

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

# MENINGOENCEFALOMIELITES DE ORIGEM DESCONHECIDA NO CÃO – ANÁLISE DE 8 CASOS CLÍNICOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Maria José de Sousa Quinteira

ORIENTADOR: Professor Doutor Artur Severo Proença Varejão



Vila Real, 2019

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

# MENINGOENCEFALOMIELITES DE ORIGEM DESCONHECIDA NO CÃO – ANÁLISE DE 8 CASOS CLÍNICOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Maria José de Sousa Quinteira



Vila Real, 2019

*“Remember to look up at the stars and not down at your feet. Try to make sense of what you see and wonder about what makes the universe exist. Be curious, and however difficult life may seem, there is always something you can do and succeed at. It matters that you don't just give up.”*

Stephen Hawking

## AGRADECIMENTOS

Finalmente deparo-me com o culminar de um longo percurso académico, repleto de memórias felizes, fortes amizades e pessoas inesquecíveis. A todas elas, é preciso agradecer toda a influência que tiveram na minha vida. Levo em mim um bocadinho de todos vós.

Começo por agradecer à instituição que se tornou na minha casa durante oito anos, a Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, ao seu corpo docente, médicos veterinários e auxiliares. Obrigada por todo empenho para proporcionarem um ensino de qualidade.

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Artur Severo Proença Varejão, por todo o incentivo, disponibilidade constante e apoio. Tenho de agradecer principalmente pela sua paciência e por não desistir de mim. E por último, e, como não podia deixar de ser, obrigada pelo ótimo sentido de humor e boa disposição que lhe são tão características. Aproveito também para agradecer à professora Maria Sofia Rodrigues Alves Pimenta pela sua disponibilidade e contribuição para esta dissertação.

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Baixo Vouga, um enorme obrigado pela melhor experiência de estágio curricular que me podiam proporcionar. Por todas as gargalhadas, momentos divertidos e de boa disposição, que é, sem dúvida, a vossa imagem de marca, mas também por toda a paciência, confiança depositada e ensinamentos oferecidos durante a minha estadia. Agradeço também a todos os meus colegas de estágio que obviamente contribuíram para este bom ambiente.

Não posso deixar de reconhecer o contributo do Hospital Ars Veterinária, em particular da Doutora Patrícia Montoliu, para a realização deste trabalho. Obrigada por todo o conhecimento transmitido, por todos os dados e informações gentilmente disponibilizadas e por todo o tempo que facultaram para responder às minhas dúvidas.

Aos amigos que ficaram em Gaia enquanto viajei para terras transmontanas, agradeço toda a amizade e carinho. Não é fácil estar tanto tempo longe e voltar sem parecer que se passaram semanas ou meses.

Aos amiguinhos de curso e família de praxe, que se tornou tão importante, muito obrigada por todos os momentos partilhados e por me ensinarem que uma combinação improvável pode resultar muito bem.

Ao Gonçalo, por todo o carinho, amor e compreensão ao longo destes anos. Por me ensinares que a vida pode ter outra cor e por me proporcionares dos melhores momentos que vivi. Obrigada por seres o melhor ouvinte e por saber que vais estar sempre presente.

À minha irmã, a minha metade de mim, por me mostrar o quê é ser-se amigo, leal e ouvinte. Por me ensinar o verdadeiro significado da palavra perseverança, provando-me que nunca devemos desistir dos nossos sonhos. Por seres a melhor irmã que os pais me podiam ter dado. Por seres um ser humano espetacular e um exemplo a seguir. És uma das pessoas que mais admiro neste mundo. Por tudo isto e muito mais, obrigada Catarina.

Quero, acima de tudo, agradecer à minha família. Ao meu papi, à minha mami e ao meu querido avô por me apoiarem sempre e por incentivarem, desde pequena, a perseguir este meu sonho de ser médica veterinária. Por toda a educação e valores transmitidos que fizeram de mim a pessoa que sou hoje. Este sonho não podia deixar de o ser sem vocês, e por isso, o meu sentido obrigado. À minha Íris, Princesa e Tico, pelo vosso amor peludo, mas incondicional e por me lembrarem todos os dias que fiz a escolha certa.

Por último, mas não menos importante, um agradecimento gigante aos meus companheiros desta aventura, que acabou por se tornar nos melhores anos da minha vida. Aos meus sapinhos, Sofia Portugal, Carolina Abrantes, Pedro Franco, Raul Gonçalves, Tiago Ventura, Catarina Quenteira, Ricardo Borges, André Sousa, Manuel Cara d'Anjo e Henrique Santos, obrigada por toda a amizade, intimidade e companheirismo. Por termos crescido tanto juntos e por todas as memórias espetaculares que guardo com tanto carinho. Por todos os jantares, saídas, viagens, gargalhadas e até por situações aleatórias. Basicamente, por terem virado a minha vida do avesso! Levo deste curso o canudo, mas principalmente levo-vos a vocês para a vida toda! E só por isso, já valeu a pena.

Obrigada a todos!

## RESUMO

As meningoencefalomielites de origem desconhecida (MOD) abrangem um grupo de doenças inflamatórias, idiopáticas e presumivelmente imunomediadas, do sistema nervoso central (SNC). Incluem a meningoencefalomielite granulomatosa (MEG) e as encefalites necrosantes (EN), que por sua vez, se subdividem em meningoencefalite necrosante (MEN) e em leucoencefalite necrosante (LEN). Estas doenças podem afetar todas as idades e raças, mas os cães jovens ou de meia-idade de raças pequenas aparentam estar predispostos. Os sinais clínicos de disfunção neurológica refletem a distribuição e localização das lesões no SNC. O diagnóstico presuntivo consiste na realização de provas de imagiologia avançada, nomeadamente a ressonância magnética (RM), na análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e em testes de despiste de agentes infecciosos. Contudo, uma avaliação histopatológica do tecido afetado, através de biópsia *antemortem* ou necrópsia, é fulcral para o diagnóstico definitivo. A abordagem terapêutica consiste na administração de medicação imunossupressora com o intuito de controlar os sinais clínicos, ou ainda, de alcançar a remissão dos mesmos. A literatura atual descreve que o prognóstico é variável.

Esta dissertação foi elaborada com a intenção de caracterizar a amostra relativamente ao género, idade, raça e peso, descrever os sinais clínicos observados, analisar os exames complementares e tratamento instituído e, por fim, comparar os resultados obtidos com a bibliografia existente. Para efeitos do estudo, foram selecionados 8 casos clínicos de cães com diagnóstico presuntivo de MOD no Hospital Ars Veterinária, em Barcelona.

A população em estudo é constituída por 6 fêmeas (75%) e 2 machos (25%) com uma faixa etária bastante variável, com idades compreendidas entre os 2 e os 8 anos, peso vivo corporal entre os 1,6 e os 11,2 kg e duração da sintomatologia até ao diagnóstico clínico de 10,5 dias. Atendendo à distribuição de raças, o Yorkshire Terrier foi a raça mais representada e o sinal clínico mais frequentemente observado foi a tetraparesia. Todos os animais efetuaram uma RM e provas de despiste de doenças infecciosas, mas apenas 5 recolheram LCR. No que diz respeito aos seus resultados, 87,5% dos animais revelaram lesões hiperintensas em imagens ponderadas em T2 e FLAIR e iso a hipointensas em T1 e a pleocitose mononuclear foi a alteração do LCR mais comum. A totalidade da amostra recebeu fármacos imunossupressores.

**Palavras-chave:** meningoencefalomielites de origem desconhecida; meningoencefalomielite granulomatosa; meningoencefalite necrosante; leucoencefalite necrosante; cão; líquido cefalorraquidiano; ressonância magnética.

## ABSTRACT

Meningoencephalomyelitis of unknown origin (MUO) encompasses a group of idiopathic and presumably immune-mediated inflammatory diseases of the central nervous system (CNS). It includes granulomatous meningoencephalomyelitis (GME) and as necrotizing encephalitis (NE), which in turn subdivides into necrotizing meningoencephalitis (NME) and necrotizing leukoencephalitis (NLE). These diseases can affect all ages and breeds, but young or middle-aged small breeds dogs appear to be predisposed. Clinical signs of neurological dysfunction reflect the distribution and location of CNS lesions. The presumptive diagnosis consists of performing advanced imaging tests, including magnetic resonance imaging (MRI), cerebrospinal fluid (CSF) analysis and infectious agent screening tests. However, a histopathological evaluation of the affected tissue by *antemortem* biopsy or necropsy is essential to the definitive diagnosis. A therapeutic approach is the administration of immunosuppressive drugs in order to control the clinical signs, or to achieve their remission. Current literature describes that the prognosis is variable.

This dissertation was designed with the intention of characterizing the sample regarding gender, age, race and weight, describing the clinical signs observed, analyzing the complementary exams and treatment instituted and, finally, comparing the results obtained with the existing bibliography. For the purpose of the study, 8 clinical cases of dogs with presumptive diagnosis of MOD were selected at Ars Veterinary Hospital in Barcelona.

The study population consists of 6 females (75%) and 2 males (25%) with a very variable age range, aged between 2 and 8 years, body weight between 1.6 and 11.2 kg and duration of symptoms until clinical diagnosis of 10.5 days. Given the breed distribution, the Yorkshire Terrier was the most represented breed and the most frequently observed clinical sign was tetraparesis. All animals had MRI and screening for infectious diseases, but only 5 collected CSF. Regarding their results, 87.5% of the animals showed hyperintense lesions on T2-W and FLAIR images and iso-to-hipointense T1-W images and mononuclear pleocytosis was the most common CSF alteration. The entire sample received immunosuppressive agents.

**Keywords:** meningoencephalomyelitis of unknown origin; granulomatous meningoencephalomyelitis; necrotizing meningoencephalitis; necrotizing leukoencephalitis; dog; cerebrospinal fluid; magnetic resonance.

## ÍNDICE

Agradecimentos.....	ii
Resumo .....	iv
Abstract .....	v
Índice de Figuras .....	viii
Índice de Tabelas .....	x
Índice de Gráficos.....	x
Índice de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos .....	xi
Introdução.....	1
1. Anatomia do Sistema Nervoso do Cão .....	3
1.1. Sistema Nervoso Central.....	5
1.1.1. Encéfalo .....	6
1.1.2. Medula Espinhal .....	9
2. Inflamação do Sistema Nervoso Central .....	11
3. Meningoencefalomielites de Origem Desconhecida.....	14
3.1. Meningoencefalomielite Granulomatosa .....	16
3.1.1. Etiologia e Patogenia.....	16
3.1.2. Apresentação Clínica.....	18
3.2. Encefalites Necrosantes .....	19
3.2.1. Meningoencefalite Necrosante .....	20
3.2.1.1. Etiologia e Patogenia.....	20
3.2.1.2. Apresentação Clínica.....	23
3.2.2. Leucoencefalite Necrosante .....	24
3.2.2.1. Etiologia e Patogenia.....	24
3.2.2.2. Apresentação Clínica.....	26
4. Diagnóstico.....	27
4.1. Diagnósticos Diferenciais.....	29
4.2. Imagiologia .....	30
4.2.1. Meningoencefalomielite Granulomatosa.....	32
4.2.2. Encefalites Necrosantes .....	34
4.2.2.1. Meningoencefalite Necrosante .....	34
4.2.2.2. Leucoencefalite Necrosante .....	36
4.3. Biópsia.....	39
4.4. Histopatologia.....	42
4.4.1. Meningoencefalomielite Granulomatosa.....	42
4.4.2. Encefalites Necrosantes .....	43
4.4.2.1. Meningoencefalite Necrosante .....	44

4.4.2.2. Leucoencefalite Necrosante .....	45
4.5. Despiste de doenças infecciosas.....	47
4.6. Análise de Líquido Cefalorraquidiano .....	49
5. Tratamento .....	52
6. Prognóstico.....	58
1. Objetivos.....	61
2. Materiais e Métodos .....	61
2.1. Protocolo de inclusão dos animais.....	62
3. Resultados.....	63
3.1. Caracterização da Amostra .....	63
3.2. Comorbilidades.....	64
3.3. Sinais Clínicos .....	65
3.4. Exames Complementares de Diagnóstico .....	68
3.4.1. Imagiologia .....	68
3.4.2. Análise do LCR.....	80
3.4.3. Análises Laboratoriais .....	81
3.5. Tratamento Instituído.....	82
3.6. Acompanhamento dos casos clínicos.....	83
4. Discussão .....	85
5. Conclusão e Perspetivas futuras .....	94
Referências Bibliográficas .....	95

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Esquema dos três tipos básicos de neurónios.....	3
<b>Figura 2</b> – Diagrama demonstrando as principais divisões do sistema nervoso do cão.....	4
<b>Figura 3</b> – Meninges e ventrículos do encéfalo.....	5
<b>Figura 4</b> – Imagens do encéfalo evidenciando uma região anatómica a azul nas vistas lateral, sagital e transversal, respetivamente.....	6
<b>Figura 5</b> – Representação dos lobos dos hemisférios cerebrais.....	7
<b>Figura 6</b> – Secção transversal da medula espinhal identificando zonas de substância cinzenta e branca e as suas funções gerais.....	10
<b>Figura 7</b> – As MOD aglomeram a meningoencefalomielite granulomatosa (MEG) e as encefalites necrosantes (EN) que, por sua vez, abrangem a meningoencefalite necrosante (MEN) e a leucoencefalite necrosante (LEN).....	14
<b>Figura 8</b> – Auto-anticorpos contra a GFAP no LCR de cães com MEN, outras doenças inflamatórias do SNC, diversas doenças do SNC, beagles e labradores retrievers saudáveis (controlos) e pugs saudáveis.....	21
<b>Figura 9</b> – Concentrações de GFAP no LCR de cães com MEN, outras doenças inflamatórias do SNC, diversas doenças do SNC, beagles e labradores retrievers saudáveis (controlos) e pugs saudáveis.....	22
<b>Figura 10</b> – Concentrações séricas GFAP em cães Pug e outras raças de MEN, cães com LEN, cães com MEG, cães com outras doenças do SNC, cães com doenças que não afetam o SNC e controlos saudáveis.....	23
<b>Figura 11</b> – (A) Secção do encéfalo marcada para expressão de GFAP e mostrando numerosos astrócitos fibrilares e gemistocíticos.....	25
<b>Figura 12</b> – Algoritmo de diagnóstico para meningoencefalite infecciosa e idiopática.....	28
<b>Figura 13</b> – Imagem de TC pós-contraste do encéfalo de Chihuahua, fêmea, 8 anos de idade com início agudo de cegueira, dor cervical, inclinação da cabeça e andar em círculos para a direita.....	32
<b>Figura 14</b> – Imagens transversais ponderadas em T2 do encéfalo de três cães distintos com confirmação histológica de MEG.....	33
<b>Figura 15</b> – Imagens transversais em FLAIR dos mesmos cães da figura 14.....	33
<b>Figura 16</b> – Imagens de RM em corte dorsal e sagital, respetivamente, de Dachshund de 4 anos com confirmação histológica de MEG.....	33
<b>Figura 17</b> – Imagem transversal de Yorkshire terrier adulto com suspeita de MEN ou LEN.....	34
<b>Figura 18</b> – (a) imagem transversal ponderada em T2 e (b) imagem FLAIR no exame inicial.....	35
<b>Figura 19</b> – (a) imagem transversal ponderada em T2 e (b) imagem FLAIR 21 meses após o exame inicial.....	35
<b>Figura 20</b> – (a) imagem transversal FLAIR e (b) imagem ponderada em T2 48 meses após o exame inicial.....	35
<b>Figura 21</b> – Imagem sagital ponderada em T2 (A), transversal ponderada em T2 (B) e transversal FLAIR (C) ao nível da aderência intertalâmica de Labrador Retriever com 4 anos de idade, castrado, com diagnóstico histopatológico de LEN.....	36

<b>Figura 22</b> – (a) Imagem dorsal pós-contraste de Yorkshire Terrier, macho inteiro com 8 anos de idade com diagnóstico histopatológico de LEN.....	37
<b>Figura 23</b> – Biópsia cerebral por agulha guiada por TC de Dachshund com 13 anos de idade com suspeita de MEG.....	40
<b>Figura 24</b> – Sistema de biópsia estereotáxica por RM.....	41
<b>Figura 25</b> – MEG.....	43
<b>Figura 26</b> – MEN.....	44
<b>Figura 27</b> – Infiltrado perivascular linfocítico moderado e numerosos astrócitos gemistocíticos..	45
<b>Figura 28</b> – LEN.....	46
<b>Figura 29</b> – Localização geográfica das meningoencefalomielites infecciosas e idiopáticas.....	48
<b>Figura 30</b> – Pontos anatómicos para a recolha de LCR na cisterna magna na vista lateral, dorsoventral e aproximada.....	50
<b>Figura 31</b> – RM de pré-tratamento (A e C, Imagens T2 transversais) e E-RMN de pré-tratamento (B e D) de um cão sem raça definida com MOD focal no lobo parietal esquerdo.....	53
<b>Figura 32</b> – RM do mesmo cão da figura anterior após tratamento por radiação (A e B, imagens T2 transversais) e respetiva E-RMN.....	55
<b>Figura 33</b> – (A, B e C) Imagens transversais do encéfalo do cão 2 a nível do 4º ventrículo ponderadas em T1, T2 e FLAIR, respetivamente .....	71
<b>Figura 34</b> – (A e B) Imagens transversais do encéfalo do cão 2 a nível do tálamo ponderadas em T2 e FLAIR respetivamente.....	72
<b>Figura 35</b> – (A) Imagem transversal do encéfalo do cão 3 a nível do tálamo ponderada em T1...73	73
<b>Figura 36</b> – (A e B) Imagens dorsais do encéfalo cão 3 ponderadas em T1 e T2 respetivamente.....	74
<b>Figura 37</b> – (A a P) Imagens transversais de encéfalo do cão 4 que representam uma lesão (seta amarela) com efeito de massa que se estende do tálamo esquerdo até ao tronco encefálico, de rostral a caudal.....	75
<b>Figura 38</b> – (A e B) Imagens transversais do encéfalo do cão 4 a nível dos lobos frontais ponderadas em T1 pré e pós administração de contraste (gadolinio) respetivamente.....	76
<b>Figura 39</b> – (A) Imagem sagital do encéfalo do cão 7 ponderada em T2 .....	77
<b>Figura 40</b> – (A e B) Imagens transversais do encéfalo do cão 7 a nível do aqueduto do mesencéfalo ponderadas em T2 e FLAIR respetivamente.....	78
<b>Figura 41</b> – (A, B e C) Imagens transversais do encéfalo do cão 8 a nível da medula oblonga ponderadas em T1, T2 e FLAIR respetivamente.....	79

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Detalhes das diferentes estruturas do diencefalo.....	8
<b>Tabela 2</b> – Regiões anatômicas e funcionais da coluna vertebral canina.....	9
<b>Tabela 3</b> – Diretrizes propostas para o diagnóstico de meningoencefalomielite de origem desconhecida.....	27
<b>Tabela 4</b> – Resumo das características típicas de imagem de encefalites necrosantes em Yorkshire Terrier, Bulldog francês, Pug e Chihuahua.....	38
<b>Tabela 5</b> – Valores de referência para o LCR.....	49
<b>Tabela 6</b> – Diagnósticos diferenciais baseados apenas na contagem total de células nucleadas.....	51
<b>Tabela 7</b> – Fármacos utilizados para o tratamento de MOD.....	56/57
<b>Tabela 8</b> – Caracterização da amostra tendo em conta a raça, gênero, peso e idade do animal bem como a duração dos sinais clínicos (Sc) até ao diagnóstico presuntivo.....	64
<b>Tabela 9</b> – Presença de doenças concomitantes nos animais avaliados no presente estudo.....	64
<b>Tabela 10</b> – Frequências absolutas e relativas dos sinais clínicos dos cães da amostra.....	65
<b>Tabela 11</b> – Distribuição de sinais clínicos por grupo de sinais de disfunção neurológica e número do animal afetado.....	66
<b>Tabela 12</b> – Frequências dos achados das RMs efetuadas aos animais da amostra.....	68
<b>Tabela 13</b> – Características das imagens de RM dos 8 animais com diagnóstico presuntivo de MOD.....	69/70
<b>Tabela 14</b> – Resultados obtidos das análises de LCR dos animais em estudo.....	80
<b>Tabela 15</b> – Resultados obtidos nas análises laboratoriais da amostra em estudo.....	81
<b>Tabela 16</b> – Terapêuticas instituídas aos animais do estudo.....	82
<b>Tabela 17</b> – Acompanhamento dos animais em estudo.....	83
<b>Tabela 18</b> – População canina, sinais neurológicos iniciais e diagnóstico clínico.....	84

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Distribuição da população em relação ao gênero e estado fértil.....	63
<b>Gráfico 2</b> – Distribuição da população em relação ao gênero e raça.....	63
<b>Gráfico 3</b> – Distribuição da população relativamente aos sinais clínicos.....	67
<b>Gráfico 4</b> – Frequências relativas dos resultados das análises citológicas do LCR.....	80

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

> – Maior	IT – Intratecal
< – Menor	IV – Intravenoso
≅ – Aproximadamente	Kg – Quilograma
® – Marca registrada	L - Litro
% – Percentagem	LCR – Líquido Cefalorraquidiano
σ – Desvio Padrão	LEN – Leucoencefalite Necrosante
μL – Microlitro	M – Milhões
μmol – Micromole	m <sup>2</sup> – Metro Quadrado
ACVIM – <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>	MARC – Meningite Arterite Responsiva a Corticoesteróides
ADN – Ácido Desoxirribonucleico	MEE – Meningoencefalite Eosinofílica
ALT – Alanina aminotransferase	MEG – Meningoencefalomielite Granulomatosa
BID – Duas vezes por dia	MEN – Meningoencefalite Necrosante
BQ – Bioquímica Sérica	NAA – N-acetil-aspartato
C – Castrado	NC – Não castrado
CD – Cluster de diferenciação	mg – Miligrama
Cho – Colina	MHC – <i>Major Histocompatibility Complex</i>
cm – Centímetros	mmH <sub>2</sub> O – Milímetro de coluna de água
comp – Comprimido	mmol – Milimol
Cr – Creatina	MOD – Meningoencefalomielite de Origem Desconhecida
DAMPs – Padrões moleculares associados a danos	MP-RAGE – <i>Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo</i>
Dra – Doutora	OD – Olho direito
dL – Decilitro	PAMPs – Padrões moleculares associados a agentes patogénicos
E-RMN – Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear	PCT – Procalcitonina
ELISA – <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>	PO – <i>Per os</i> (via oral)
EN – Encefalites Necrosantes	RM – Ressonância Magnética
FA – Fosfatase Alcalina	SC – Subcutâneo
Fa – Frequência Absoluta	Sc – Sinais clínicos
fL – Fentolitro	SID – Uma vez por dia
FLAIR – <i>Fluid-attenuated Inversion Recovery</i>	SN – Sistema Nervoso
FR – Frequência Relativa	SNC – Sistema Nervoso Central
g – Grama	SNP – Sistema Nervoso Periférico
GFAP – <i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>	STI – Síndrome do Tremor Idiopático
Gy – Gray	T – Tesla
h – Horas	T1 – Imagem ponderada em T1
HgB – Hemoglobina	T2 – Imagem ponderada em T2
IA – Intra-arterial	T4 – Tiroxina
IFI - Imunofluorescência Indireta	TC – Tomografia Computorizada
IFN – Interferão	TNF – Fator de Necrose Tumoral
IgG – Imunoglobulina G	TNF-α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
IHQ – Imuno-histoquímica	TSH – Hormona estimulante da tiroide
IL – Interleucina	U – Massa atômica
IL-2 – Interleucina 2	UA – Urinálise
IL-3 – Interleucina 3	UI – Unidades internacionais
IL-4 – Interleucina 4	VPM – Volume Plaquetário Médio

## INTRODUÇÃO

As doenças do sistema nervoso central (SNC) dos cães provocam comumente disfunção neurológica e podem exibir diversas causas nomeadamente degenerativas, metabólicas, infecciosas, inflamatórias, neoplásicas, autoimunes, tóxicas e/ou vasculares (Amude *et al.*, 2010; Dewey, 2016b). No entanto, verifica-se que as alterações de origem inflamatória são das mais frequentes e podem ser agrupadas em duas categorias – de origem infecciosa ou de etiologia desconhecida (ou idiopáticas) (Charalambous *et al.*, 2013; Dewey, 2016b; Gandini *et al.*, 2010; Lahunta *et al.*, 2015c). As doenças infecciosas tendem a ser raras devido à proteção da barreira hematoencefálica (Chrisman *et al.*, 2003b; Gandini *et al.*, 2010; Lahunta *et al.*, 2015c). Por sua vez, as doenças que não têm como etiologia um agente infeccioso são bastante complexas quando se trata da sua classificação, diagnóstico e tratamento (Dewey, 2016b; Granger *et al.*, 2010; Tipold, 1995).

