tremor responsivo ao corticosteroide em cães. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.43, p.90.
- CHERUBINI, G. B.; PLATT, S. R.; ANDERSON, T. J. et al. Characteristics of magnetic resonance images of granulomatous meningoencephalomyelitis in 11 dogs. *Vet Rec*, v.159, 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, p.100–106, 2007.

COATES, J. R.; JEFFERY, N. D. Perspectives on meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Vet Clin Small Anim*, v.44 , p.1157-1185, 2014.

CORRÊA, C. N. M. Cinomose. In CORRÊA, W. M.; CORRÊA, C. N. M. *Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos*. Rio de Janeiro: Medsi, 1992, p.655-670.

CUDDON, P.; COATES, J. New Treatments for Granulomatous Meningoencephalitis. *America Conference Vet Interl Med*, Dallas, 2002.

CUDDON, P. A.; COATES, J. R.; MURRAY, M. New treatments for granulomatous meningoencephalomyelitis. In: 20^o ACVIM, 2002. Dallas. Anais... Amer Col Vet Inter Med, 2002, p.319–321.

DE STEFANI, A.; DE RISIO, L.; MATIASEK, K. Intravenous cytosine arabinoside in the emergency treatment of 9 dogs with central nervous system inflammatory disease of unknown aetiology. In: 20th ANNUAL SYMPOSIUM OF THE EUROPEAN COLLEGE OF VETERINARY NEUROLOGY, 2008, Bern. Anais... 2007, p.508.

FELIU-PASCUAL, A. L.; MATIASEK, K.; DE STEFANI, A. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil for the treatment of presumptive granulomatous meningoencephalomyelitis: preliminary results. 20th ANNUAL SYMPOSIUM OF THE EUROPEAN COLLEGE OF VETERINARY NEUROLOGY, 2008, Bern. Anais... 2007, p.509.

FERNÁNDEZ, V. L.; BERNARDINI, M. Enfermidades inflamatórias. In: _____. *Neurologia em cães e gatos*. Tradução. 1. ed. São Paulo: MedVet , 2010a. Cap.8.

FERNÁNDEZ, V. L.; BERNARDINI, M. Diagnóstico diferencial. In: _____. *Neurologia em cães e gatos*. Tradução. 1. ed. São Paulo: MedVet , 2010b. Cap.6.

FLEGEL, T.; BÖTTCHER, I.; MATIASEK, K. et al. (2008). Treatment of immune mediated non-infectious encephalitis: alternative lomustine. In: 20th CONGRESS OF THE EUROPEAN COLLEGE OF VETERINARY NEUROLOGY, 2008. Anais... *J Vet Intern Med*, v. 22, 2008, p.508.

FLEGEL, T.; OEVERMANN, A.; OECHTERING, G. et al. Diagnostic Yield and Adverse Effects of MRI-Guided Free-Hand Brain Biopsies through a Mini-Burr Hole in Dogs with Encephalitis. *J Vet Intern Med*, v.26, p.969-976, 2012.

GEBARA, C. M. S. et al. Lesões histológicas no sistema nervoso central de cães com encefalite e diagnóstico molecular da infecção pelo vírus da cinomose canina. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.56, n.2, p.168-174, 2004.

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

GREENE, C. E.; APPEL, M. J. Canine distemper. In: Greene, C. E. (Ed). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia: Elsevier, 2006, p.25-41.

- GREGORY, C. R., STEWART, A., STURGES, B. et al. Leflunomide effectively treats naturally occurring immune-mediated and inflammatory diseases of dogs that are unresponsive to conventional therapy. *Transplantation Proceedings*, v.30, p.4143–4148, 1998.
- HENKE, D; VANDEVELDE, M.; GORGAS, D. et al. Eosinophilic granulomatous meningoencephalitis in 2 young Belgian terrier shepherd dogs. *J Vet Intern Med*, v.23, p.206-210, 2009.
- HIGGINS, R. J.; DICKINSON, P. J.; KUBE, S. A. et al. Necrotizing meningoencephalitis in five Chihuahua dogs. *Vet Pathol*, v. 45, n.3, p.336-346, 2008.
- HIGGINS, R. J.; LECOURTEUR, R. A. GME, NME and breed specific encephalitis and allied disorders: Variations of the same theme or different diseases? A clinical and pathological perspective. In: 20th ANNUAL SYMPOSIUM OF THE EUROPEAN COLLEGE OF VETERINARY NEUROLOGY, 2007, Bern. Anais... 2007, p. 35-37.
- HÜNNING; P. S.; RIGON, G. M.; AGUIAR, J. et al. Síndrome do cão tremedor. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.38, n.2, p.209-212, 2010.
- JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. *Patologia Veterinária*. São Paulo: Manole, 2000, p.1415.
- KIŠ, I.; FORŠEK, J.; MATIJATKO, V. et al. Steroid-responsive meningitis-arteritis in a dog—a case report. *Veterinarski Arhiv*, v.78, n.6, p.529-538, 2008.
- KOBAYASHI, Y.; OCHIAI, K.; UMEMURA, T. et al. Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs in Japan. *J Comp Path*, v.110, p. 129-136, 1994.
- KRISTAL, O.; RASSNICK, K. M.; GLIATTO, J. M. et al. Hepatotoxicity associated with CCNU (Lomustine) chemotherapy in dogs. *J Vet Intern Med*, v.18, n.1, p.75-80, 2004.
- KUWAMURA, M.; ADACHI, T.; YAMATE, J. et al. Necrotising encephalitis in the Yorkshire terrier: a case report and literature review. *J Small Anim Pract*, v.43, n.10, p.459-63, 2002.
- LOWRIE, M.; THOMSON, S.; SMITH, P. et al. Effect of a constant rate infusion of cytosine arabinoside on mortality in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *The Veterinary Journal*, v.213, p.1-5, 2016.
- LOWRIE, M. et al. Steroid responsive meningitis-arteritis: A prospective study of potential disease markers, prednisolone treatment, and long-term outcome in 20 dogs (2006-2008). *J Vet Int Med*, v.23, p.862-870, 2009.
- O'NEILL, E. J; MERRETT, D.; JONES, B. Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs: A review. *Irish Vet Jour*, v.58, n.2, p.86-92, 2005.