As doenças de etiologia desconhecida, não infecciosas e inflamatórias do SNC sem um diagnóstico definitivo são englobadas num grupo heterogéneo denominado de meningoencefalomielites de origem desconhecida (MOD) (Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2019; Granger *et al.*, 2010; Lowrie *et al.*, 2013; Muñana, 2014). Este termo abrange todos os subtipos de doenças inflamatórias não infecciosas que só podem ser identificados através de exame histopatológico, incluindo então a meningoencefalite necrosante (MEN), a leucoencefalite necrosante (LEN) e a meningoencefalomielite granulomatosa (MEG) (Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2016a; Heller, 2017; Keegan *et al.*, 2019; Menaut *et al.*, 2008). Estas doenças presumem-se ser de origem imunomediada, uma vez que, até ao momento, não foram identificados quaisquer agentes infecciosos responsáveis por causar as lesões e porque os animais respondem ao tratamento imunossupressor (Park *et al.*, 2012; Vandeveldel *et al.*, 2012b).

Tal como já foi mencionado, o diagnóstico definitivo de doença inflamatória imunomediada do SNC exige histopatologia (Cornelis *et al.*, 2019; Griffin *et al.*, 2008; Vitale & Foss, 2019). Assim sendo, o diagnóstico *antemortem* pode tornar-se complicado e geralmente requer uma combinação de testes, com despiste de doenças sistémicas e agente infecciosos, imagiologia apropriada e análise do líquido cefalorraquidiano (Cornelis *et al.*, 2016a; Griffin *et al.*, 2008; Keegan *et al.*, 2019). Uma vez feito o diagnóstico presuntivo, o tratamento com corticosteroides e imunossupressores é implementado (Cornelis *et al.*, 2016a; Keegan *et al.*, 2019).

Estima-se que a inflamação do sistema nervoso central de origem imunomediada seja responsável por 25% das doenças neurológicas em cães (Vitale & Foss, 2019).

# CAPÍTULO I

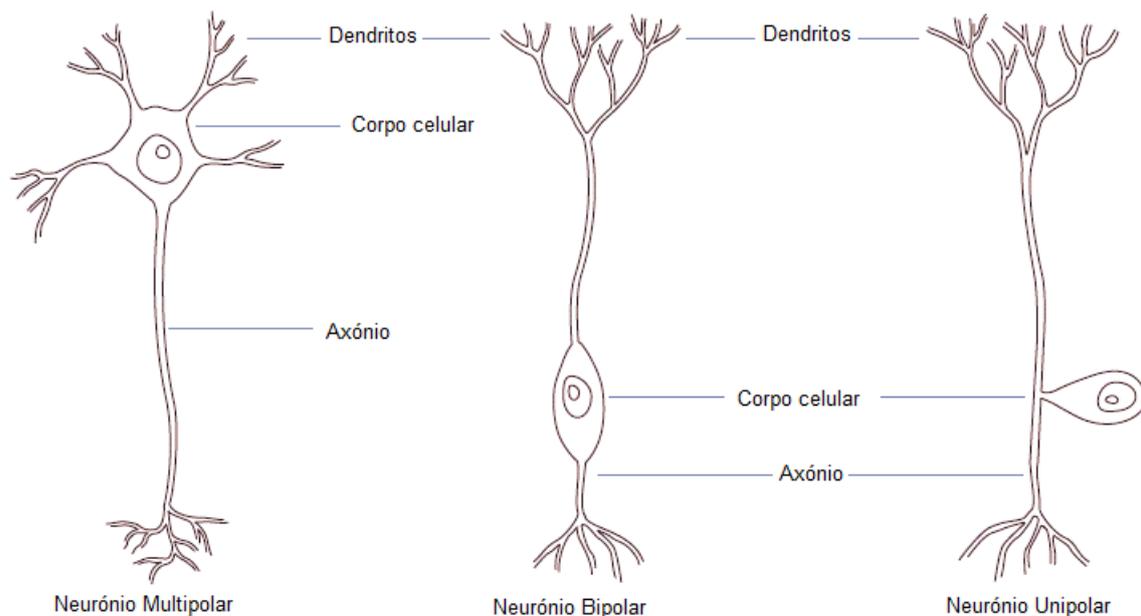
---

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## 1. ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO DO CÃO

O sistema nervoso (SN) é constituído por uma rede de tecidos e órgãos altamente especializados que são responsáveis por receber informações e estímulos e desencadear ações apropriadas às situações, de maneira a responder às necessidades do organismo (Morales & Aige, 2012). Uma alteração ambiental fornece um estímulo que é reconhecido por um órgão recetor apropriado. Consequentemente, o estímulo irá provocar uma reação num órgão efetor (König *et al.*, 2004).

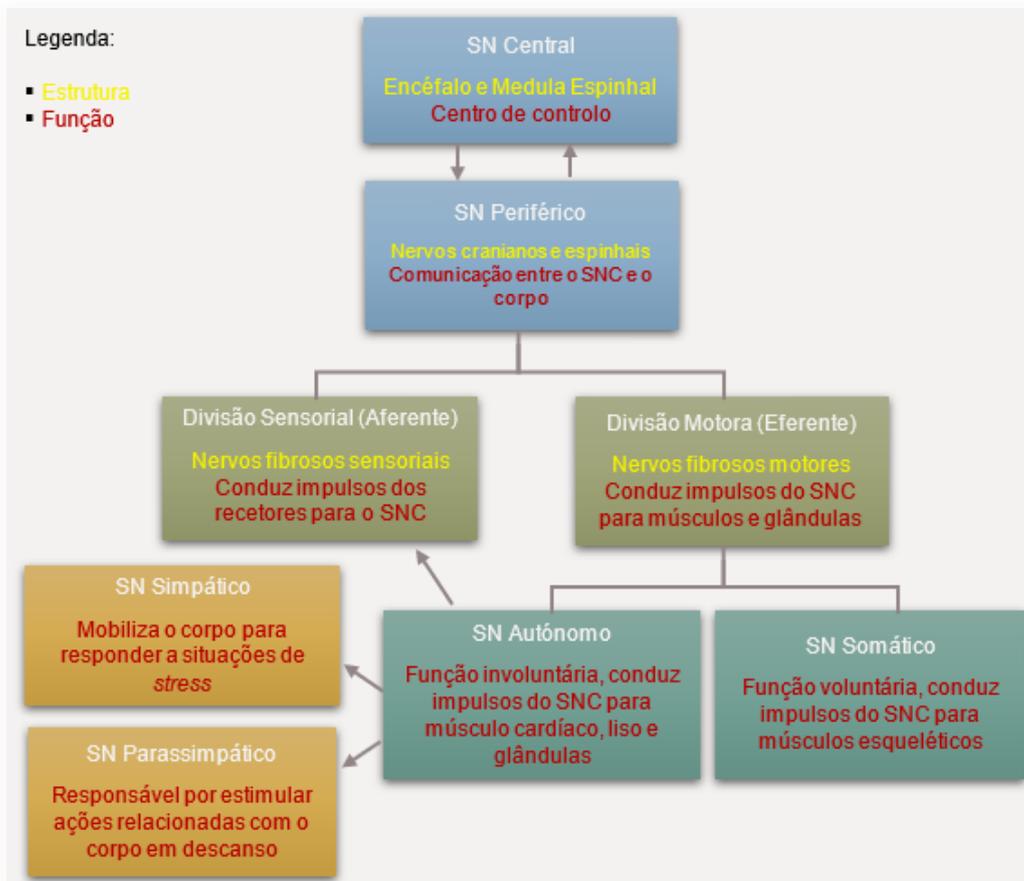
O tecido nervoso contém dois tipos de células principais: os neurónios e a neuroglia (ou células da glia ou de suporte). Um neurónio tem características morfológicas características sendo constituído por um corpo celular (ou soma) com uma ou mais ramificações denominadas de dendritos e uma estrutura longa designada de axónio (Chrisman *et al.*, 2003a; Uemura, 2015a). Os dendritos são os processos que recebem as informações enquanto os axónios são os que as transmitem (König *et al.*, 2004; Thomson *et al.*, 2012). É uma célula eletricamente excitável responsável pela condução do impulso nervoso para outro neurónio ou para um órgão efetor (Morales & Aige, 2012). Os neurónios podem ser organizados em três tipos com base no número de processos celulares que emergem do corpo celular – unipolar tem apenas um único processo que posteriormente se bifurca, bipolar possui dois processos e multipolar, tal como o nome indica, apresenta vários processos celulares, muitos dendritos e apenas um axónio (figura 1) (Skerritt, 2018a; Uemura, 2015a).



**Figura 1** – Esquema dos três tipos básicos de neurónios (adaptado de Morales & Aige, 2012).

As células da glia são as mais abundantes no sistema nervoso e são distintas quando comparamos o sistema nervoso central com o periférico (SNP) (König *et al.*, 2004; Uemura, 2015a). No SNC encontramos células endimárias, microglia, oligodendrócitos e astrócitos que são extremamente importantes no sentido em que providenciam suporte metabólico, estrutural e protetor para os neurónios (Chrisman *et al.*, 2003a; Morales & Aige, 2012; Sofroniew & Vinters, 2010). No entanto, as células de Schwann são as únicas células da glia específicas do SNP, realizando a mesma função que os oligodendrócitos desempenham no SNC de produção de mielina (Thomson *et al.*, 2012; Uemura, 2015a). Esta substância permite o incremento da velocidade de condução do impulso uma vez que funciona como isolante (Morales & Aige, 2012).

Existem diversas classificações para o SN. Anatomicamente, identifica-se o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico. Por outro lado, a nível funcional, é feita uma distinção entre o sistema nervoso somático e o sistema nervoso autónomo (figura 2) (König *et al.*, 2004). As vias somáticas regulam as funções voluntárias uma vez que controlam os músculos esqueléticos enquanto as vias autonómicas abrangem os músculos lisos, as glândulas e os músculos cardíacos comandando, portanto, ações involuntárias (Lahunta *et al.*, 2015a; Morales & Aige, 2012).

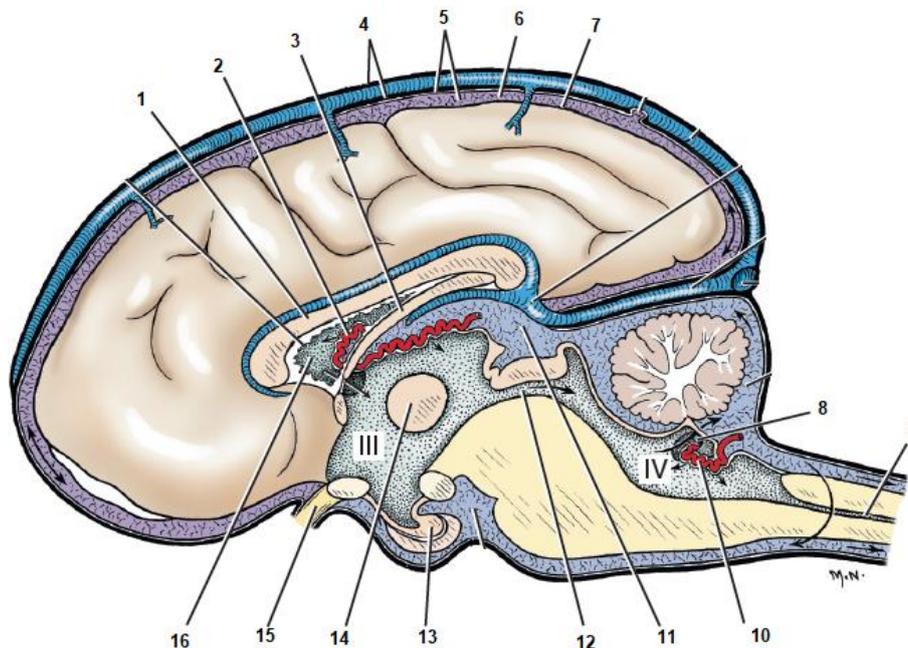


**Figura 2** – Diagrama demonstrando as principais divisões do sistema nervoso do cão (adaptado de Cuevas, 2015).

## 1.1. SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso central consiste, essencialmente, em duas estruturas fundamentais, o encéfalo e a medula espinhal (Chrisman *et al.*, 2003a; Uemura, 2015b). O primeiro é alojado dentro do crânio, sendo este composto pelos ossos frontal, parietal, interparietal, occipital, temporal, etmoide e o esfenóide, enquanto a medula espinhal é acomodada no interior da coluna vertebral (König *et al.*, 2004; Morales & Aige, 2012; Thomson & Hahn, 2012a).

As meninges, três membranas de tecido conjuntivo, revestem o SNC. São denominadas de dura-máter, aracnoide e pia-máter sendo a primeira a mais espessa e a mais externa (figura 3). A pia-máter localiza-se aderida à superfície do encéfalo e da medula espinhal, encontrando-se, portanto, a aracnoide entre as outras duas membranas (Lahunta *et al.*, 2015b; Skerritt, 2018b). Entre as três camadas existem espaços – o epidural, presente no canal vertebral (no crânio não porque a dura-máter funde-se com o periósteo) e situado entre a dura-máter e o periósteo, o espaço subdural localizado entre a dura-máter e a aracnoide e, por fim, o espaço subaracnoide situado entre a aracnoide e a pia-máter. Este último espaço contém líquido cefalorraquidiano (LCR) assim como as cavidades do sistema ventricular (Morales & Aige, 2012; Skerritt, 2018b). Sendo assim, o SNC é preservado e protegido pelos seus ossos envolventes e pelas propriedades de absorção de choque do LCR (König *et al.*, 2004).

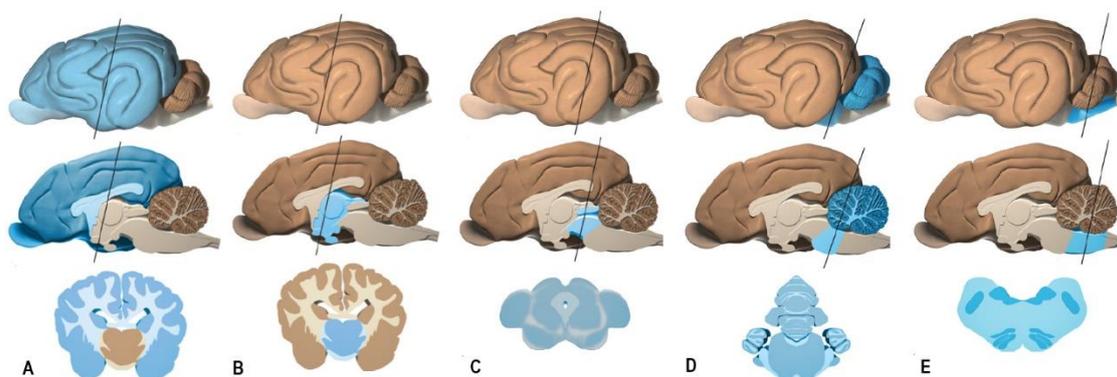


**Figura 3** – Meninges e ventrículos do encéfalo. 1 – Corpo caloso; 2 – Plexo coroide, ventrículo lateral; 3 – Fórnix; 4 – Dura; 5 – Aracnoide; 6 – Espaço subaracnoide; 7 – Pia; 8 – Abertura Lateral do 4º ventrículo; 9 – Canal central; 10 – Plexo coroide, 4º ventrículo; 11 – Cisterna quadrigeminal; 12 – Aqueduto do mesencéfalo; 13 – Neuro-hipófise; 14 – Aderência intertalâmica; 15 – Nervos óticos; 16 – Ventrículo Lateral (adaptado de Lahunta *et al.*, 2015b).

### 1.1.1. ENCÉFALO

O encéfalo é a componente intracraniana do SNC que apresenta três elementos principais, o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico (Chrisman *et al.*, 2003a; Lorenz *et al.*, 2011a; Morales & Aige, 2012).

Este órgão é composto pelo prosencéfalo, que se divide em telencéfalo (cérebro) e em diencéfalo (tálamo, hipotálamo, epitálamo, metatálamo e subtálamo); pelo rombencéfalo que, por sua vez, se segmenta em metencéfalo ventral (ponte), metencéfalo dorsal (cerebelo) e mielencéfalo (medula oblonga); e, por fim, pelo mesencéfalo (figura 4) (Garosi, 2014; König *et al.*, 2004; Lorenz *et al.*, 2011a).



**Figura 4** – Imagens do encéfalo evidenciando uma região anatômica a azul nas vistas lateral, sagital e transversal, respectivamente. A – Telencéfalo; B – Diencéfalo; C – Mesencéfalo; D – Metencéfalo (ponte e cerebelo); E – Mielencéfalo (medula oblonga) (adaptado de Dewey, 2016a).

O telencéfalo é dividido em dois grandes hemisférios simétricos e, caudal a estes, na linha média, encontra-se o cerebelo (Garosi, 2014; Vandeveld *et al.*, 2012a). A fissura longitudinal divide os dois hemisférios, enquanto a fissura transversal separa os mesmos do cerebelo (Lahunta *et al.*, 2015b; Thomson & Hahn, 2012a). Por sua vez, uma ponte de substância branca, o corpo caloso, faz a conexão entre os dois hemisférios (Gandini *et al.*, 2010; Skerritt, 2018d; Vandeveld *et al.*, 2012a).

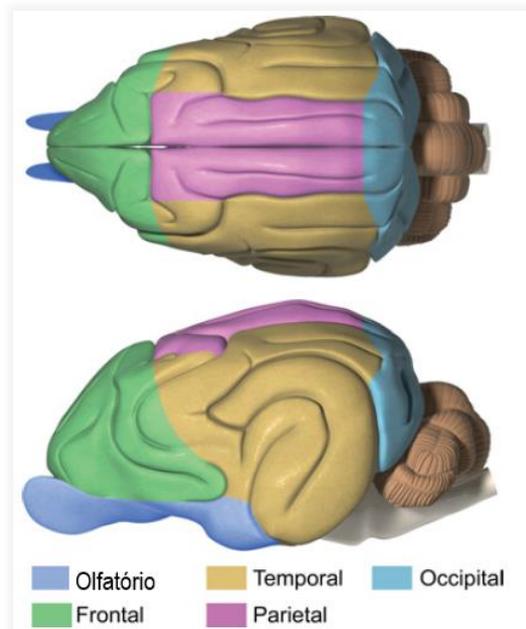
Cada hemisfério expõe pregas externas denominadas de giros e dobras internas chamadas sulcos (Lahunta *et al.*, 2015b; Uemura, 2015b). Este pregueado ocorre devido a um crescimento rápido da substância cinzenta comparativamente à branca durante o período embrionário. Permite aumentar a superfície cortical, possibilitando o armazenamento mais ordenado dos neurónios (Thomson & Hahn, 2012a; Uemura, 2015b).

A substância cinzenta é disposta na periferia integrando o córtex cerebral, enquanto a substância branca é encontrada sob o mesmo, constituindo uma rede de fibras nervosas. Estas podem ser de associação (conectam áreas diferentes no mesmo hemisfério), de projeção (interligam os hemisférios ao tronco encefálico ou à medula

espinhal) ou comissurais (unem os dois hemisférios, como o corpo caloso) (König *et al.*, 2004; Thomson & Hahn, 2012a; Uemura, 2015b). Na parte interna do cérebro são observadas tanto a substância branca como a cinzenta, sendo que esta é encontrada no hipocampo e em aglomerados, designados núcleos basais e septais (Gandini *et al.*, 2010; Morales & Aige, 2012; Thomson & Hahn, 2012a). A presença alternada desses núcleos com as fibras de substância branca confere à zona uma aparência estriada, aplicando-se o termo corpo estriado (König *et al.*, 2004).

Cada estrutura tem a sua função – o córtex cerebral é relevante para o comportamento, visão, audição, atividade motora, nociceção e propriocepção; a substância branca conduz instruções sensoriais e motoras ascendentes e descendentes; e os núcleos basais estão envolvidos no tônus muscular e no início e controlo da atividade motora voluntária (Garosi, 2014; Uemura, 2015b).

Os hemisférios podem ser divididos em lobos consoante a sua atividade (figura 5). Estes incluem o lobo frontal (responsável pela função motora voluntária onde se originam os tratos corticoespinhal e corticonuclear), o lobo parietal (recebe informação aferente proprioceptiva e nociceptiva), lobo temporal (recebe informação aferente dos sistemas auditivo e vestibular e partilha algumas funções do lobo parietal), lobo occipital (contém os centros de visão) e lobo piriforme (terminação de axónios do trato olfatório para perceção do olfato) (Dewey, 2016a; Lorenz *et al.*, 2011a; Morales & Aige, 2012).



**Figura 5** – Representação dos lobos dos hemisférios cerebrais (adaptado de Dewey, 2016a).

O rinencéfalo é a fração mais antiga do prosencéfalo. Encontra-se ventralmente aos hemisférios cerebrais e divide-se em duas partes: olfativa (bulbo, pedúnculo, trato e tubérculo olfatório e lobo piriforme) e a límbica (hipocampo, amígdala, septo e núcleos habenulares). O sistema límbico é fundamental no controlo e expressão de emoções, comportamento, personalidade e memória (Gandini *et al.*, 2010; König *et al.*, 2004).

O tronco encefálico é formado pelo diencefalo, mesencefalo, ponte e medula oblonga e assegura a ligação entre a medula espinhal e os hemisférios cerebrais. Ao contrário do telencefalo, nestas estruturas a substância branca localiza-se

superficialmente em relação à substância cinzenta (Lahunta *et al.*, 2015b; Morales & Aige, 2012; Thomson & Hahn, 2012a).

O diencefalo é a porção mais rostral do tronco encefálico, sendo constituído pelo tálamo, metatálamo, epítalamo, hipotálamo e subtálamo (König *et al.*, 2004; Morales & Aige, 2012; Thomson & Hahn, 2012a). A tabela 1 tem as suas estruturas e funções sumariadas.

**Tabela 1** – Detalhes das diferentes estruturas do diencefalo (adaptado de Morales & Aige, 2012).

	ESTRUTURAS ANATÓMICAS	FUNÇÃO
EPITÁLAMO	Glândula Pineal	Regula ritmos circadianos
	Habénula	Mecanismos de emoção e comportamento
TÁLAMO	Dois tálamos unidos pela aderência intertalâmica	Centro de Integração Socio-sensorial Manutenção do estado mental e de atenção Envolvido em respostas emocionais
SUBTÁLAMO	Núcleos subtalâmicos	Regulação de movimento e postura
METATÁLAMO	Corpos geniculados lateral e medial	Recebem informação visual e auditiva respetivamente
HIPOTÁLAMO	Núcleos hipotalâmicos, hipófise e corpos mamilares	Regula funções viscerais (temperatura, digestão, ritmos circadianos...)
	Quiasma e tratos óticos	Vias visuais

O mesencéfalo localiza-se entre o diencefalo e a ponte e conecta-se com o cerebelo através dos pedúnculos cerebelares rostrais (Morales & Aige, 2012; Uemura, 2015d). Apresenta um aqueduto, um canal que se estende desde o 3º ao 4º ventrículo, e uns colículos rostral e caudal que estão associados a reflexos visuais e auditivos, respetivamente (König *et al.*, 2004; Lorenz *et al.*, 2011a).

A ponte encontra-se entre o mesencéfalo e a medula oblonga e está unida ao cerebelo através dos pedúnculos cerebelares médios (König *et al.*, 2004; Morales & Aige, 2012; Uemura, 2015d).

A porção mais caudal do tronco encefálico é a medula oblonga e é contínua com a medula espinhal através do forâmen magno. Os pedúnculos cerebelares caudais asseguram a união ao cerebelo (Lahunta *et al.*, 2015b; Thomson & Hahn, 2012a). A medula oblonga controla a respiração, circulação, proteção do olho e do trato respiratório superior (König *et al.*, 2004).

O cerebelo localiza-se numa posição dorsal relativamente ao 4º ventrículo e caudalmente ao cérebro estando segregado deste pelo tentório ósseo. A conexão com o tronco encefálico é assegurada através de três pedúnculos, o rostral, o médio e o caudal (König *et al.*, 2004; Morales & Aige, 2012). É composto por uma porção central, o vérmis, localizado no centro de dois hemisférios cerebelares. As convoluções características do cerebelo são denominadas de *folia* (Thomson & Hahn, 2012a).

A substância cinzenta é distribuída na superfície, formando o córtex cerebelar e, internamente, constituindo os núcleos cerebelares (fastigial, interposital e dentado). Já na porção central do cerebelo, a substância branca é organizada com um aspeto arbóreo, a medula cerebelar (König *et al.*, 2004; Lahunta *et al.*, 2015b; Morales & Aige, 2012). As suas funções estão relacionadas com integração e coordenação de informações e com o equilíbrio, uma vez que trabalha em conjunto com o sistema vestibular (König *et al.*, 2004; Lahunta *et al.*, 2015b; Morales & Aige, 2012; Skerritt, 2018e).

O sistema ventricular é formado pelos ventrículos laterais, 3º e 4º ventrículo e aqueduto do mesencéfalo onde circula o LCR (Morales & Aige, 2012).

### 1.1.2. MEDULA ESPINHAL

A medula espinal é uma estrutura tubular alongada e alvacenta, com um ligeiro achatamento dorsoventral, apesar de apresentar algumas alterações regionais na forma e diâmetro (König *et al.*, 2004). Nas regiões cervical e lombar são encontrados uns espessamentos, ditos intumescências cervical (C6-T2) e lombar (L4-S3), onde se encontram grandes massas de corpos neuronais responsáveis pela inervação dos membros torácicos e pélvicos, o plexo braquial e lombossacral, respetivamente (Dewey, 2016a; Lahunta *et al.*, 2015b; Uemura, 2015c).

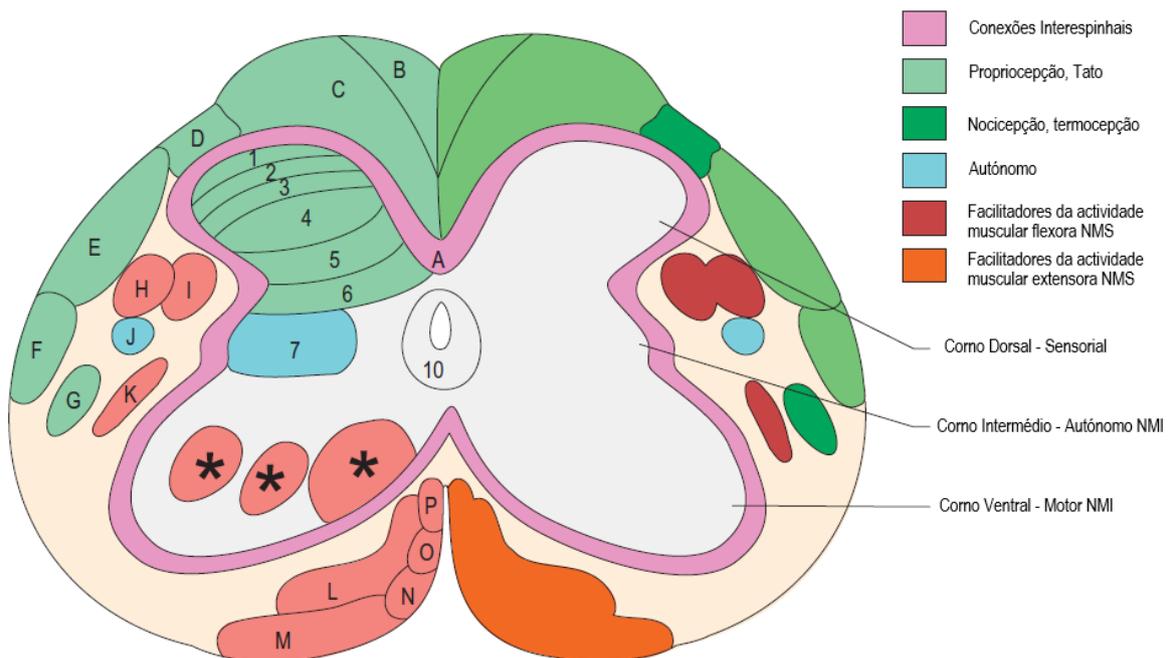
Esta estende-se desde a medula oblonga até a cauda equina e divide-se em cinco regiões anatómicas baseadas nas vértebras da coluna vertebral e outras cinco funcionais sustentadas pela inervação dos membros (tabela 2) (Garosi, 2014; Tipold *et al.*, 2010). O número de vértebras é variável nas diferentes espécies animais, no entanto, o cão apresenta 7 vértebras cervicais, 13 torácicas, 7 lombares, 3 sacrais e cerca de 5 caudais (podem ter mais ou menos dependendo da raça) (Chrisman *et al.*, 2003a; Lahunta *et al.*, 2015b; Skerritt, 2018c).

**Tabela 2** – Regiões anatómicas e funcionais da coluna vertebral canina (adaptado de Thomson & Hahn, 2012a).

REGIÃO ANATÓMICA	SEGMENTOS	REGIÃO FUNCIONAL E ÁREA FORNECIDA	SEGMENTOS
CERVICAL	C1-C8	Cervical: Pescoço	C1-C5
TORÁCICA	T1-T13	Intumescência cervical: Membro torácico	C6-T2
LOMBAR	L1-L7	Toracolombar: Tórax e Abdómen	T3-L3
SACRAL	S1-S3	Intumescência lombossacral: Membro e cavidade pélvica, períneo	L4-S3
CAUDAL	Cd1-Cd5	Caudal: Cauda	Cd1-Cd5

Internamente, a medula espinhal revela duas áreas distintas do ponto de vista estrutural e funcional, a substância cinzenta central e a substância branca periférica (figura 6) (Garosi, 2014; Tipold *et al.*, 2010). A substância branca consiste em axónios mielinizados, responsáveis pela sua cor branca, e não mielinizados. No caso da substância cinzenta, que aparenta uma cor mais escura, inclui todos os corpos celulares neuronais (Chrisman *et al.*, 2003a; Garosi, 2014). Cada corno de substância cinzenta ou trato de substância branca apresenta funções distintas (Thomson & Hahn, 2012b; Uemura, 2015c). Uma secção transversal da medula espinhal mostra a substância cinzenta perfurada no meio pelo canal central. Este trata-se da continuação caudal dos ventrículos encefálicos e está presente ao longo de todo o seu comprimento. É revestido por células endoteliais e preenchido com LCR (König *et al.*, 2004).

As suas principais funções passam por controlar a maioria das sensações e motilidade do corpo mediando sinais motores que descem do encéfalo, intervindo na informação sensorial que ascende à medula espinhal e, por fim, atuando como um centro de reflexos espinhais (Uemura, 2015c).



**Figura 6** – Secção transversal da medula espinhal identificando zonas de substância cinzenta e branca e as suas funções gerais. Os tratos específicos da substância branca não aparecem em todas as áreas da medula espinhal. Por exemplo, na região cervical existem alguns que não são representados e não possui corno intermediário da substância cinzenta. A matéria cinzenta é dividida em 10 zonas baseadas na arquitetura celular: essa divisão histológica tem alguma correlação com a sua função. O arranjo e a distribuição de todas as zonas são variáveis em toda a medula, especialmente nas áreas indicadas por um asterisco (\*). Cores: verde = sensoriais; turquesa = autonómicas; vermelho = motoras (adaptado de Thomson & Hahn, 2012b).

## 2. INFLAMAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema imunitário é um conjunto extremamente complexo de mecanismos de defesa interligados que coletivamente destroem ou controlam quase todos os agentes invasores ou ameaças do corpo e reparam qualquer dano subsequente nos tecidos (Day, 2012; Lyman *et al.*, 2014; Tizard, 2013a). Essa complexidade progrediu para permitir uma neutralização eficiente de inúmeros agentes patogênicos, no entanto, também pode ter contribuído para possíveis falhas dos mecanismos reguladores deste sistema e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de doenças imunomediadas (Day, 2012).

Este sistema divide-se em dois componentes funcionais, o sistema inato e o sistema adaptativo (ou adquirido), que colaboram com a finalidade de proteção do corpo do animal (Day, 2012; Gallucci, 2016). O sistema inato é a primeira linha de defesa do corpo que expressa respostas rápidas e que estimula a imunidade adaptativa. Consiste basicamente nos efeitos inespecíficos das barreiras físicas e bioquímicas do SNC (como a pele, as membranas mucosas ou o pH) em conjunto com a ação dos leucócitos, mediadores inflamatórios e a via alternativa do sistema do complemento (Abbas *et al.*, 2016a; Day, 2012; Yates, 2014). Para o correto desempenho das suas funções, o sistema inato contém recetores que detetam moléculas microbianas e moléculas libertadas por células danificadas ou necróticas frequentemente denominadas de padrões moleculares associados a agentes patogênicos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs), respetivamente (Abbas *et al.*, 2016b; Doan *et al.*, 2013; Vandeveldel *et al.*, 2012b). Uma vez que este sistema não possui nenhuma forma de memória, cada situação de infeção é resolvida de forma idêntica (Abbas *et al.*, 2016b; Tizard, 2013a). Já o sistema adquirido fornece uma resposta tardia, mas personalizada às ameaças infecciosas, resultando na produção de anticorpos (imunidade humoral), respostas das células T (imunidade celular) e memória imune. É mediada pelos linfócitos T e B, que só se tornam totalmente operacionais após o nascimento (Abbas *et al.*, 2016a; Callahan & Yates, 2014; Day, 2012; Gallucci, 2016).

A inflamação consiste numa resposta homeostática de tecidos vascularizados com o intuito de eliminar agentes lesivos, que podem ser de origem infecciosa ou não infecciosa, e restaurar as suas funções fisiológicas. No entanto, a neuroinflamação difere da inflamação periférica particularmente nas principais células envolvidas, os astrócitos e microglia (Lyman *et al.*, 2014; Vandeveldel *et al.*, 2012b).

Comparativamente a outros órgãos, o SNC aparenta estar mal preparado para participar na resposta imune adaptativa, já que não apresenta uma população significativa de linfócitos nem um sistema de drenagem linfática. Contudo, apesar do

SNC possuir uma barreira hematoencefálica que o protege de substâncias potencialmente neurotóxicas presentes no sangue, as células T ativadas conseguem atravessá-la e acumular-se quando reconhecem o antigénio apresentado pela microglia (Kipnis *et al.*, 2001; Vandeveld *et al.*, 2012b). Sendo assim, a resposta inflamatória do SNC envolve tanto a infiltração de células imunitárias periféricas como as respostas das células residentes no mesmo (Spitzbarth *et al.*, 2012).

As respostas inflamatórias do SNC tendem a ser dominadas pelas células mononucleares. Todos os linfócitos T expressam um cluster de diferenciação 3 (CD3), presente em todas as fases de desenvolvimento do linfócito T auxiliar (T4) e do citotóxico (T8), que pode reconhecer e processar antígenos e atacar e destruir células anormais, respetivamente (Kerschensteiner *et al.*, 2009; Kipnis *et al.*, 2001). Já a expressão de citocinas que inclui interleucinas (IL), interferões (IFN) e membros da família do fator de necrose tumoral (TNF) é regulada em função das células T da imunidade adquirida e também por macrófagos (por exemplo) da imunidade inata (Kerschensteiner *et al.*, 2009; Spitzbarth *et al.*, 2012). Quando o animal está doente, as citocinas exercem ações pró-inflamatórias e anti-inflamatórias e causam *stress* oxidativo, neurotoxicidade, apoptose, astrogliose e ativação da microglia (Kerschensteiner *et al.*, 2009). A microglia desempenha um papel crucial no processo de neuroinflamação, dado que exhibe plasticidade funcional durante a ativação, envolvendo alterações no número de células, morfologia, expressão de recetores de superfície e produção de fatores de crescimento e citocinas. A ativação da mesma pode adquirir dois tipos distintos, um fenótipo pró-inflamatório (M1) ou anti-inflamatório (M2). As primeiras aumentam a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , espécies reativas de oxigénio e óxido nítrico e reduzem a produção de fatores neurotróficos que levam à citotoxicidade, ativação de astrócitos e neurodegeneração enquanto as microglias M2 reduzem as respostas pró-inflamatórias e produzem altos níveis de citocinas anti-inflamatórias e fatores neurotróficos (Michelucci *et al.*, 2009; Ransohoff & Perry, 2009; Tang & Le, 2016).

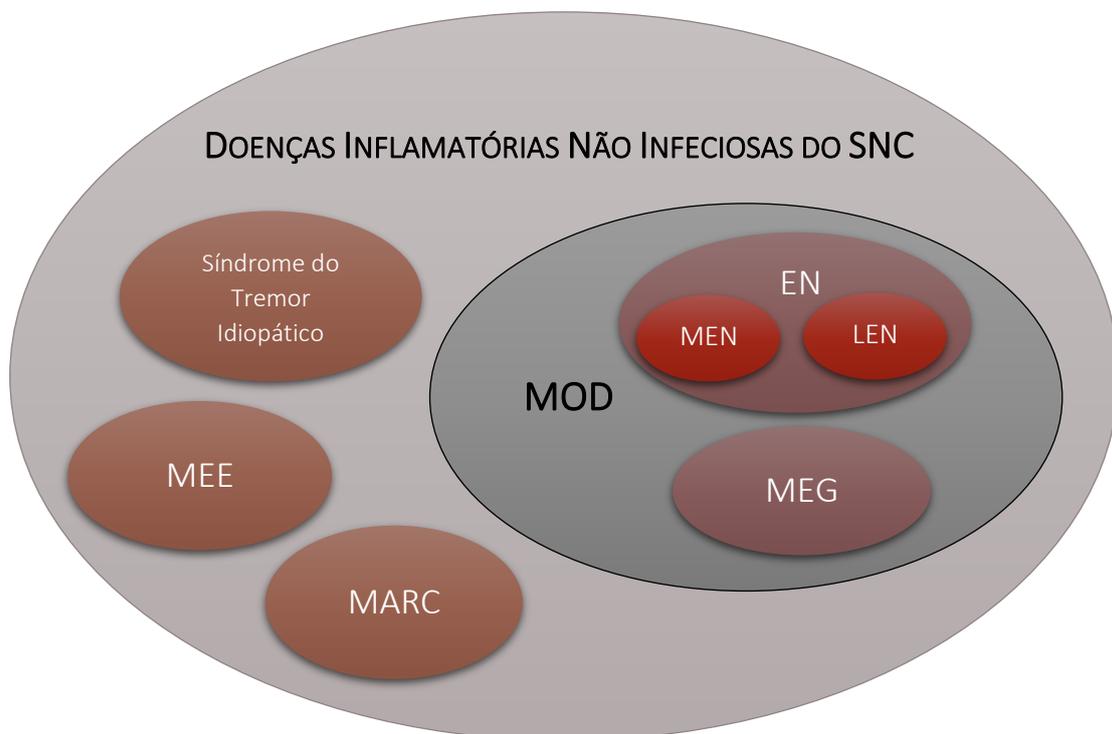
No caso das MOD, algumas investigações imuno-histoquímicas revelaram uma predominância de macrófagos com antigénio MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade) de Classe II e linfócitos T CD3, que é sugestivo de uma reação de hipersensibilidade tardia ou de tipo IV mediada por células T, principalmente na MEG e LEN (Kipar *et al.*, 1998; Lezmi *et al.*, 2007; Pedersen *et al.*, 2011). Para além disso, nas MOD observou-se a presença de uma astrogliose reativa acentuada e do auto-anticorpo para a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) (Matsuki *et al.*, 2004; Shibuya *et al.*, 2007; Toda *et al.*, 2007). Quando uma resposta imune adaptativa se desencadeia, as moléculas de antigénio são quebradas e os seus fragmentos devem ligar-se a recetores apropriados de apresentação de antigénio. Esses recetores são glicoproteínas

codificadas por genes localizados num imenso aglomerado de genes denominado de MHC (Abbas *et al.*, 2016c; Callahan, 2014a). Cada MHC possui uma estrutura bastante consistente com cerca de 200 genes divididos em três regiões que possuem distintas classes de *loci* de genes, a classe I, II e III (Callahan, 2014a, Tizard, 2013b). A classe II, como encontrada nas MOD, é expressa apenas em células apresentadoras de antígenos profissionais como células dendríticas, macrófagos e linfócitos, e a sua função é apresentar antígenos aos Linfócitos T CD4+ (Tizard, 2013b). As reações de hipersensibilidade são classificadas consoante o principal mecanismo imunológico responsável pela lesão e/ou doença em quatro tipos, do I ao IV. Os tipos I a III constituem as hipersensibilidades do tipo imediato envolvendo anticorpos, que atingem altos níveis nos soros e tecidos e iniciam respostas muito rapidamente. Já as células T medeiam as respostas do tipo IV ou tardio, denominado assim uma vez que após as exposições iniciais, decorre algum tempo para gerar linfócitos T suficientes para preparar uma resposta (Abbas *et al.*, 2016d; Callahan, 2014b; Tizard, 2013c).

Embora a neuroinflamação tenha sido investigada em diversas doenças do SNC e apesar das recentes descobertas, os mecanismos ainda permanecem incompreensíveis para as MOD (Coates & Jeffery, 2014).

### 3. MENINGOENCEFALOMIELITES DE ORIGEM DESCONHECIDA

O termo “meningoencefalomielites de origem desconhecida” (MOD) é utilizado para definir um grupo de doenças inflamatórias, não infecciosas e idiopáticas do sistema nervoso central que ainda não têm diagnóstico definitivo (Coelho *et al.*, 2018; Cornelis *et al.*, 2019; Granger *et al.*, 2010; Heller, 2017; Schatzberg, 2010). Para a obtenção do mesmo, é necessária uma avaliação histopatológica do tecido afetado, através de biópsia *antemortem* ou necrópsia. Consoante o resultado da histopatologia, os cães podem então ser classificados, uma vez que cada doença apresenta características inerentes (Heller, 2017; Talarico & Schatzberg, 2010; Vitale & Foss, 2019). As MOD incluem vários subtipos, nomeadamente a meningoencefalomielite granulomatosa (MEG) e as encefalites necrosantes (EN) que se subdividem em meningoencefalite necrosante (MEN) e leucoencefalite necrosante (LEN) (figura 7) (Hoon-Hanks *et al.*, 2018; Park *et al.*, 2012; Talarico & Schatzberg, 2010). Apesar de a meningite-arterite responsiva a corticosteroides (MARC) e a meningoencefalite eosinofílica (MEE) serem também doenças inflamatórias e idiopáticas do sistema nervoso, são mais facilmente identificadas *antemortem*, pelo que não estão abrangidas nas MOD (Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2016b).



**Figura 7** – As MOD aglomeram a meningoencefalomielite granulomatosa (MEG) e as encefalites necrosantes (EN) que, por sua vez, abrangem a meningoencefalite necrosante (MEN) e a leucoencefalite necrosante (LEN). Fora deste grupo, encontramos a meningite-arterite responsiva a corticosteroides (MARC), a meningoencefalite eosinofílica (MEE) e a Síndrome do Tremor Idiopático (STI) que se diferenciam das MOD devido às suas particularidades distintas em termos de sinais clínicos, análise do LCR e histopatologia (adaptado de Coates & Jeffery, 2014).

Como esta nomenclatura é associada a um diagnóstico *antemortem* e presuntivo, na grande maioria dos casos, este é realizado através de uma abordagem abrangente que inclui avaliação dos sinais neurológicos, exame físico completo, análise do líquido cefalorraquidiano, imagiologia do SNC (ressonância magnética e/ou tomografia computadorizada) e despiste de doenças infecciosas assim como de doenças sistêmicas e/ou neoplásicas (Coelho *et al.*, 2018; Keegan *et al.*, 2019; Talarico & Schatzberg, 2010).

A etiopatogenia destas doenças permanece incerta apesar de já se terem teorizado causas genéticas, autoimunes, infecciosas, neoplásicas e tóxicas (Charalambous *et al.*, 2013; Keegan *et al.*, 2019; Lazzerini *et al.*, 2015; Park *et al.*, 2012; Vitale & Foss, 2019). No entanto, nenhuma dessas teorias foi comprovada e então pressupõe-se uma etiologia multifatorial com uma combinação de predisposição genética e “gatilhos” que desencadeiam uma resposta imunológica excessiva (Coates & Jeffery, 2014; Hoon-Hanks *et al.*, 2018; Jeffery *et al.*, 2017). Isto, juntamente com a resposta positiva ao tratamento imunossupressor, sugere que as MOD são mediadas pelo sistema imunitário (Cornelis *et al.*, 2019).