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

PARK, E. S.; UCHIDA, K.; NAKAYAMA, H. Th1-, Th2-, and Th17-related cytokine and chemokine receptor mRNA and protein expression in the brain tissues, T cells, and macrophages of dogs with necrotizing and granulomatous meningoencephalitis. *Vet Pathol*, v.50, p.1127–1134, 2013.

PODELL, M. The Name has Changed, But the Face Remains the Same: Meningoencephalitis of Undetermined Etiology (MUE) in Dogs. *Advances in small animal medicine and surgery*, v.24, n.3, 2011.

ROSE, J. H.; KWIATKOWSKA, M.; HENDERSON, E. R. et al. The impact of demographic, social, and environmental factors on the development of steroid-responsive meningitis-arteritis (SRMA) in the United Kingdom. *J Vet Intern Med*, v.28, n.4, p.1199-1202, 2014.

ROSE, J. H.; HARCOURT-BROWN, T. R. Screening diagnostics to identify triggers in 21 cases of steroid responsive meningitis-arteritis. *J Small Anim Pract*, v.54, p.575-578, 2013.

SALVADORI, C. et al. Magnetic resonance imaging and pathological findings in a case of canine idiopathic eosinophilic meningoencephalitis. *J Small Anim Pract*, v.48, p.466-469, 2007.

SCHWAB, S.; HERDEN, C.; SEELIGER, F. et al. Non-suppurative meningoencephalitis of unknown origin in cats and dogs: an immunohistochemical study. *Journal of Comparative Pathology*. 2007;136:96-110.

SCHATZBERG, S. J. Idiopathic Granulomatous and Necrotizing Inflammatory Disorders of the Canine Central Nervous System. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v.40, p.101-120, 2010.

SCHATZBERG, S. J.; HALEY, N. J.; BARR, S. C et al. Polymerase chain reaction screening for DNA viruses in paraffin-embedded brains from dogs with necrotizing meningoencephalitis, necrotizing leukoencephalitis, and granulomatous meningoencephalitis. *J Vet Intern Med*, v.19, p.553–9, 2005.

STALIS, I. H.; CHADWICK, B.; DAYRELL-HART, B. et al. Necrotizing Meningoencephalitis of Maltese Dogs. *Vet Pathol*, v.32, p.230-235, 1995.

SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F.; DE LAHUNTA, A. Inflammatory diseases of the central nervous system. In: *Veterinary Neuropathology*. Saint Louis: Mosby; 1995; p.95–188.

SUZUKI, M.; UCHIDA K.; MOROZUMI, M. et al. A comparative pathological study on canine necrotizing meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalomyelitis. *J Vet Med Sci.*, v.65, p.233-239, 2003.

TALARICO, L. R.; SCHATZBERG, S. J. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: A review and future perspectives. *J Small Anim Pract*, v.51, p.138–149, 2010.

THOMAS, W. B. Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. *Clin Tech Small Anim Pract*, v.13, p.167-178, 1998.

TIPOLD, A. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. *J Vet Intern Med*, v.9, p.304-314, 1995.

TIPOLD, A.; FATZER, R.; JAGGY, A. et al. Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *J Small Anim Pract*, v.34, p.623-628, 1993.

TIPOLD, A.; VANDEVELDE, M. Neurologic diseases of suspected infectious origin and prion diseases. In: GREENE, G. E. *Infectious Diseases of Dog and the Cat*. 3.ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2006, p.795-806.

UCHIDA, K.; PARK, E.; TSUBOI, M. et al. Pathological and immunological features of canine necrotising meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalitis. *Vet J*, v.213, p.72-77, 2016.

VANDEVELDE, M. Neurologic diseases of suspected infectious origin. In: Greene C. E. (ed). *Infectious diseases of the dog and cat*. Philadelphia" Saunders, 1990, p.862-870.

VANDEVELDE, M.; SPANO, J. S. Cerebrospinal fluid cytology in canine neurologic disease. *American Journal of Veterinary Research*. v.38, p.1827-1832, 1977.

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