Tal como o nome indica, a inflamação pode afetar o encéfalo (encefalite), as meninges que o revestem (meningite) e até mesmo a medula espinhal (mielite). Devido à proximidade entre estas estruturas, várias áreas podem estar afetadas simultaneamente (Griffin *et al.*, 2008; Muñana, 2014; Radaelli & Platt, 2002; Thomas, 1998; Vitale & Foss, 2019). A apresentação clínica da meningoencefalomielite é, então, variável conforme a distribuição (focal ou multifocal) e a localização das lesões no SNC (Coates & Jeffery, 2014; Gandini *et al.*, 2010; Griffin *et al.*, 2008; Talarico & Schatzberg, 2010). Por norma, sinais sistêmicos são pouco frequentes, no entanto, pode aparecer ocasionalmente pirexia, anorexia, depressão e/ou leucocitose (Cornelis *et al.*, 2019; Dewey, 2016b; Lorenz *et al.*, 2011b; Talarico & Schatzberg, 2010).

Geralmente, as MOD são de início agudo e de natureza progressiva (Charalambous *et al.*, 2013; Gandini *et al.*, 2010; Lorenz *et al.*, 2011b). Ocorrem predominantemente em cães de raça pequena sendo que alguns subtipos apresentam predisposição racial (Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2016b; Park *et al.*, 2012). No entanto, podem afetar qualquer cão tendo também sido descritas outras raças de diferente porte como o Springer Spaniel Inglês, o Galgo Inglês e o Labrador Retriever (Cornelis *et al.*, 2016b; Daly *et al.*, 2006; Estey *et al.*, 2014; Jeffery *et al.*, 2017). Embora as fêmeas sejam sobrerrepresentadas quando se trata da MEG, ambos os sexos são afetados, não possuindo predisposição sexual (Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2019; Talarico & Schatzberg, 2010). A idade média de início dos sinais neurológicos é de 55 meses sendo que um estudo retrospectivo, com o objetivo de comparar imagiologia

de doenças neoplásicas, vasculares e inflamatórias do SNC, concluiu que a idade média para cães com doença inflamatória é de 5 anos contrapondo com 9 anos para neoplasia e 11 anos para doença vascular (Talarico & Schatzberg, 2010; Young *et al.*, 2014).

### 3.1. MENINGOENCEFALOMIELITE GRANULOMATOSA

Em 1962, a doença atualmente nomeada MEG, foi descrita como reticulose por Koestner e Zeman. Este termo é alusivo a um aumento anormal de células derivadas ou relacionadas com os macrófagos (células provenientes do monócito) (Cordy, 1979; Koestner, 1975). Visto que se detetaram histiócitos nas lesões da MEG, esta podia ser classificada como uma forma de reticulose (O'Neill *et al.*, 2005; Talarico & Schatzberg, 2010). Porém, dez anos mais tarde, a reticulose foi dividida em três categorias, incluindo a inflamatória, a neoplásica e a microgliomatose (Fankhauser *et al.*, 1972; Suzuki *et al.*, 2003a). Assim, Braund *et al.*, propuseram a substituição da nomenclatura “reticulose inflamatória do encéfalo e da medula espinhal” pelo termo MEG (Braund *et al.*, 1978; Thomas & Eger, 1989).

Tal como já foi mencionado, trata-se de uma doença inflamatória, não supurativa, de origem desconhecida que afeta o SNC e estima-se que pode representar até 25% das doenças do SNC de cães, sendo considerada extremamente rara em gatos (Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2019; Estey & Dewey, 2017; Talarico & Schatzberg, 2010; Tipold, 1995).

#### 3.1.1. ETIOLOGIA E PATOGENIA

Imensos estudos foram realizados com o propósito de desvendar a etiopatogenia da MEG, no entanto, a verdadeira causa desta doença permanece desconhecida. Ainda assim, com os resultados obtidos, especula-se que esta seja de origem multifatorial necessitando de fatores desencadeantes de uma resposta imunológica excessiva, de contribuição ambiental e de predisposição genética para o seu desenvolvimento (Barber, 2011; Flegel *et al.*, 2011; Granger *et al.*, 2010; Heller *et al.*, 2019; Schatzberg *et al.*, 2005; Talarico & Schatzberg, 2010; Uchida, 2016).

Ao longo dos anos, criaram-se várias teorias para a sua etiologia nomeadamente causas genéticas, autoimunes, infecciosas, neoplásicas e tóxicas (Amude *et al.*, 2010; Heller *et al.*, 2019; Sorjonen, 1990; Thomas, 1998; Tipold, 1995).

A etiologia infecciosa tem sido debatida por vários autores, propondo bactérias como *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Rickettsia* spp., *Bartonella* spp. e *Mycoplasma canis*, parasitas como *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum* e/ou vírus como adeno-, herpes-, parvo-, morbilli-, bornavirus, parainfluenza e LaCrosse (Amude *et al.*, 2010;

Barber, 2011; Breitschwerdt *et al.*, 2004; Coelho *et al.*, 2018; Cordy, 1979; Meinkoth *et al.*, 1998; Okamoto *et al.*, 2002; Schatzberg *et al.*, 2005; Tatum *et al.*, 1999; Thomas & Eger, 1989; Weissenböck *et al.*, 1998). No caso da bactéria *Mycoplasma canis*, um estudo concluiu que a detecção da mesma por PCR (*Polymerase Chain Reaction*) foi significativamente associada ao diagnóstico de MEG e MEN. Contudo, a interpretação da relação entre a doença e o microrganismo em questão não foi clara, uma vez que pode ser a sua etiologia primária ou ser decorrente de uma doença existente e consequente imunossupressão do animal (Barber, 2011; Barber *et al.*, 2012). Ainda assim, os estudos não foram eficazes em encontrar evidências convincentes para as propostas apresentadas.

Relativamente a causas tóxicas, Sutton e Atwell relataram o diagnóstico de MEG em dois cães após o tratamento com levamisol. Os autores concluíram que, como os dois animais estavam infetados com *Dirofilaria immitis*, era possível que este parasita ou o agente etiológico (ainda desconhecido) da MEG pudesse ter modificado a resposta celular ao fármaco (Sutton & Atwell, 1982).

A etiologia neoplásica também foi postulada, principalmente quando se tratava de grandes lesões focais de MEG, uma vez que estas podem possuir um índice mitótico variável e pleomorfismo celular. Porém, foi demonstrado que poderia ser o caso de um erro de diagnóstico, sendo um linfoma do SNC ou uma neoplasia histiocítica confundida com MEG (Cuddon & Smith-Maxie, 1984).

Um estudo recente tentou desvendar possíveis fatores ambientais, tendo em conta a idade, sexo, raça e condição corporal do animal no momento do diagnóstico. Incluíram também a estação do ano em questão, a data da última vacinação e a densidade populacional humana. Nenhuma das variáveis foi associada ao diagnóstico de MEG, embora as fêmeas aparentassem uma maior probabilidade de possuir a doença comparativamente aos machos. No entanto, essa associação também não foi significativa (Heller *et al.*, 2019).

Finalmente, a etiologia imunomediada tem sido considerada a teoria mais provável (Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2019; Song *et al.*, 2019). Uma pesquisa imuno-histoquímica constatou que as células inflamatórias encontradas no interior de lesões de MEG, compreendiam predominantemente macrófagos com antigénio MHC de Classe II e linfócitos T CD3, o que é sugestivo de uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por células T (Kipar *et al.*, 1998). Para além disso, estudos demonstraram que todos os casos com MEG e MEN possuíam níveis elevados de um auto-anticorpo anti-astrocítico, particularmente contra a proteína ácida fibrilar glial (GFAP), ao contrário da maioria dos casos de outras doenças inflamatórias do SNC

(Matsuki *et al.*, 2004; Shibuya *et al.*, 2007; Toda *et al.*, 2007). Este parâmetro será explicado com maior detalhe na patogenia da MEN.

### 3.1.2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A meningoencefalomielite granulomatosa é descrita normalmente em raças pequenas de meia-idade (idade média aproximadamente de 5 anos), com alguma predisposição para raças terrier e “toy”, apesar de poder afetar qualquer idade e raça incluindo as de grande porte (Cornelis *et al.*, 2016b; Estey *et al.*, 2014; Estey & Dewey, 2017; Hecht, 2016; Lorenz *et al.*, 2011b; Muñana, 2014; Talarico & Schatzberg, 2010; Thomas, 1998). Embora se tenha relatado algum predomínio de fêmeas nesta doença (Kipar *et al.*, 1998; Muñana & Luttgen, 1998), em estudos mais recentes não foi detetada nenhuma diferença estatística entre sexos (Cornelis *et al.*, 2016a; Granger *et al.*, 2010; Talarico & Schatzberg, 2010).

Geralmente a doença tem um início agudo e é inexoravelmente progressiva. Se o animal não receber tratamento atempadamente, a MEG é fatal em apenas alguns dias ou semanas (Cherubini *et al.*, 2006; Kitagawa *et al.*, 2004; O’Neill *et al.*, 2005; Talarico & Schatzberg, 2010; Thomas, 1998). Os sinais clínicos variam conforme o tipo morfológico encontrado e o local da lesão no SNC (Coates & Jeffery, 2014). Excepcionalmente pode existir envolvimento do sistema nervoso periférico (Fliegner *et al.*, 2006).

A doença pode manifestar-se em três padrões de distribuição histológica distintos incluindo a forma disseminada, focal e ocular (Adamo *et al.*, 2007b; Lorenz *et al.*, 2011b; Muñana, 2014). Tal como supracitado, cada uma destas formas tem sido relacionada a uma apresentação clínica distinta, incluindo um início agudo e progressão rápida em cães com MEG multifocal; uma progressão mais demorada em casos focais e sinais agudos de disfunção visual em animais com a forma ocular (Demierre *et al.*, 2001; Nuhsbaum *et al.*, 2005; Thomas, 1998; Vite, 2005). Um estudo concluiu que o curso clínico do MEG está relacionado com a rapidez da progressão das lesões granulomatosas e não com o seu tamanho (Demierre *et al.*, 2001). Sendo assim, as formas ocular e disseminada são geralmente relacionadas a tempos de sobrevivência mais curtos (Vite, 2005). Aparentemente, tanto a substância branca como a cinzenta são igualmente afetadas na doença aguda progressiva enquanto na doença crônica a substância branca está predominantemente envolvida (Coates & Jeffery, 2014).

Na forma focal, o prosencéfalo e o tronco encefálico são os locais mais comumente afetados, apresentando granulomas focais. Frequentemente desenvolvem-se massas semelhantes a tumores quando as células de um elevado

número de lesões perivasculares coalescem. Assim sendo, a doença focal causa sinais clínicos sugestivos de uma única lesão ocupante do espaço, tornando-se importante diferenciá-la de neoplasias (Amude *et al.*, 2010; Bagley *et al.*, 2009; Coates & Jeffery, 2014; Granger *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2012; Talarico & Schatzberg, 2010; Uchida *et al.*, 2016; Vite, 2005). Caso o prosencéfalo esteja afetado, é possível observar mudança de comportamento, estado mental alterado, pressão da cabeça contra um objeto, rotação da cabeça, realização de círculos, défices nas reações posturais, perda de visão, alterações pupilares e convulsões. Já uma lesão no tronco encefálico poderia transmitir-se em estado mental alterado, ataxia vestibular e proprioceptiva, paresia/tetraparesia, défices nas reações posturais, anormalidades sensoriais e pupilares e disfunção de nervos cranianos (exceto do nervo ótico e olfatório). Por fim, uma alteração cerebelar poderia demonstrar tremores intencionais principalmente da cabeça e olhos, possíveis sinais vestibulares, anisocoria, défices de ameaça ipsilaterais à lesão e ataxia cerebelar (Dewey, 2016a; Garosi, 2014; Lorenz *et al.*, 2011c; Thomas, 2010; Vite, 2005; Vite & Cross, 2011). Normalmente lesões mais rostrais apresentam sinais clínicos contralaterais à localização da lesão, enquanto as lesões que afetam a ponte, medula oblonga e medula espinhal resultam em défices ipsilaterais (Vite & Cross, 2011).

A apresentação disseminada é a mais frequente e o animal pode demonstrar qualquer combinação de sinais clínicos descritos anteriormente, uma vez que pelo menos duas estruturas estão envolvidas, sendo elas o nervo ótico, o prosencéfalo, o cerebelo, o tronco encefálico, a medula espinhal ou as meninges (Granger *et al.*, 2010; Muñana, 2014; Suzuki *et al.*, 2003; Talarico & Schatzberg, 2010; Uchida *et al.*, 2016).

Por fim, a forma ocular é a menos relatada e é caracterizada pelo início súbito de comprometimento visual, com pupilas dilatadas uni ou bilateralmente (mais frequente) não responsivas à luz devido à neurite ótica. Ocasionalmente pode desenvolver-se uveíte anterior ou posterior e mais raramente, descolamento ou hemorragia da retina. À fundoscopia, é possível observar-se alguma hemorragia focal, dilatação dos vasos sanguíneos e/ou hiperémia e edema do disco ótico. Esta forma pode desenvolver-se sozinha ou associada à doença focal ou disseminada (Amude *et al.*, 2010; Coates & Jeffery, 2014; Garmer *et al.*, 1981; Gelatt, 2014; Kitagawa *et al.*, 2009; Nuhsbaum *et al.*, 2002; Vite, 2005).

### 3.2. ENCEFALITES NECROSANTES

As EN estão incluídas nas MOD e apresentam lesões necróticas características que permitem distingui-las histopatologicamente de MEG. Existem 2 subtipos, nomeadamente a MEN e a LEN, que aparentam ter disparidades relativamente à

predisposição de raças e distribuição de lesões no SNC. Ainda assim, devido ao quadro clínico e neuropatologia semelhante, o termo abrangente EN deve ser utilizado preferencialmente antes de um diagnóstico definitivo (Coates & Jeffery, 2014; Talarico & Schatzberg, 2010).

### 3.2.1. MENINGOENCEFALITE NECROSANTE

A MEN é uma doença do SNC descrita pela primeira vez no final da década de 1960 como uma doença específica de raça, vulgarmente reconhecida como “encefalite do cão Pug” (Cordy & Holliday, 1989; Talarico & Schatzberg, 2010; Vandeveldel *et al.*, 2012b). Desde então, esta doença tem sido identificada noutros cães de raça pequena, nomeadamente nas raças Bichon Maltês, Chihuahua, Pequinês, Boston Terrier, Shih-tzu, Griffon de Bruxelas, West Highland White Terrier, Yorkshire Terrier, Coton du Tulear e Papillon sendo então preferível o termo MEN (Aresu *et al.*, 2007; Cantile *et al.*, 2001; Cooper *et al.*, 2014; Higgings *et al.*, 2008; Panciera *et al.*, 1987; Stalis *et al.*, 1995).

#### 3.2.1.1. ETIOLOGIA E PATOGENIA

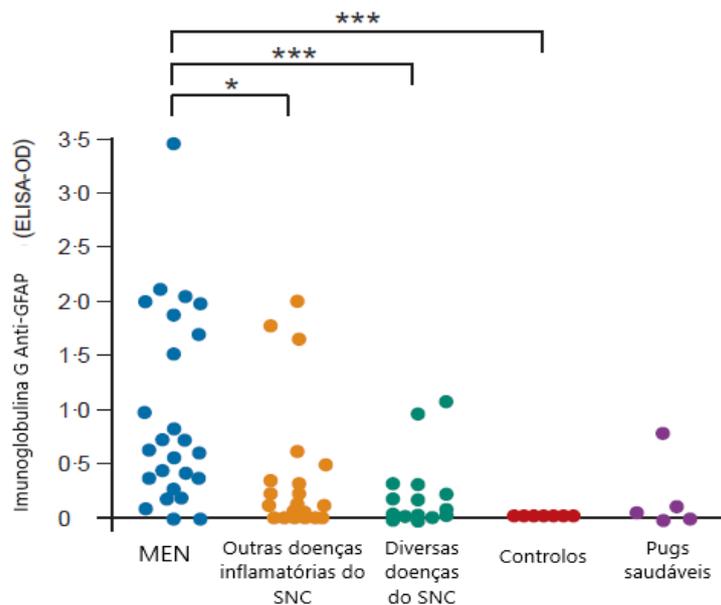
A etiopatogenia da MEN ainda não está completamente elucidada embora se tenha postulado que a mesma possui causas multifatoriais com uma componente imunomediada que ocorre como resultado de suscetibilidade genética (Coates & Jeffery, 2014; Kobayashi *et al.*, 1994; Pedersen *et al.*, 2011; Talarico & Schatzberg, 2010).

Inicialmente suspeitou-se que a doença pudesse ter uma componente infecciosa, particularmente de origem bacteriana, mas inúmeras investigações e estudos completos falharam em identificar um agente infeccioso consistente que contribua para o desenvolvimento da doença (Barber *et al.*, 2010; Coelho *et al.*, 2018; Cooper *et al.*, 2014; Jeffery *et al.*, 2017). Alguns investigadores defenderam também que as lesões histopatológicas da MEN se assemelhavam a alterações associadas a encefalites virais noutras espécies, nomeadamente de herpes-, adeno- ou parvovírus, no entanto, tal como já foi referido, o envolvimento viral não foi demonstrado (Barber *et al.*, 2012; Cordy & Holliday, 1989; Kobayashi *et al.*, 1994; Schatzberg *et al.*, 2005).

Uma vez que esta doença aparenta apresentar predisposição racial, estudos genéticos recentes tentaram identificar *loci* de risco associados ao desenvolvimento de MEN em certas raças de cães. Relativamente à raça Pug, os investigadores reconheceram 2 *loci* de risco associados à doença nos cromossomas 8 e 12. Já nos cães de raça Maltês, foi possível identificar também 2 *loci* de risco nos cromossomas 4 e 15 (Barber *et al.*, 2011; Schrauwen *et al.*, 2014). A identificação de fatores de risco

genéticos assume um papel fundamental e relevante na compreensão da fisiopatologia desta doença, na identificação de animais em risco e na instituição de um tratamento adequado (Barber *et al.*, 2011).

Em vários estudos, os investigadores detetaram a presença elevada de um auto-anticorpo (imunoglobulina G) contra os astrócitos, em particular contra a GFAP, no LCR de cães com esta doença, sugerindo que este parâmetro poderia ser utilizado como marcador diagnóstico da MEN (figuras 8 e 9). Tem a vantagem de poder ser identificado em fases agudas ou crónicas da doença e após administração de medicação imunossupressora (Matsuki *et al.*, 2004; Matsuki *et al.*, 2008; Shibuya *et al.*, 2007; Toda *et al.*, 2007; Uchida *et al.*, 1999). A GFAP é uma proteína de filamento intermediária encontrada em células gliais, nomeadamente em astrócitos. Apesar de não se conhecer em concreto todas as suas funções, sabe-se que é relevante na manutenção da morfologia dos astrócitos, na integridade da barreira hematoencefálica e adquire um papel fundamental na gliose reativa e regeneração nervosa após um traumatismo ou doença do SNC (Eng, 1985; Liedtke *et al.*, 1996; Pekny & Pekna, 2004; Sofroniew & Vinters, 2010). O significado da presença deste auto-anticorpo ainda não foi totalmente esclarecido, podendo estar envolvido na causa ou na consequência desta doença. No entanto, supõe-se que a produção de auto-anticorpos anti-GFAP pode ser causada pela libertação de GFAP de astrócitos danificados que induz a autoimunidade. Além disso, a presença simultânea de GFAP e IgG anti-GFAP pode levar à formação e deposição de complexos imunes, explicando uma possível causa de MEN (Shibuya *et al.*, 2007; Suzuki *et al.*, 2003; Toda *et al.*, 2007; Uchida *et al.*, 1999).



**Figura 8** – Auto-anticorpos contra a GFAP no LCR de cães com MEN, outras doenças inflamatórias do SNC, diversas doenças do SNC, beagles e labradores retrievers saudáveis (controlos) e pugs saudáveis. Cada ponto representa a concentração média de ensaios duplicados (\*  $P < 0,05$ , \*\*\*  $P < 0,001$ ) (adaptado de Toda *et al.*, 2007).





andar em círculos, pressionar a cabeça contra um objeto e cegueira central (Cordy & Holliday, 1989; Cooper *et al.*, 2014; Granger *et al.*, 2010; Levine *et al.*, 2008; Zapien *et al.*, 2018).

### 3.2.2. LEUCOENCEFALITE NECROSANTE

Em 1993, a LEN foi descrita pela primeira vez em Yorkshire Terriers, e desde então, muitos outros casos têm sido reportados na literatura, até que mais recentemente, foi relatada também no Bulldog Francês (Spitzbarth *et al.*, 2010; Timmann *et al.*, 2007; Tipold *et al.*, 1993). Esta doença tem sido referida na literatura como “encefalite necrosante de Yorkshire Terriers”, mas a nomenclatura LEN é considerada um termo mais preciso e adequado, uma vez que a doença também acomete outra raça de pequeno porte (Higginbotham *et al.*, 2007; Talarico & Schatzberg, 2010).

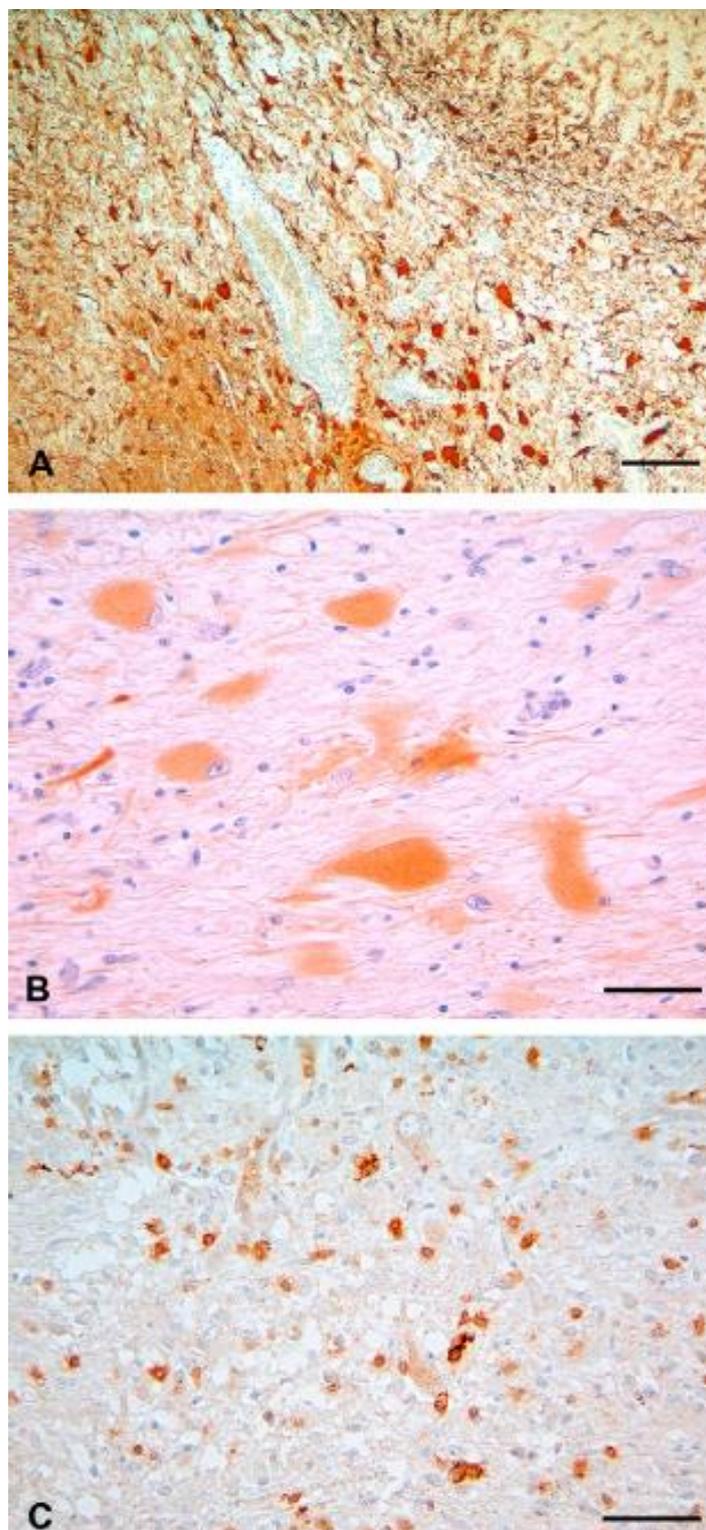
#### 3.2.2.1. ETIOLOGIA E PATOGENIA

Similarmente às outras duas doenças, a sua etiopatogenia permanece incerta. As lesões histopatológicas da LEN sugerem uma etiologia infecciosa. No entanto, não foram encontradas evidências de agentes patogênicos (Kuwamura *et al.*, 2002; Lezmi *et al.*, 2007; Schatzberg *et al.*, 2005; Tipold *et al.*, 1993).

Dois estudos conjecturaram a possibilidade de que lesões ocupadoras de espaço na cisterna quadrigeminal poderiam predispor a uma inflamação necrosante do SNC em cães de porte pequeno, uma vez que alguns animais com quistos aracnóides apresentavam concomitantemente uma meningoencefalite (Beard *et al.*, 2011; Reed *et al.*, 2009).

As análises imuno-histoquímicas da LEN identificaram numerosos astrócitos com morfologia fibrilhar ou gemistocítica marcados para expressão de GFAP (figura 11A). No entanto, pela primeira vez, também foram detetadas, dentro e na periferia de focos necróticos, abundantes células gemistocíticas e, em menor número, células semelhantes a astrócitos fibrilhares marcadas para expressão de vimentina (figura 11B). Já as células mononucleares consistiam maioritariamente de linfócitos T CD3 associados à expressão de MHC classe II, com escassos linfócitos B e células plasmáticas no interior de regiões de necrose e infiltrados perivascularares (figura 11C). A astrogliose e a formação de gemistócitos são proeminentes e frequentes em cães com esta doença. À semelhança da MEG, estes resultados são sugestivos de uma possível inflamação imunomediada (Kipar *et al.*, 1998). Contudo, em vez de macrófagos, as

células da microglia ativadas desempenham um papel dominante como células apresentadoras de antígeno e fagocíticas, permitindo a distinção entre a LEN e a MEG (Kipar et al., 1998; Lezmi et al., 2007; Spitzbarth et al., 2010; Suzuki et al., 2003).



**Figura 11** – (A) Secção do encéfalo marcada para expressão de GFAP e mostrando numerosos astrócitos fibrilares e gemistocíticos. Imuno-histoquímica (IHQ). Bar, 200 mm. (B) Secção do encéfalo marcada para expressão de vimentina mostrando células semelhantes a gemistócitos. IHC. Bar, 50 mm. (C) Secção do encéfalo marcado para expressão de CD3 mostrando numerosas células T infiltrantes. IHC. Bar, 50 mm (adaptado de Spitzbarth et al., 2010).

### 3.2.2.2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A LEN é uma encefalite multifocal, necrosante e não supurativa, que ocorre principalmente em cães da raça Yorkshire Terrier, mas também em Bulldog Francês como foi supramencionado (Kuwamura *et al.*, 2002; Lezmi *et al.*, 2007; Timmann *et al.*, 2007; Tipold *et al.*, 1993). É caracterizada por leucoencefalite não supurativa com numerosos focos necróticos presentes predominantemente na substância branca do prosencéfalo e no tronco encefálico (Kuwamura *et al.*, 2002; Lezmi *et al.*, 2007; Lotti *et al.*, 1999). Contudo, o envolvimento do tronco encefálico não é consistente para todos os cães afetados com esta doença, estando, nestes casos, as lesões restritas à substância branca dos hemisférios cerebrais (Von Praun *et al.*, 2006).

A sintomatologia manifesta-se normalmente em jovens adultos, variando entre 1 e 5 anos de idade (Kuwamura *et al.*, 2002; Timmann *et al.*, 2007; Tipold *et al.*, 1993). No entanto, já foi descrita em animais bastante mais velhos (Ducoté *et al.*, 1999; Lezmi *et al.*, 2007). Apesar do curso desta doença ser muito variável, esta normalmente é progressiva e crónica, podendo alternar entre vários meses até um ano e meio (Kuwamura *et al.*, 2002; Lotti *et al.*, 1999; Sawashima *et al.*, 1996).

Dependendo da localização das lesões, os animais podem revelar sintomatologia compatível com alterações prosencefálicas e/ou do tronco encefálico, podendo abranger sinais clínicos como inclinação da cabeça, convulsões, marcha anormal, défices visuais e proprioceptivos, e sinais vestibulares centrais (Beard *et al.*, 2011; Coates & Jeffery, 2014; Kuwamura *et al.*, 2002; Lezmi *et al.*, 2007; Lotti *et al.*, 1999; Sawashima *et al.*, 1996; Timmann *et al.*, 2007; Tipold *et al.*, 1993). Destaca-se o facto de que, num estudo de 2010, as alterações não se restringiram apenas ao encéfalo, envolvendo também os nervos óticos e a retina. Embora a cegueira seja um sinal clínico frequente em animais com LEN, o exame histológico destas estruturas não foi efetuado em estudos anteriores (Sawashima *et al.*, 1996; Spitzbarth *et al.*, 2010).

Existem bastantes semelhanças entre a LEN e a MEN nomeadamente o seu curso rapidamente progressivo e crónico, a proliferação da microglia exuberante nas lesões e a existência de lesões quísticas necróticas na substância branca. No entanto, o padrão de distribuição de lesões encontrado nesta doença é distinto do encontrado na MEN: as lesões de LEN são multifocais e localizadas em áreas periventriculares do cérebro e núcleos basais, tálamo e tronco encefálico, e são geralmente unilaterais ou assimétricas se bilaterais, contrastando com as alterações associadas à MEN que estão localizadas predominantemente nos hemisférios cerebrais. Sendo assim, permanece incerto se estas encefalites são doenças específicas de raça ou diferentes variações de uma única doença (Lotti *et al.*, 1999; Tipold *et al.*, 1993; Vandeveldel *et al.*, 2012b).

#### 4. DIAGNÓSTICO

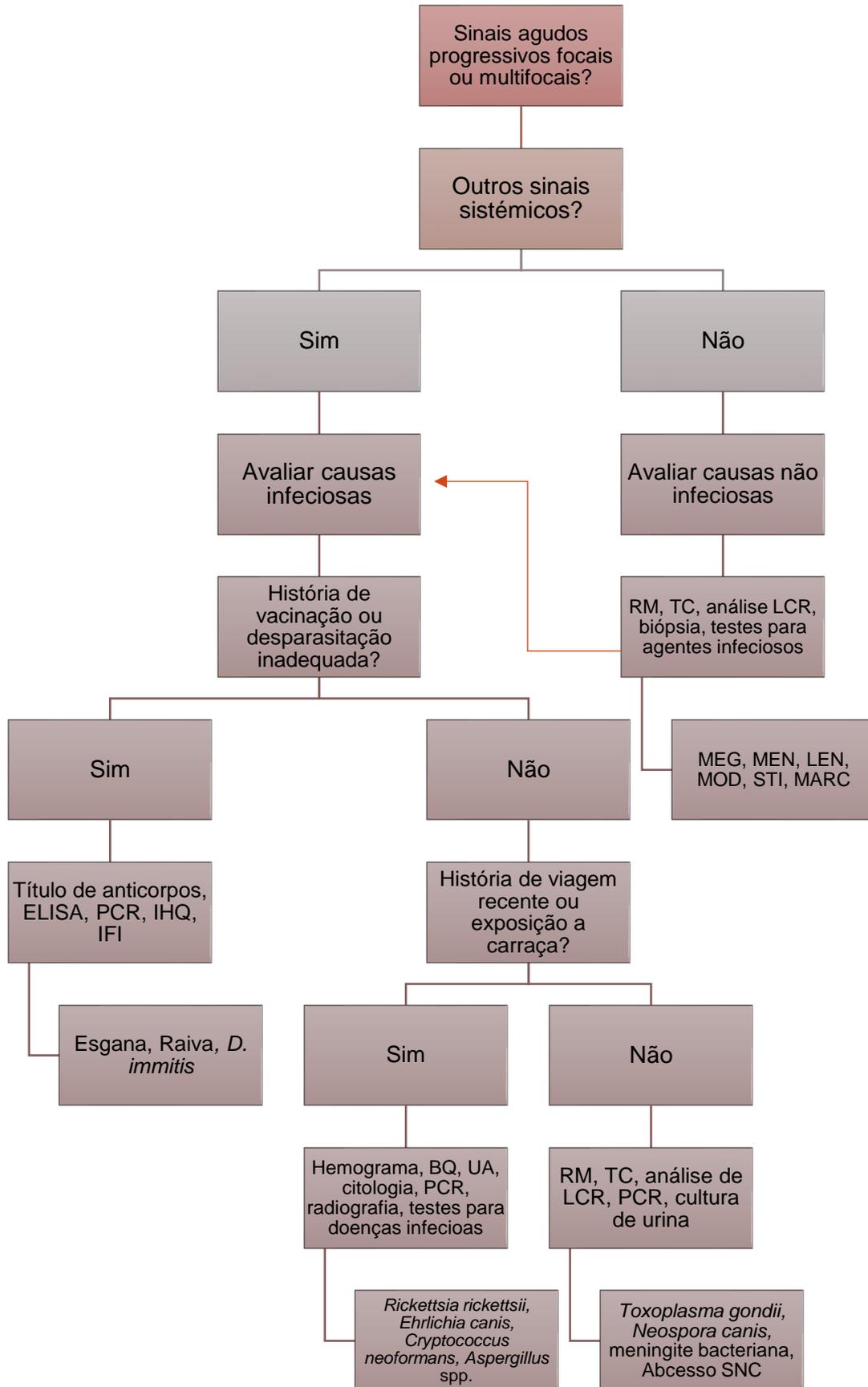
O diagnóstico de MOD é apenas presuntivo, uma vez que, a confirmação definitiva da doença é obtida através de exame histopatológico do tecido afetado do SNC, que demanda a realização de biópsia *antemortem* ou necropsia. Desta forma, a aquisição do diagnóstico *antemortem* torna-se difícil e usualmente requer uma abordagem ampla que inclui exame físico completo, interpretação dos sinais neurológicos e uma bateria de exames (Cornelis *et al.*, 2019; Granger *et al.*, 2010; Thomas, 1998; Tipold, 1995). Na tabela 3 estão reunidas as diretrizes propostas para o diagnóstico de MOD.

Após a realização e análise do exame físico e neurológico, é criada uma lista de diagnósticos diferenciais tendo em conta a possível localização da lesão, os sinais clínicos e a anamnese. A fim de excluir os diferenciais da lista, são adicionados testes de diagnóstico adequados ao caso clínico em questão (Lorenz *et al.*, 2011d; Thomas, 2010; Wamsley, 2014). Na figura 12 está representado um algoritmo diagnóstico para meningoencefalite infecciosa e idiopática.

No caso das MOD, para despistar doenças sistêmicas é importante constituir uma base de dados mínima com hemograma completo, bioquímica sérica e urinálise que normalmente costumam revelar valores dentro dos intervalos de referência (Sorjonen, 1990; Tipold, 1995; Vitale & Foss, 2019). Procede-se também à recolha e análise do LCR, à realização de provas de imagiologia avançada do SNC como a ressonância magnética e/ou tomografia computadorizada e ainda, despiste de doenças infecciosas (Coelho *et al.*, 2018; Keegan *et al.*, 2019; Talarico & Schatzberg, 2010; Vitale & Foss, 2019). É necessário ter em conta que as lesões podem aumentar a pressão intracraniana, pelo que a imagiologia deve preceder a colheita de LCR (Coates & O'Brien, 2017).

**Tabela 3** – Diretrizes propostas para o diagnóstico de meningoencefalomielite de origem desconhecida (adaptado de Coates & Jeffery, 2014 e Granger *et al.*, 2010).

VARIÁVEIS DE DIAGNÓSTICO	DESCRIÇÕES
IDADE DO ANIMAL	Cães com idade superior a 6 meses
SINAIS CLÍNICOS	Evidências de doença multifocal do SNC
IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	Lesões múltiplas, focais ou difusas, intra-axiais, hiperintensas em T2
ANÁLISE DE LCR	Pleocitose mononuclear (> 50% linfócitos/monócitos) e aumento da concentração de proteína
DESPISTE DE DOENÇAS INFECCIOSAS	Agentes infecciosos endémicos devem ser descartados



**Figura 12** – Algoritmo de diagnóstico para meningoencefalite infecciosa e idiopática. IHQ – Imuno-histoquímica; IFI – Imunofluorescência Indireta; BQ – bioquímica sérica; UA – Urinálise; ELISA – Enzyme-Linked ImmunonoSorbent Assay (adaptado de Nghiem & Schatzberg, 2010).

#### 4.1. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

A elaboração de uma lista de diagnósticos diferenciais (DD) adequada é fundamental, possibilitando uma escolha apropriada das provas de diagnóstico complementares que permitirão uma exclusão de vários diagnósticos para, eventualmente, alcançar o diagnóstico definitivo. Assim sendo, o médico veterinário deve efetuar um exame físico e neurológico para localizar corretamente a lesão (ou lesões), uma vez que, para o desenvolvimento de uma lista de DD, a localização e a história/anamnese do animal normalmente fornecem informações relevantes (Coates & O'Brien, 2017; Costa & Dewey, 2016; Garosi, 2014; Lahunta *et al.*, 2015e; Lorenz *et al.*, 2011d; Thomas, 2010).

A melhor abordagem para um caso de um animal com sinais neurológicos, após situar a lesão, é considerar DD utilizando o acrônimo DAMNIT-V ou VITAMIN-D que é baseado em mecanismos fisiopatológicos. Ou seja, esta sigla auxilia os clínicos agrupando as doenças de acordo com a sua etiologia – Degenerativa, Anomalia congénita, Metabólica, Neoplásica, Nutricional, Infeciosa, Inflamatória, Idiopática, Imunomediada, Tóxica, Traumatismo e Vascular (Chrisman *et al.*, 2003a; Coates & O'Brien, 2017; Costa & Dewey, 2016; Fluehmann *et al.*, 2006).

Geralmente para doenças do SNC com sinais clínicos agudos, progressivos e assimétricos como as MOD, os diagnósticos diferenciais incluem doenças inflamatórias ou infecciosas, neoplasias intracranianas como meningioma, alterações metabólicas como encefalopatia hepática ou doenças degenerativas como a disfunção cognitiva (Charalambous *et al.*, 2013; Estey & Dewey, 2017; Garosi, 2014; Higginbotham *et al.*, 2007; Thomas, 2010; Tipold, 1995; Zarfoss *et al.*, 2006). Para começar com a exclusão de algumas destas doenças, a história e anamnese do animal fornecem informações como a idade, raça, sexo, início e progressão dos sinais clínicos, que podem ser muito úteis. Por exemplo, as doenças congénitas ocorrem mais frequentemente nos animais jovens enquanto as neoplasias e as doenças degenerativas são mais comuns em cães mais velhos. Para além disso, as neoplasias podem desenvolver apenas sinais focais permitindo a diminuição da lista (Chrisman *et al.*, 2003a; Coates & O'Brien, 2017; Lahunta *et al.*, 2015e; Thomas, 2010).

No entanto, as doenças podem apresentar determinadas variações pelo que convém obter uma boa base de dados que exclua grande parte das doenças tais como doenças vasculares, exposição a tóxicos ou traumatismos (Costa & Dewey, 2016; Garosi, 2014; Lorenz *et al.*, 2011d).

## 4.2. IMAGIOLOGIA

Os avanços nas técnicas de diagnóstico por imagem revolucionaram a conduta de várias doenças intracranianas em medicina veterinária, fornecendo informações importantes que complementam os sinais clínicos e permitindo a formulação de uma lista apurada de diagnósticos diferenciais. Contudo, estas provas ainda não são suficientemente confiáveis para permitir o diagnóstico definitivo da maioria destas doenças (Abreu & Zymberg, 2018; Kani *et al.*, 2019).

No diagnóstico de MOD, a imagiologia torna-se, portanto, uma ferramenta de grande importância recorrendo a técnicas de imagem avançadas, tais como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), que em conjunto com a análise de LCR facilitam o diagnóstico presuntivo (Coates & Jeffery, 2014; Lorenz *et al.*, 2011b; Plummer *et al.*, 1992).

As radiografias geralmente não são úteis no diagnóstico de doença intracraniana devido à opacidade do crânio (Dewey *et al.*, 2016; Olby & Thrall, 2014; Thomas, 2010).

A TC e a RM são provas de imagem avançada semelhantes visto que providenciam imagens com alta resolução de órgãos, estruturas ou, até mesmo de corpo inteiro, apesar de utilizarem mecanismos distintos. As imagens obtidas por tomografia são dependentes da densidade tecidual e da quantidade de radiação absorvida pelos tecidos enquanto a RM usa campos magnéticos para conseguir imagens dos tecidos moles do corpo. Não são exames invasivos e possibilitam a obtenção de imagens em três orientações diferentes (transversal, sagital e dorsal) sem reposicionamento do animal, apresentando grandes vantagens (Colaço *et al.*, 2003; Lorenz *et al.*, 2011d; Nghiem & Schatzberg, 2010; Olby & Thrall, 2014; Thomas, 2010). Contudo, ambas as técnicas requerem anestesia geral para a imobilização do animal, sendo que a decisão de realizar a RM ou a TC é feita caso a caso (Elliott & Skerritt, 2010b; Nghiem & Schatzberg, 2010; Thomas, 2010).

A TC é então considerada uma prova importante na avaliação de processos inflamatórios primários do SNC, no entanto, apresenta limitações no que toca à distinção de doenças neoplásicas de não neoplásicas (Coates & O'Brien, 2017; Lobetti & Pearson, 1996; Plummer *et al.*, 1992; Thomas, 2010). Sendo assim, a RM torna-se especialmente útil visto que apresenta sensibilidade de 94,4% e especificidade de 95,5% para detetar uma anomalia cerebral, com desempenho similar para distinguir um processo inflamatório de uma neoplasia (Cornelis *et al.*, 2019; Stewart *et al.*, 1992; Wolff *et al.*, 2012). Contudo, embora as imagens ponderadas em T2 sejam sensíveis na deteção deste grupo de doenças inflamatórias, a RM pode não conseguir reconhecer

todas as lesões e não tem especificidade para distinguir os diferentes tipos de MOD (Cherubini *et al.*, 2008; Coates & Jeffery, 2014; Wolff *et al.*, 2012).

Os tecidos dos corpos dos animais são integrados por vários átomos, que se distribuem numa camada interna, designada núcleo, onde se encontram os neutrões e protões, rodeada por uma camada externa formada por electrões. No caso do átomo de hidrogénio, o núcleo é apenas constituído por protões. A imagem por RM é, resumidamente, o resultado da interação de um campo magnético produzido pelo equipamento com os protões de hidrogénio, que possibilita o envio de uma radiofrequência específica que irá formar a imagem. Esta é influenciada pelos tempos de relaxamento dos tecidos. Os tempos de relaxamento podem ser longitudinais (T1) e transversais (T2) (Colaço *et al.*, 2003; Gavin, 2009; Mai, 2018; Stewart *et al.*, 1992).

O tempo de relaxamento longitudinal tende a ser mais longo em fluídos do que em sólidos e mais curto para tecidos com gordura em comparação com tecidos sem gordura. Assim sendo, na imagem formada, os líquidos aparecem hipointensos e a gordura com hiperintensidade em T1 ao contrário das imagens ponderadas em T2 (Elliott & Skerritt, 2010a; Colaço *et al.*, 2003; Gavin, 2009; Mai, 2018; Olby & Thrall, 2014). As imagens ponderadas em T1 fornecem detalhes anatómicos excelentes, mas nem sempre fornecem o contraste ideal entre o tecido normal e o anormal. Assim, como as lesões costumam apresentar elevado conteúdo em água livre, tais como edema, inflamação, necrose e/ou hemorragia, visualizam-se melhor em imagens ponderadas em T2 pois adquirem uma intensidade de sinal maior (Coates & O'Brien, 2017; Elliott & Skerritt, 2010a; Gavin, 2009; Mai, 2018; Olby & Thrall, 2014; Stewart *et al.*, 1992).

A sequência FLAIR (*Fluid-attenuated Inversion Recovery*) permite a deteção de lesões na substância branca cerebral, uma vez que retira o sinal hiperintenso do LCR em imagens ponderadas em T2, possibilitando uma análise mais detalhada do tecido (Elliott & Skerritt, 2010a; Gavin, 2009; Mai, 2018). Esta sequência é, então, considerada a mais sensível comparativamente às imagens ponderadas em T1 e T2 pré e pós administração de contraste na deteção de lesões cerebrais multifocais e análise anormal de LCR (Cherubini *et al.*, 2008; Coates & Jeffery, 2014; Wolff *et al.*, 2012).

Desta forma, a RM torna-se na prova de imagiologia de eleição no que concerne às MOD. Contudo, a TC pode ter alguma utilidade na identificação de lesões, particularmente quando estas revelam captação de contraste e pode ser ponderada em situações em que a RM não está disponível (Vitale & Foss, 2019).

Apesar destas duas provas serem muito profícuas, é necessário ter em conta que aproximadamente 25% das imagens de RM de cães com um LCR inflamatório não revelam alterações, demonstrando que uma imagem normal da RM não exclui a possibilidade de doença inflamatória do SNC (Lamb *et al.*, 2005).

#### 4.2.1. MENINGOENCEFALOMIELITE GRANULOMATOSA

Na RM, é possível visualizar lesões infiltrativas com margens irregulares, com distribuição focal, multifocal ou difusa, afetando principalmente o prosencéfalo, tronco encefálico ou cerebelo, tanto na substância branca como na cinzenta (Cherubini *et al.*, 2006; Cornelis *et al.*, 2019; Hecht & Adams, 2010). Em imagens ponderadas em T2 e FLAIR as lesões revelam-se hiperintensas enquanto em imagens ponderadas em T1 as mesmas demonstram intensidade variável de iso a hipointensas (figura 14 e 15) (Hecht, 2016; Lamb *et al.*, 2005; Lorenz *et al.*, 2011b; Vitale & Foss, 2019).

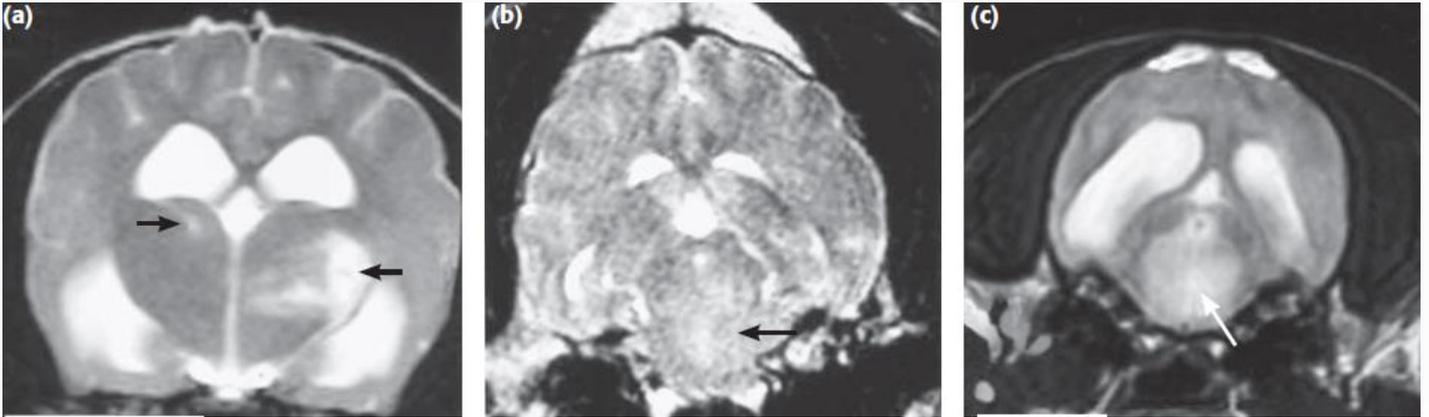
A captação de contraste é variável e o realce das meninges não é comum e, geralmente, é mínimo se estiver presente. Porém, a falta de realce meníngeo não descarta anomalias que podem manifestar-se no exame histopatológico. Pode também ser observado efeito de massa com sugestão de aumento de pressão intracraniana através do desvio da linha média ou ventriculomegalia (Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2019; Granger *et al.*, 2010; Lobetti & Pearson, 1996).

Um estudo de 2009 demonstrou que, na forma ocular, os nervos óticos revelaram isointensidade nas imagens ponderadas em T1 e T2 sem aumento do seu tamanho. Por sua vez, o quiasma ótico apresentava-se aumentado e a administração de contraste provocou um incremento da sua intensidade assim como do trato ótico. A via visual não era a única afetada, sendo que outras regiões do parênquima cerebral mostraram hiperintensidade em imagens ponderadas em T2 e hipointensidade em imagens ponderadas em T1 (figura 16) (Kitagawa *et al.*, 2009).

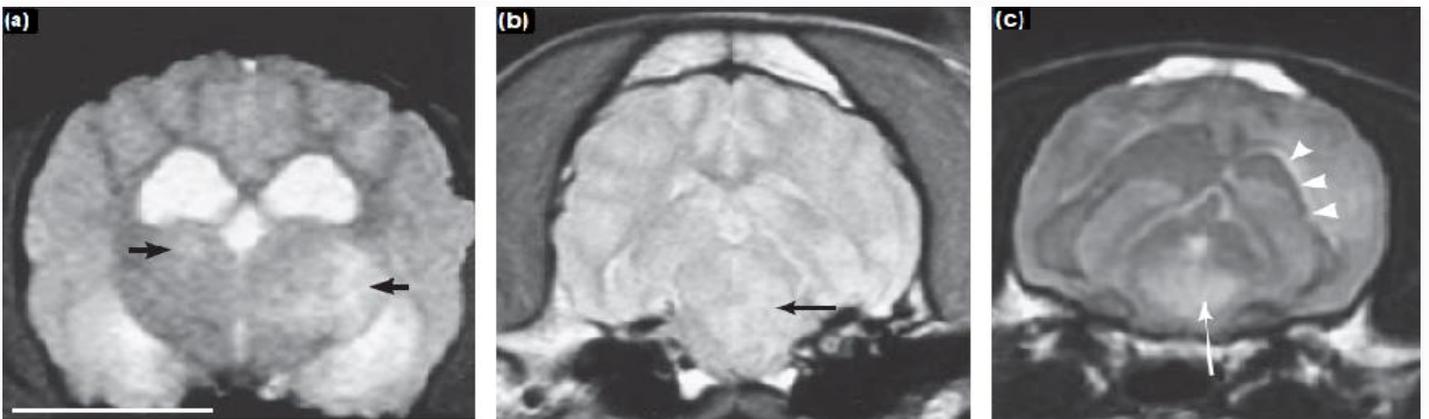
Já na TC, observa-se a presença de múltiplos focos de realce de contraste mal definido envolvendo parênquima e meninges, muitas vezes associados a efeito de massa. No caso de MEG focal, pode ser visível uma massa iso ou hiperdensa (figura 13). Em imagens de alta qualidade, pode também ser observado realce meníngeo e captação de contraste do nervo ótico (Adamo *et al.*, 2007a; Dzyban & Tidwell, 1996; Granger *et al.*, 2010; Hecht, 2011; Plummer *et al.*, 1992).



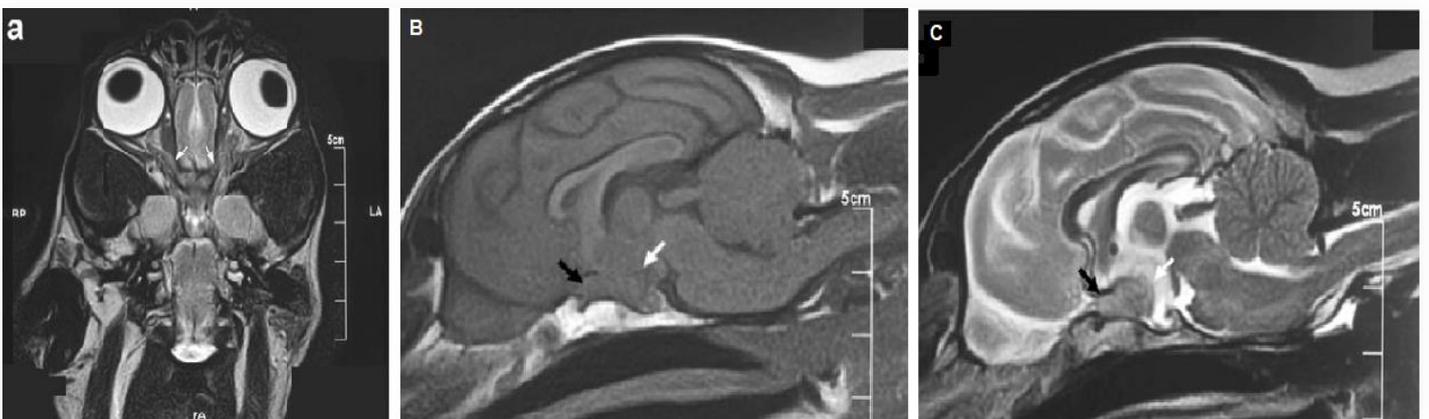
**Figura 13** – Imagem de TC pós-contraste do encéfalo de Chihuahua, fêmea, 8 anos de idade com início agudo de cegueira, dor cervical, inclinação da cabeça e andar em círculos para a direita. A sensibilidade facial assim como a propriocepção do membro esquerdo estavam diminuídas. Observa-se realce no lobo parietal direito (seta) e desvio à esquerda da foice do cérebro com compressão do ventrículo lateral direito (efeito de massa) (adaptado de Adamo *et al.*, 2007).



**Figura 14** – Imagens transversais ponderadas em T2 do encéfalo de três cães distintos com confirmação histológica de MEG. A imagem (a) mostra lesões hiperintensas no tálamo esquerdo e direito (setas); a imagem (b) apresenta uma lesão hiperintensa no tronco encefálico (seta); a imagem (c) revela hiperintensidade bilateral (seta) ventral ao aqueduto do mesencéfalo com ventriculomegalia (adaptado de Cherubini et al., 2006).



**Figura 15** – Imagens transversais em FLAIR dos mesmos cães da figura 14. Na imagem (a) as lesões no tálamo direito e esquerdo parecem hiperintensas (setas); na imagem (c) observa-se a extensão da lesão (seta) e hiperintensidade periventricular (cabeças de setas) (adaptado de Cherubini et al., 2006).



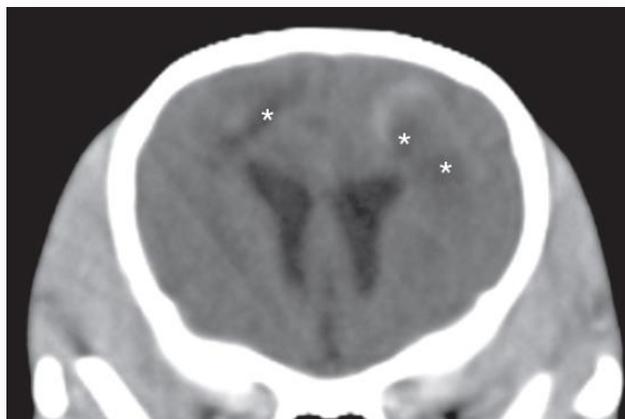
**Figura 16** – Imagens de RM em cortes dorsal e sagital, respectivamente, de Dachshund de 4 anos com confirmação histológica de MEG. Na imagem (a), ponderada em T2, os nervos óticos apresentam-se isointensos (seta branca); o quiasma ótico (seta preta) e uma massa (seta branca) mostraram isointensidade em T1 (imagem b) e hiperintensidade leve em T2 (imagem c) (adaptado de Kitagawa et al., 2009).

## 4.2.2. ENCEFALITES NECROSANTES

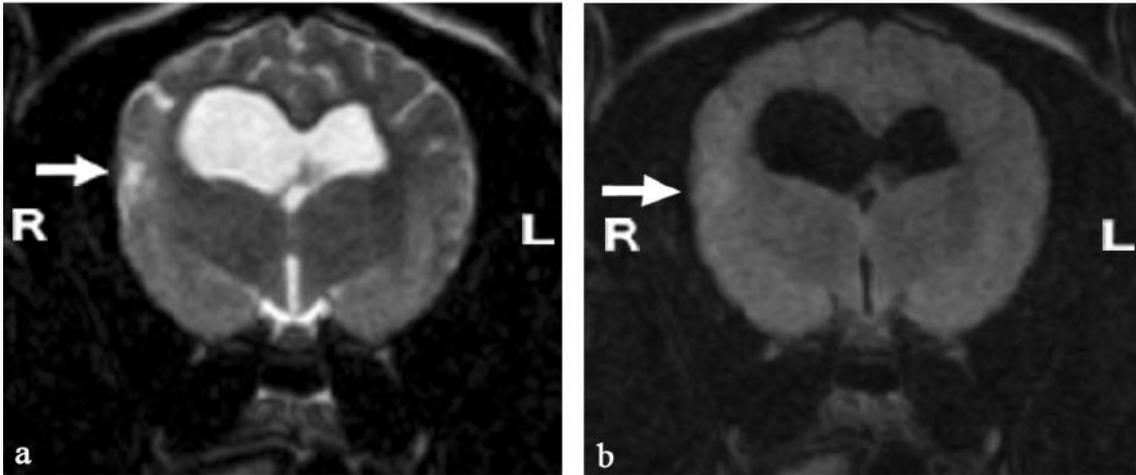
### 4.2.2.1. MENINGOENCEFALITE NECROSANTE

As principais alterações de MEN observadas na RM são lesões multifocais, assimétricas, com margens pouco definidas, afetando predominantemente a substância branca e a cinzenta prosencefálica, podendo levar à perda de diferenciação entre ambas (figuras 18, 19 e 20) (Elliott & Skerritt, 2010b; Flegel *et al.*, 2008; Hecht, 2016; Lotti *et al.*, 1999; Talarico & Schatzberg, 2010; Vitale & Foss, 2019; Young, 2018). Estas lesões apresentam-se iso ou hipointensas em imagens ponderadas em T1 e hiperintensas em imagens ponderadas em T2 e FLAIR com captação de contraste em T1 variável (Bagley *et al.*, 2009; Charalambous *et al.*, 2013; Coates & Jeffery, 2014; Elliott & Skerritt, 2010b; Hecht & Adams, 2010; Muñana, 2014; Young, 2018; Zapien *et al.*, 2018). Em imagens ponderadas em T2 e FLAIR pode ainda ser visível hiperintensidade perilesional que indica a presença de edema (Coates & Jeffery, 2014; Young, 2018). Para além disso, pode visualizar-se ventriculomegalia lateral assimétrica, efeito de massa e realce das leptomeninges. Menos frequentemente é possível observar-se herniação do cerebelo através do forâmen magno e lesões quísticas com margens bem delimitadas com líquido necrótico no seu interior (Cornelis *et al.*, 2019; Flegel *et al.*, 2008; Hecht, 2016; Young *et al.*, 2009; Young, 2018; Zapien *et al.*, 2018).

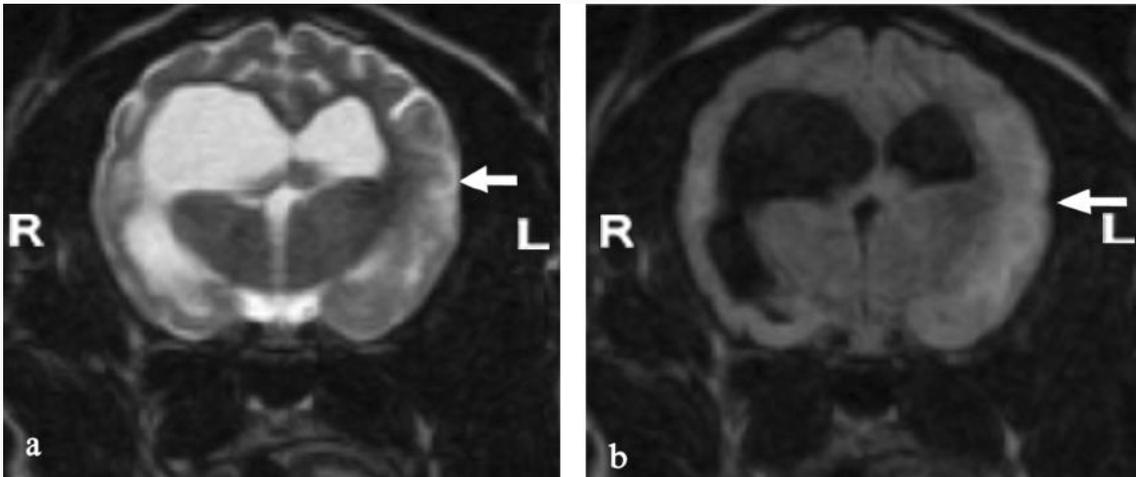
A TC pode revelar áreas irregulares, hipodensas e multifocais em ambos os hemisférios cerebrais compatíveis com áreas de necrose que podem mesmo tornar-se cavidades necróticas (figura 17). Estas lesões também podem ser encontradas noutras regiões e geralmente são bilaterais e assimétricas. A perda de distinção entre a substância cinzenta e branca pode também ser detetada (Hecht, 2011; Muñana, 2014; Zapien *et al.*, 2018).



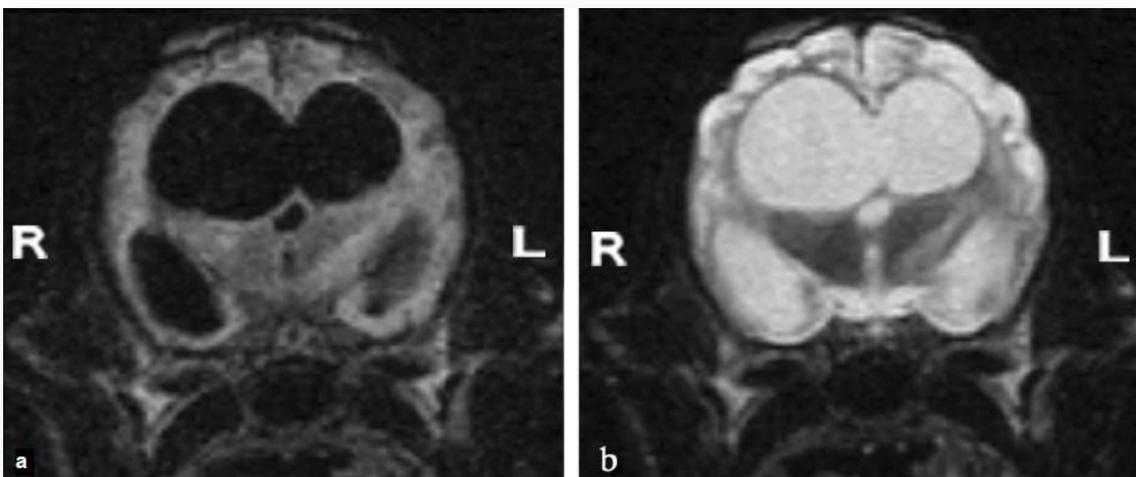
**Figura 17** – Imagem transversal de Yorkshire terrier adulto com suspeita de MEN ou LEN. A imagem demonstra numerosas lesões hipodensas (asteriscos) em ambos os hemisférios cerebrais, com realce de contraste periférico leve a moderado (adaptado de Hecht, 2011).



**Figura 18** – (a) imagem transversal ponderada em T2 e (b) imagem FLAIR no exame inicial. Uma lesão hiperintensa foi observada no lado direito (seta). O ventrículo direito apresenta-se aumentado (adaptado de Kitagawa et al., 2007).



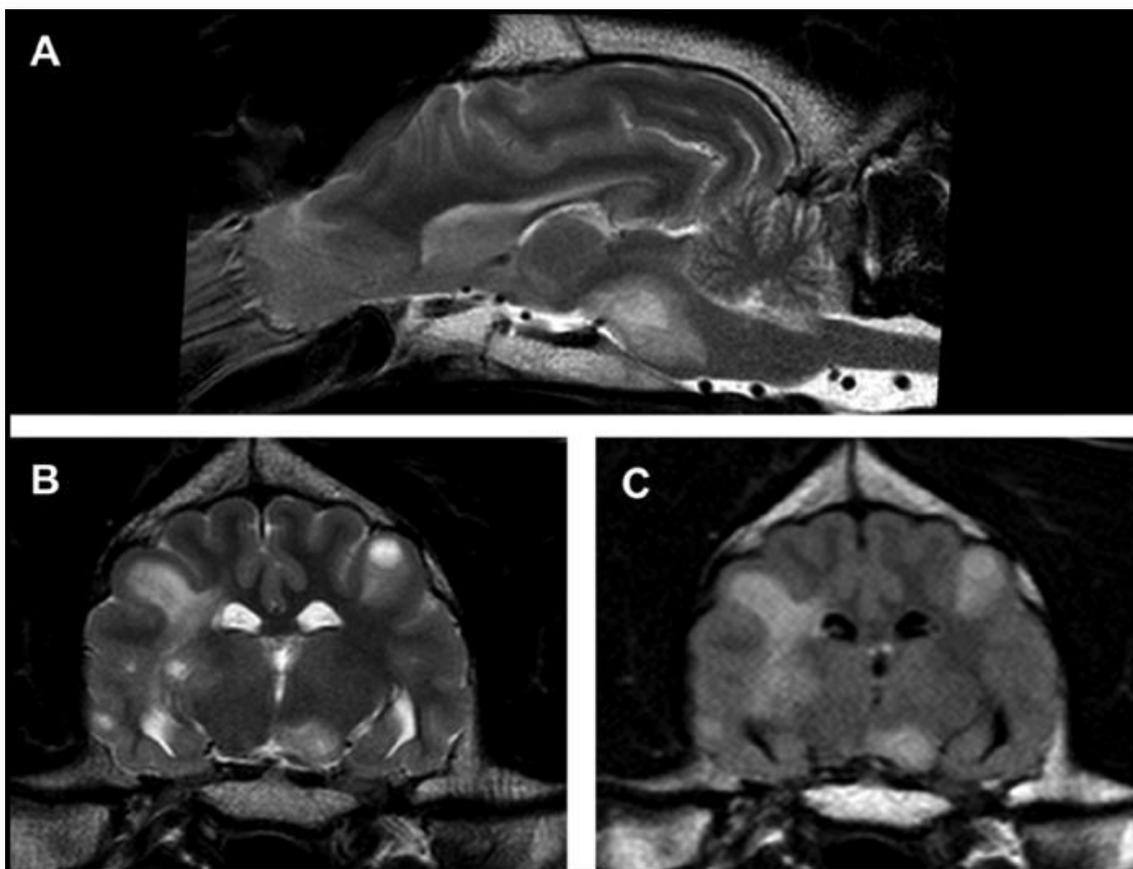
**Figura 19** – (a) imagem transversal ponderada em T2 e (b) imagem FLAIR 21 meses após o exame inicial. Uma lesão hiperintensa foi observada no lado esquerdo (seta). O ventrículo direito apresenta-se mais aumentado que na fig. 18 (adaptado de Kitagawa et al., 2007).



**Figura 20** – (a) imagem transversal FLAIR e (b) imagem ponderada em T2 48 meses após o exame inicial. Observa-se grande aumento dos ventrículos laterais e afinamento do cérebro (adaptado de Kitagawa et al., 2007).

## 4.2.2.2. LEUCOENCEFALITE NECROSANTE

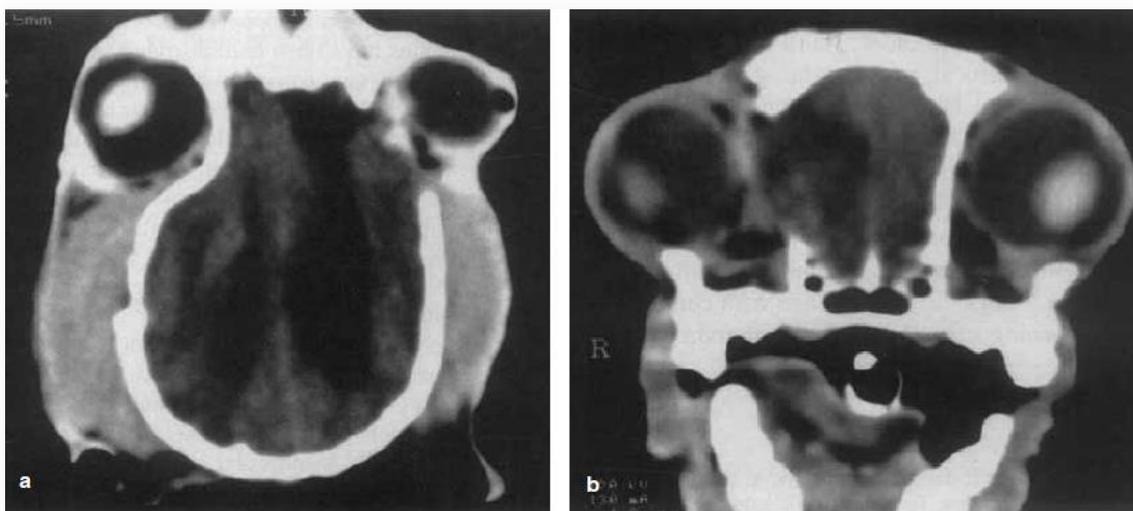
As imagens de RM podem demonstrar lesões múltiplas, irregulares e assimétricas afetando principalmente a substância branca subcortical dos hemisférios cerebrais e o tronco encefálico (figura 21) (Coates & Jeffery, 2014; Ducoté *et al.*, 1999; Kuwamura *et al.*, 2002; Lotti *et al.*, 1999; Talarico & Schatzberg, 2010; Tipold *et al.*, 1993; von Praun *et al.*, 2006; Young, 2018). Tal como as anteriores, as áreas afetadas aparecem iso a hipointensas em imagens ponderadas em T1 e hiperintensas nas imagens ponderadas em T2 e FLAIR, sendo levemente aumentadas com a administração de contraste intravenoso. Frequentemente associada com aumento dos ventrículos laterais, podendo também ser detetada hiperintensidade em redor das lesões nas sequências em T2 e/ou lesões quísticas correspondentes a necrose (Cornelis *et al.*, 2019; Elliott & Skerritt, 2010b; Hecht & Adams, 2010; Kuwamura *et al.*, 2002; Lotti *et al.*, 1999; Sawashima *et al.*, 1996; von Praun *et al.*, 2006; Vitale & Foss, 2019). Por norma, não apresenta realce meníngeo nem efeito de massa (Kuwamura *et al.*, 2002; Lotti *et al.*, 1999; Vitale & Foss, 2019).



**Figura 21** – Imagem sagital ponderada em T2 (A), transversal ponderada em T2 (B) e transversal FLAIR (C) ao nível da aderência interlamelar de Labrador Retriever com 4 anos de idade, castrado, com diagnóstico histopatológico de LEN. Observa-se múltiplas lesões hiperintensas afetando principalmente a substância branca cerebral e o tronco encefálico, e áreas quísticas em toda a substância branca do prosencéfalo (adaptado de Cornelis *et al.*, 2019).

Um estudo de 2017, reuniu características de imagem de RM específicas de raças mais comumente afetadas em MEN e em LEN (Yorkshire Terrier, Bulldog Francês, Pug e Chihuahua) que facilitam a obtenção de um diagnóstico clínico mais adequado (tabela 4) (Flegel, 2017).

Por fim, na TC visualizam-se áreas multifocais hipodensas, ausência de efeito de massa e, geralmente, falta de realce das lesões pelo contraste intravenoso (figura 22) (Coates & Jeffery, 2014; Hecht, 2011; Talarico & Schatzberg, 2010; Vitale & Foss, 2019).



**Figura 22** – (a) Imagem dorsal pós-contraste de Yorkshire Terrier, macho inteiro com 8 anos de idade com diagnóstico histopatológico de LEN. Observam-se áreas irregulares, multifocais, hipodensas no interior do prosencéfalo; (b) Imagem transversal pós-contraste do mesmo cão (adaptado de Ducoté et al., 1999).

**Tabela 4 – Resumo das características típicas de imagem de encefalites necrosantes em Yorkshire Terrier, Bulldog francês, Pug e Chihuahua (adaptada de Flegel, 2017).**

CARACTERÍSTICA	Yorkshire Terrier	Bulldog Francês	Pug	Chihuahua
TIPO DE ENCEFALITE	LEN	LEN	MEN	MEN
<i>DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES</i>	Afeta telencéfalo e diencéfalo. Tronco encefálico menos afetado. Cerebelo e ME geralmente não afetados	Afeta telencéfalo, diencéfalo e tronco encefálico. Cerebelo geralmente não afetado	Afeta telencéfalo e diencéfalo (mais nos lobos occipital e parietal). Tronco encefálico e cerebelo menos afetados	Afeta telencéfalo e diencéfalo. Tronco encefálico e cerebelo geralmente não afetados
<i>ENVOLVIMENTO DA SUBSTÂNCIA BRANCA E CINZENTA</i>	Substância branca subcortical do telencéfalo	Substância branca subcortical ou profunda	Substância branca cerebral ou mais comum afetar as duas substâncias de igual forma. Perda de distinção entre ambas	Substância branca cortical e profunda e substância cinzenta cortical
<i>INTENSIDADE DE SINAL</i>	Hiperintenso em T2 e FLAIR, levemente hipo a isoíntenso em T1. Por vezes pouco hiperintenso em T1	Hiperintenso em T2 e FLAIR, hipo a isoíntenso em T1	Hiperintenso em T2 e FLAIR, levemente hipo a isoíntenso em T1	Hiperintenso em T2 e FLAIR, hipo a isoíntenso em T1
<i>DESVIO DA LINHA MÉDIA</i>	Possível, para o lado mais afetado	Não comumente visto, leve se presente	Comum	Não comumente visto
<i>VENTRICULOMEGALIA LATERAL</i>	Possível no lado mais afetado devido à perda de substância branca	Não	Pode ser visível	Pode ser visto. Difícil distinguir da ventriculomegalia fisiológica da raça
<i>HERNIAÇÃO DO CÉREBRO</i>	Não	Não	Pode ser visível	Não
<i>CAPTAÇÃO DE CONTRASTE</i>	Leve a moderada, não homogênea ou em redor de um centro necrótico. As lesões com e sem realce de contraste podem coexistir. Sem realce meníngeo	Variável de moderado a forte, uniforme. Por vezes em redor da lesão. Sem realce meníngeo	Leve a moderada, não homogênea e irregular. Realce meníngeo é comum (leptomeninges)	Realce intraparenquimal leve. Realce das meninges não descrito

### 4.3. BIÓPSIA

Nos últimos anos, a capacidade de identificar e localizar doenças ou alterações intracranianas com precisão melhorou imenso devido à maior disponibilidade para a realização de RM e TC por parte dos médicos veterinários. No entanto, apesar da imagem de alta resolução e da análise do LCR se mostrarem bastante úteis, a aquisição de amostras representativas de tecido cerebral permanece essencial para a obtenção de um diagnóstico definitivo (Abreu & Zymberg, 2018; Giroux *et al.*, 2002; Kani *et al.*, 2019, Troxel & Vite, 2008; Vernau *et al.*, 2001). Para além disso, as biópsias são frequentemente necessárias para otimizar o tratamento e determinar o prognóstico (Long & Anderson, 2014; Platt *et al.*, 2002; Schulman, 2016).

As lesões mais apropriadas para biópsia são as que são facilmente identificáveis nas provas de imagem. Assim sendo, a maioria das neoplasias cerebrais, bem como lesões de natureza inflamatória e/ou infecciosa, estão incluídas neste grupo, como é o caso da MEG focal (Long & Anderson, 2014).

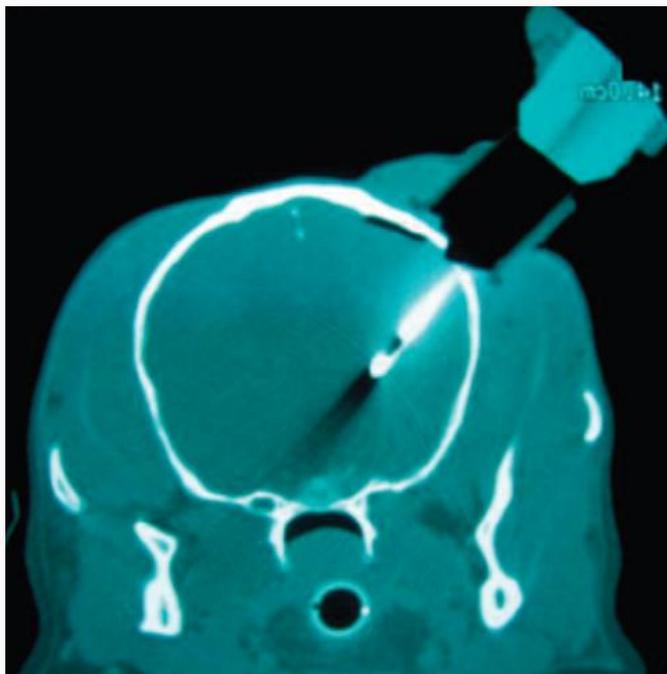
Para atender a esta necessidade diagnóstica, o procedimento de recolha de amostras pode ser efetuado através de craniotomia aberta ou por biópsia por agulha, necessitando de equipamento específico e de médicos veterinários com aptidões para executar estes procedimentos (Coates & O'Brien, 2017; Dewey *et al.*, 2016; Long & Anderson, 2014; Lorenz *et al.*, 2011d; Schulman, 2016).

A craniotomia aberta é uma abordagem invasiva, associada a alguma morbidade e mortalidade, permitindo acesso apenas a lesões mais superficiais, sendo, portanto, mais utilizada para excisão completa ou parcial de lesões ou para descompressão intracraniana (Boston, 2010; Long & Anderson, 2014; Moissonnier *et al.*, 2002; Schulman, 2016).

Desta forma, surgiu a necessidade de criar técnicas menos invasivas para a obtenção de amostras para biópsia, como sistemas estereotáxicos guiados por TC ou RM, técnicas de “mão livre” que utilizam ultrassonografia, TC ou RM e biópsia guiada por endoscopia, introduzindo então os métodos estereotáxicos na prática neurocirúrgica (Coates & O'Brien, 2017; Flegel *et al.*, 2012; Kani *et al.*, 2019; Rossmesl *et al.*, 2015).

A estereotaxia é uma forma minimamente invasiva de intervenção cirúrgica que utiliza um sistema tridimensional de coordenadas cartesianas para a localização de lesões dentro do corpo do animal, permitindo a execução de diversos procedimentos, nomeadamente a biópsia. Posto isto, a localização estereotáxica combinada com imagens de RM ou TC possibilita a concretização de um procedimento cirúrgico mais seguro, com danos mínimos nos tecidos (devido ao tamanho reduzido dos orifícios) e

com a localização da lesão mais exata (figura 23) (Coates & O'Brien, 2017; Squires *et al.*, 2014).



**Figura 23** – *Biópsia cerebral por agulha guiada por TC de Dachshund com 13 anos de idade com suspeita de MEG. A histopatologia da amostra recolhida confirmou o diagnóstico (adaptado de Adamo *et al.*, 2007).*

No entanto, esta abordagem minimamente invasiva torna-se numa grande desvantagem, uma vez que, não permite a visualização da área a biopsiar e, portanto, se ocorrer uma hemorragia não é possível interrompê-la rapidamente. Para além disso, as reduzidas dimensões do orifício podem aumentar o risco de desenvolvimento de hérnia cerebral devido ao incremento de pressão intracraniana (Flegel *et al.*, 2002).

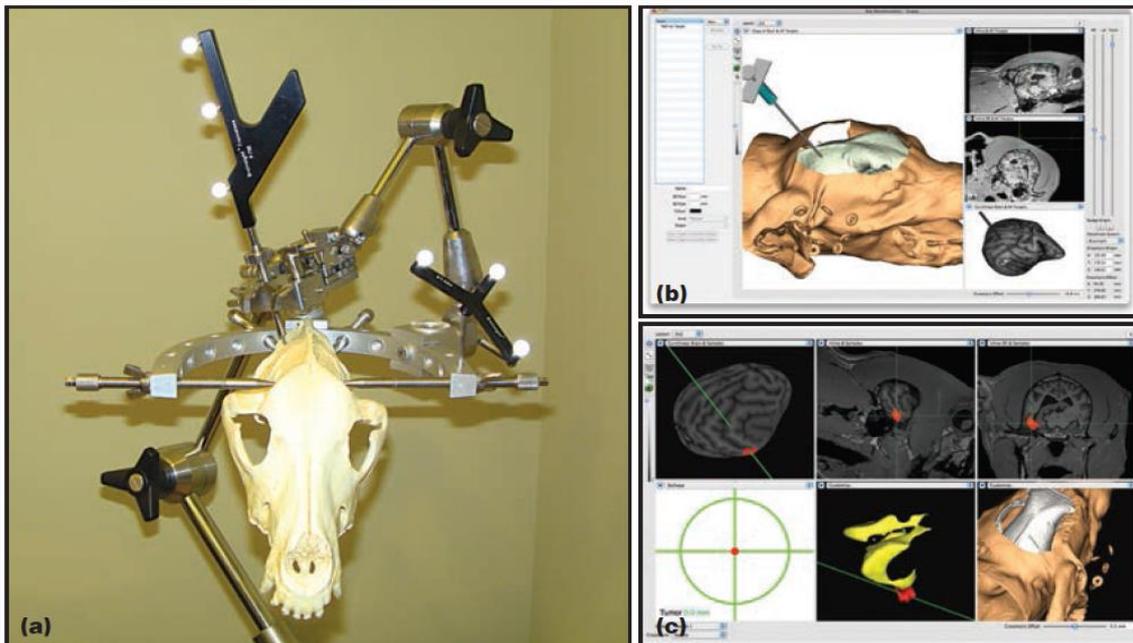
As principais complicações da biópsia cerebral incluem hemorragia e falha na obtenção de amostras diagnósticas. Para prevenir a ocorrência de hemorragia, devem realizar-se provas de coagulação a todos os animais que vão ser submetidos a este procedimento de modo a garantir que, caso ocorra uma hemorragia durante a biópsia, esta consegue ser rapidamente controlada. Após a realização do procedimento deve ainda efetuar-se estudos de imagem para garantir que não há complicações (Flegel *et al.*, 2012; Sturges & Dickinson, 2014).

Ainda assim, as taxas de morbilidade e mortalidade associadas a estes procedimentos são relativamente baixas, e atinge uma precisão de dois a quatro milímetros (Coates & O'Brien, 2017; Müller *et al.*, 2019). Num estudo de 2015, em 19 cães submetidos a biópsia cerebral estereotáxica, a taxa de morbilidade atingiu os 16% (3/19) e a de mortalidade foi de 5,2% (1/19) (Rossmeis *et al.*, 2015).

A biópsia por agulha pode então ser realizada "à mão livre" através de um orifício de trepanação criado após a análise da imagiologia e localização da lesão ou usando uma moldura estereotáxica para estabilizar a cabeça do animal, permitindo guiar a agulha com maior precisão (figura 24) (Flegel *et al.*, 2002; Giroux *et al.*, 2002; Long & Anderson, 2014; Moissonnier *et al.*, 2002; Müller *et al.*, 2019; Platt *et al.*, 2002). As biópsias realizadas "à mão livre" são adequadas para alterações cerebrais difusas, mas apresentam resultados insatisfatórios em lesões focais (Moissonnier *et al.*, 2002).

As principais limitações relativas à biópsia cerebral estereotáxica são a necessidade de habilitações neurocirúrgicas específicas e a falta de ferramentas e instrumentos adequados a animais de companhia de todos os tamanhos. Diversos autores adaptaram modelos humanos ou desenvolveram o seu próprio sistema estereotáxico, criando uma grande variabilidade de equipamento e, portanto, diferentes níveis de precisão (Abreu & Zymberg, 2018; Müller *et al.*, 2019; Sidhu *et al.*, 2017).

Apesar de todos os avanços relativos às biópsias cerebrais, os tutores podem não estar dispostos a comprometer-se aos riscos inerentes à cirurgia e a suportar os custos destes procedimentos cirúrgicos. Consequentemente, muitas doenças intracranianas em animais são tratadas empiricamente sem um diagnóstico definitivo (Troxel & Vite, 2008).



**Figura 24** – Sistema de biópsia estereotáxica por RM. (a) Durante a cirurgia, a cabeça do animal é posicionada usando um grampo de fixação e parafusos que pressionam o crânio. Um braço cirúrgico articulado é acoplado ao grampo para guiar as ferramentas até à lesão. (b) O software Brainsight™ permite a reconstrução 3D de estruturas a partir de imagens de RM. (c) A lesão é identificada como alvo (vermelho) e é definida uma trajetória apropriada para alcançar a lesão evitando estruturas-chave (como o sistema ventricular (amarelo)) (adaptado de Long & Anderson, 2014).

#### 4.4. HISTOPATOLOGIA

Os resultados de biópsias de doenças inflamatórias podem ser influenciados pelas dimensões da amostra e pela complexidade em identificar e distinguir entre alterações de lesões primárias de secundárias, como é o caso de necrose e edema. A avaliação citológica pode auxiliar na exatidão do diagnóstico (Coates & Jeffery, 2014; Vandeveldel *et al.*, 2012a).

A histopatologia do tecido afetado do SNC possibilita então o diagnóstico definitivo da doença, sendo que a recolha da amostra requer a realização de biópsia *antemortem*, através de procedimentos explicados anteriormente, ou após a morte ou eutanásia do animal por necrópsia (Coates & Jeffery, 2014; Lorenz *et al.*, 2011b; Talarico & Schatzberg, 2010).

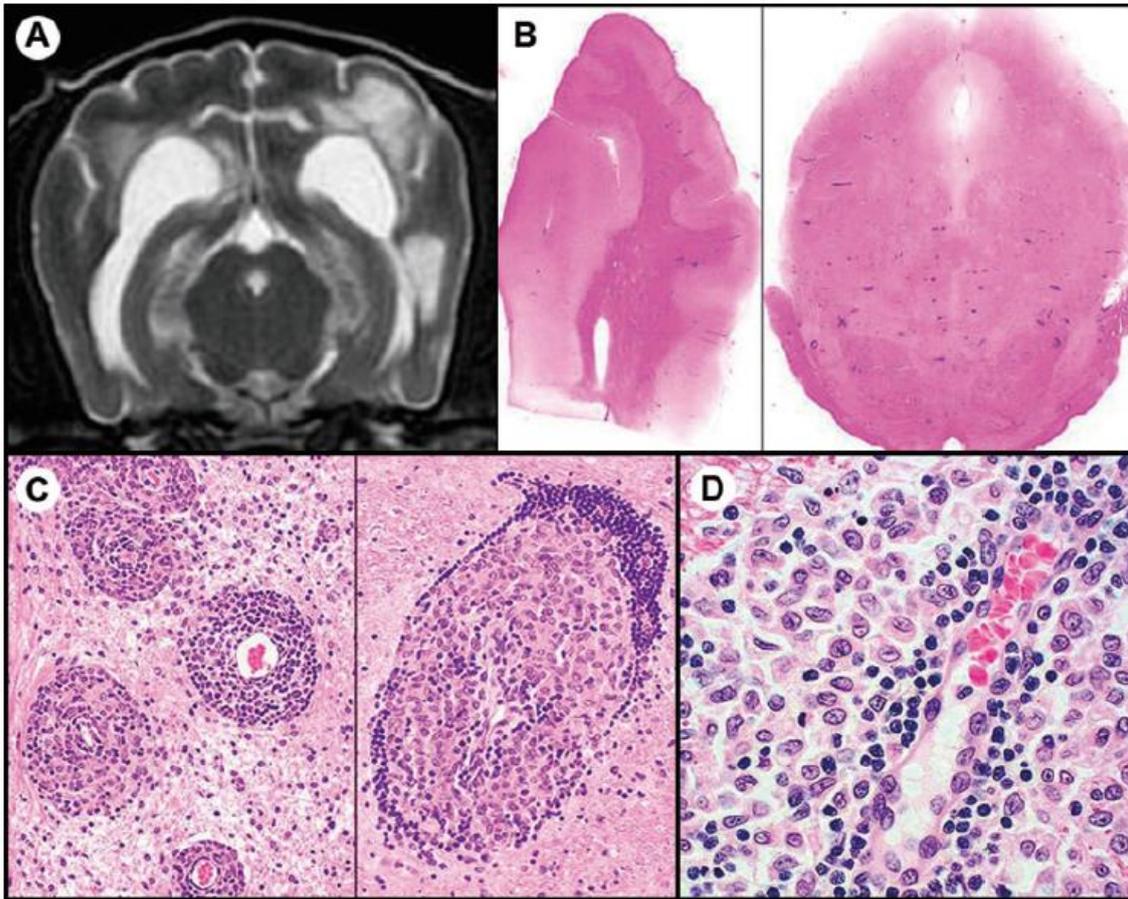
##### 4.4.1. MENINGOENCEFALOMIELITE GRANULOMATOSA

Ao exame histopatológico, a MEG é caracterizada por células inflamatórias bastante agregadas, dispostas em redor dos vasos sanguíneos (figura 25). Estes infiltrados perivasculares incluem maioritariamente macrófagos, juntamente com números variados de linfócitos, monócitos, células plasmáticas e, em menor número, de neutrófilos e células gigantes multinucleadas (Coates & Jeffery, 2014; Cordy, 1979; Maeda *et al.*, 1994; O'Neill *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2013; Thomas & Eger, 1989). Na forma focal, a lesão resulta da coalescência de vários infiltrados perivasculares que formam uma só massa com vários vasos sanguíneos associados (Talarico & Schatzberg, 2010). Estes infiltrados celulares definem a doença e são responsáveis pelos sinais clínicos observados (Coates & O'Neill, 2017).

Apesar de os linfócitos e os macrófagos constituírem as células predominantes nestas lesões, podem ocorrer algumas variações no tipo e número de células, sendo que alguns granulomas são principalmente linfoides ou não perivasculares (Kipar *et al.*, 1998). As lesões distribuem-se amplamente pelo SNC, sendo mais frequentes na substância branca do encéfalo, cerebelo, tronco encefálico caudal, medula espinhal cervical ou ainda na retina, nervos e quiasma ótico no caso da forma ocular. Nas lesões agudas, a substância cinzenta também pode estar afetada (Coates & Jeffery, 2014; Cordy, 1979; Kitagawa *et al.*, 2009; Suzuki *et al.*, 2003; Vandeveldel *et al.*, 2012b).

Macroscopicamente, as lesões podem ser evidentes se a reação inflamatória for suficiente para provocar alterações na simetria encefálica normal (por exemplo, desvio da linha média), podendo observar-se também áreas amareladas ou acinzentadas que se infiltram no parênquima cerebral normal e/ou congestão das meninges (Demierre *et al.*, 2001; Higginbotham *et al.*, 2007; Talarico & Schatzberg, 2010).

A ausência de necrose tecidual difusa e cavitação secundária, características das MEN e LEN, é uma das principais diferenças histopatológicas entre a MEG e as EN (Higginbotham *et al.*, 2007).



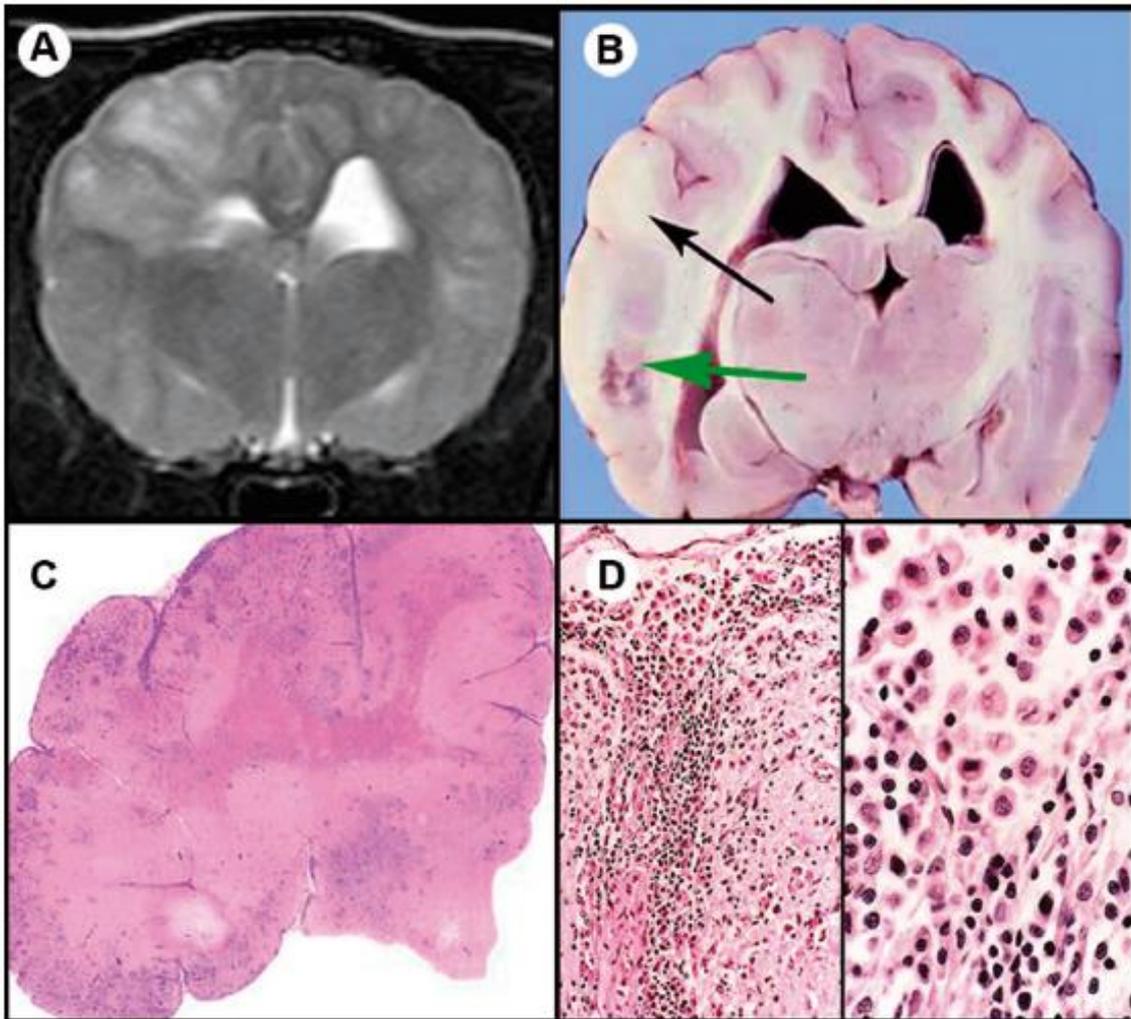
**Figura 25** – MEG. (a) Imagem transversal de RM, ponderada em T2, ao nível do mesencéfalo e dos hemisférios cerebrais. Observam-se várias lesões hiperintensas na substância branca central; (b) Cortes onde se detetam lesões no cérebro e mesencéfalo; (c) As células nos infiltrados perivascularres incluem linfócitos, células plasmáticas e grandes células histiocíticas. Do lado esquerdo, são evidentes zonas de coalescência. Apesar da densidade dos infiltrados, há pouca tendência para as células infiltrarem o parênquima; (d) Vista de alta ampliação de linfócitos e grandes células de tipo histiocitoíde num infiltrado perivascular. Células plasmáticas, raras nesta imagem, também podem estar presentes (adaptado de Talarico & Schatzberg, 2010).

#### 4.4.2. ENCEFALITES NECROSANTES

A necrose cerebral extensa, assimétrica e bilateral juntamente com uma meningoencefalite não supurativa caracterizam tanto a MEN como a LEN, sendo que as mesmas são distinguidas histopatologicamente com base no padrão de distribuição das lesões e sua aparência microscópica (Bradley, 1991; Kobayashi *et al.*, 1994; Talarico & Schatzberg, 2010; Vandeveldel *et al.*, 2012b).

## 4.4.2.1. MENINGOENCEFALITE NECROSANTE

A MEN afeta tanto a substância branca como a cinzenta, incidindo maioritariamente nos hemisférios cerebrais e na substância branca subcortical, com lesões que afetam as leptomeninges, córtex cerebral e coroa radiada. Devido à inflamação exacerbada, a delimitação anatómica entre a substância cinzenta e a substância branca é frequentemente perdida, o que pode ser apreciado tanto no exame histopatológico macroscópico como na RM (figura 26) (Coates & Jeffery, 2014; Coates & O'Neill, 2017; Cordy & Holliday, 1989; Kitagawa *et al.*, 2007; Lorenz *et al.*, 2011b; Stalis *et al.*, 1995; Talarico & Schatzberg, 2010; Vandeveldel *et al.*, 2012b).



**Figura 26** – MEN. (a) Imagem de RM transversal, ponderada em T2, ao nível do tálamo e dos hemisférios cerebrais. Observe as lesões assimétricas, hiperintensas e infiltrativas que afetam o prosencéfalo. Há perda de distinção entre a substância cinzenta e a branca e não há evidências de cavitação; (b) Secções transversais do cérebro ao nível do diencéfalo. A inflamação impede a diferenciação entre as duas substâncias (seta preta). Observe também edema assimétrico, desvio da linha média, aumento ventricular leve e cavitação focal (seta verde); (c) Corte ao nível do lobo occipital onde se encontra uma lesão infiltrativa difusa, que se estende da superfície cortical pela substância cinzenta e entra na substância branca; (d) Imagem ampliada do córtex cerebral com infiltrados inflamatórios mistos meníngeos que incluem células mononucleares grandes e pequenas e plasmócitos (adaptado de Talarico & Schatzberg, 2010).

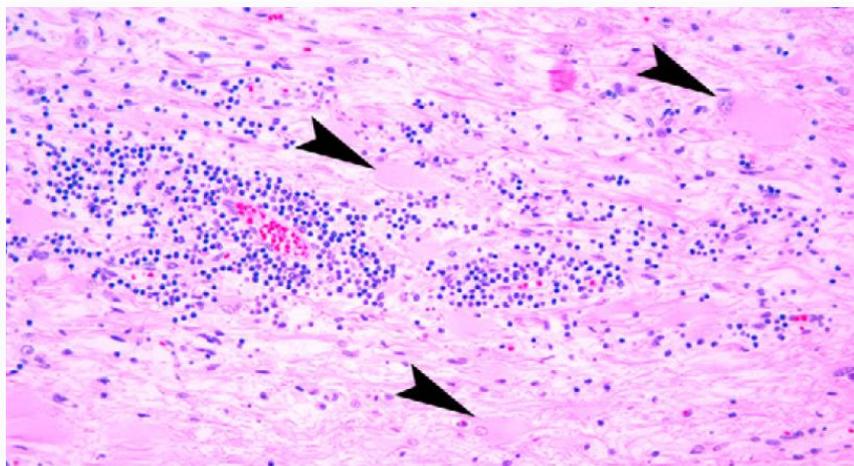
Os infiltrados meníngeos são mais abundantes nos sulcos e fissuras cerebrais e são constituídos principalmente por plasmócitos, linfócitos e eventualmente histiócitos. Porém, estas células podem ser encontradas disseminadas por todo o parênquima cerebral, podendo ocasionalmente observar-se áreas de malácia, necrose com liquefação e cavitação semelhantes às observadas na LEN (Bradley, 1991; Cantile *et al.*, 2001; Cordy & Holliday, 1989; Kitagawa *et al.*, 2007; Kobayashi *et al.*, 1994; Park *et al.*, 2013; Stalis *et al.*, 1995).

Um estudo dividiu as lesões encontradas nesta doença em 3 fases: a aguda, caracterizada por uma infiltração leve de células inflamatórias; a subaguda, na qual já existe inflamação moderada a exacerbada com possíveis áreas de malácia; e por fim, a crônica, que apresenta zonas de malácia extensa (Park *et al.*, 2013).

#### 4.4.2.2. LEUCOENCEFALITE NECROSANTE

Na histopatologia da LEN é detetada uma encefalite não supurativa com numerosos focos necróticos, bilaterais e assimétricos, que estão confinados à substância branca prosencefálica e ao tronco encefálico, com subseqüentes cavidades necróticas e astrogliose gemistocítica protuberante (figura 27) (Coates & Jeffery, 2014; Kuwamura *et al.*, 2002; Lotti *et al.*, 1999; Sawashima *et al.*, 1996; Talarico & Schatzberg, 2010; Vandeveld *et al.*, 2012b). Geralmente, as lesões no tronco encefálico são menos severas e proeminentes quando comparadas com as encontradas na substância branca dos hemisférios cerebrais (Coates & Jeffery, 2014; Lezmi *et al.*, 2007).

Dois estudos de LEN identificaram alterações inflamatórias e necrosantes que não se restringiram ao encéfalo, envolvendo também os nervos óticos e retina num Bulldog Francês e medula espinhal de um Yorkshire Terrier (Kuwamura *et al.*, 2002; Spitzbarth *et al.*, 2010).

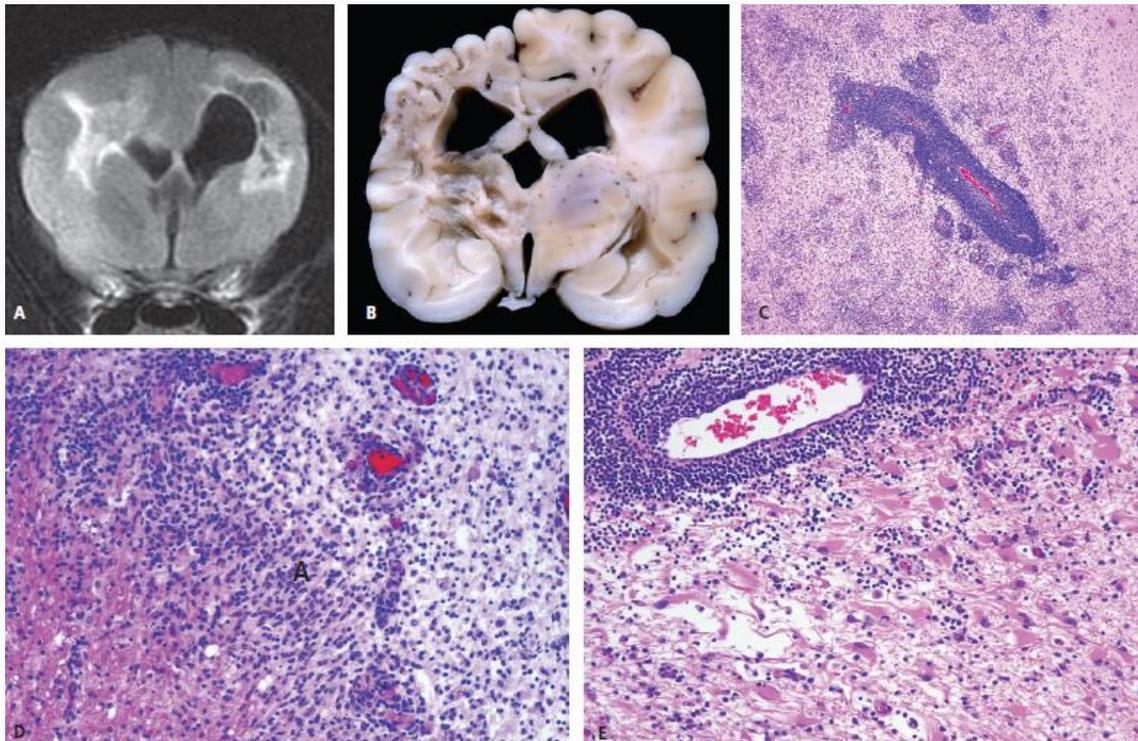


**Figura 27** – Infiltrado perivascular linfocítico moderado e numerosos astrócitos gemistocíticos (setas) (adaptado de Spitzbarth *et al.*, 2010).

Macroscopicamente, os hemisférios cerebrais podem estar atrofiados, os ventrículos laterais podem encontrar-se dilatados e uma descoloração focal acinzentada na substância branca e tronco encefálico pode ser observada. Microscopicamente, observam-se proeminentes infiltrados celulares perivascularares compostos por linfócitos, histiócitos e macrófagos circundados por astrócitos fibrilhares e gemistócitos reativos e células da microglia (figura 28) (Beard *et al.*, 2011; Kuwamura *et al.*, 2002; Lezmi *et al.*, 2007; Lotti *et al.*, 1999; Sawashima *et al.*, 1996; Tipold *et al.*, 1993; von Praun *et al.*, 2006). Pode ainda encontrar-se áreas com edema, necrose cavitária e eventualmente quistos em cães com doença crônica (Beard *et al.*, 2011; Tipold *et al.*, 1993).

A duração e gravidade desta doença determina o grau de necrose, sendo que, com o tempo, vários focos necróticos coalescem e formam cavidades maiores e mais profundas (Talarico & Schatzberg, 2010).

Comparativamente à MEN, na LEN o envolvimento leptomeníngeo geralmente é mínimo, a substância cinzenta não é afetada e as áreas e cavidades necróticas são mais extensas e proeminentes (Coates & Jeffery, 2014; Talarico & Schatzberg, 2010; Tipold *et al.*, 1993).



**Figura 28 – LEN.** (a) Imagem de RM transversal de Yorkshire Terrier a nível dos gânglios da base onde se encontram lesões hiperintensas na substância branca e lesões necróticas na substância cinzenta no lado direito; (b) Caso semelhante com lesão crônica com malácia quística e atrofia cerebral associada; (c) Cérebro com lesão necrótica e infiltração difusa com células inflamatórias e vários infiltrados perivascularares compostos principalmente por linfócitos; (d) Yorkshire Terrier. Matéria branca subcortical. Infiltração difusa com células inflamatórias no parênquima na borda de uma lesão malácia; (e) Lesão quística com proliferação característica de astrócitos gemistocíticos e infiltrado perivascular linfocítico (adaptado de Vandeveldt *et al.*, 2012b).

#### 4.5. DESPISTE DE DOENÇAS INFECIOSAS

Apesar de as meningoencefalomielites infecciosas serem relativamente pouco frequentes em cães, é importante incluí-las na lista de diagnósticos diferenciais de doenças inflamatórias do SNC, nomeadamente quando um animal demonstra sinais neurológicos do SNC, dor cervical aguda e piroxia (Coates & O'Neill, 2017; Nghiem & Schatzberg, 2010; Radaelli & Platt, 2002; Vitale & Foss, 2019).

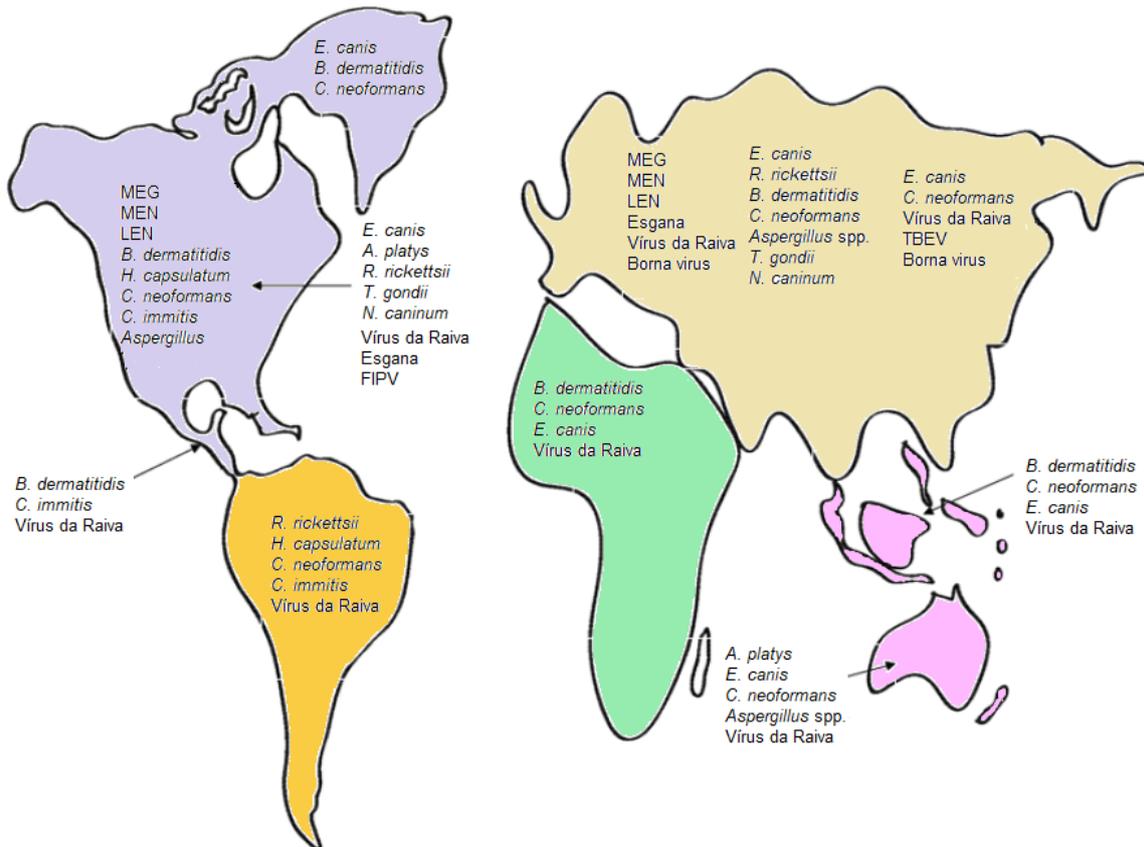
Devido à proteção da barreira hematoencefálica (BHE) e à ausência de sistema linfático no SNC, os agentes patogénicos têm dificuldade em atingir o SNC, explicando a baixa prevalência destas doenças (Coates & O'Neill, 2017; Leib & Tauber, 1999; Lorenz *et al.*, 2011b; Radaelli & Platt, 2002; Thomson *et al.*, 2012; Vandeveld *et al.*, 2012a). Todavia, quando um agente infeccioso é bem-sucedido a atravessar a BHE, toda a proteção e imunidade do SNC passa a representar uma vantagem para o organismo invasor e uma desvantagem para o animal (Coates & O'Neill, 2017).

Ocasionalmente alguns agentes patogénicos conseguem alcançar o SNC provocando doença. As vias mais comuns de entrada são a hematogénica, através do LCR, por invasão direta (através duma mordida de cão ou lesão traumática, por exemplo) e por efeito contíguo (por infeção do ouvido interno ou osteomielite vertebral, por exemplo) (Radaelli & Platt, 2002; Vandeveld *et al.*, 2012a).

A etiologia infecciosa tem sido proposta e debatida por vários autores, sugerindo bactérias como *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Rickettsia* spp., *Bartonella* spp. e *Mycoplasma canis*, parasitas como *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum* e/ou vírus como adenovirus, herpesvirus, parvovirus, morbillivirus, bornavirus, parainfluenza e LaCrosse como os mais suscetíveis de provocar doença no cão (Amude *et al.*, 2010; Barber, 2011; Barber *et al.*, 2012; Breitschwerdt *et al.*, 2004; Coates & O'Neill, 2017; Coelho *et al.*, 2018; Cordy, 1979; Lazzerini *et al.*, 2015; Leib & Tauber, 1999; Meinkoth *et al.*, 1998; Okamoto *et al.*, 2002; Radaelli & Platt, 2002; Schatzberg *et al.*, 2005; Tatum *et al.*, 1999; Thomas & Eger, 1989; Weissenböck *et al.*, 1998). A figura 29 demonstra a distribuição geográfica das MOD e de alguns agentes infecciosos das meningoencefalomielites infecciosas.

Sendo assim, para despistar estes agentes podem ser utilizados vários testes, entre os quais o PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) e testes sorológicos (como ELISA por exemplo), que tanto podem usar soro sanguíneo como LCR. A história do animal, anamnese, imagiologia, análises sanguíneas e a resposta ao tratamento são fundamentais para o diagnóstico destas doenças (Coates & O'Neill, 2017; Lorenz *et al.*, 2011b; Nghiem & Schatzberg, 2010).

Embora estas causas de meningite/encefalite sejam menos comuns, a abordagem terapêutica para doenças imunomediadas (como as MOD) requer imunossupressão, que se pode tornar fatal no caso de uma etiologia infecciosa, pelo que se recomenda sempre a sua exclusão antes de iniciar tratamento (Lorenz *et al.*, 2011b; Vitale & Foss, 2019). Contudo, isto origina um dilema, uma vez que esperar pelos resultados dos testes adia o início do tratamento imunossupressor, o que pode alterar os seus resultados e, conseqüente, prognóstico (Barnoon *et al.*, 2016; Cornelis *et al.*, 2019).



**Figura 29** – Localização geográfica das meningoencefalomielites infecciosas e idiopáticas. *E. canis* - Ehrlichia canis; *A. platys* - Anaplasma platys; *R. rickettsii* - Rickettsia rickettsii; FIPV - vírus da peritonite infecciosa felina; *B. dermatitidis* - Blastomyces dermatitidis; *H. capsulatum* - Histoplasma capsulatum; *C. neoformans* - Cryptococcus neoformans; *C. immitis* - Coccidioides immitis; TBEV - vírus da encefalite transmitida por carraças (adaptado de Nghiem & Schatzberg, 2010).

#### 4.6. ANÁLISE DE LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

O líquido cefalorraquidiano (LCR) apresenta uma aparência límpida e transparente ocupando o espaço subaracnoide no cérebro e medula espinhal e sistema ventricular. É produzido maioritariamente pelo plexo coroide do sistema ventricular, mas também pelos capilares cerebrais, células parenquimatosas e endimárias. Estima-se que o terceiro ventrículo e os ventrículos laterais são responsáveis por aproximadamente 35% da produção de LCR enquanto 23% provém do quarto ventrículo e 42% do espaço subaracnoide. A taxa normal de produção de LCR em cães varia de 0,047 a 0,066 ml/min, sendo a sua produção constante e determinada pela pressão osmótica do sangue (Dewey *et al.*, 2016; Fitzmaurice, 2010a; Lahunta *et al.*, 2015d; Lorenz *et al.*, 2011d; Uemura, 2015e; Wamsley, 2014).

A análise do LCR é muito sensível visto que em animais com doença neurológica encontra-se frequentemente alterado e abrange vários parâmetros tendo em conta as características macroscópicas como a cor, pressão, citologia, concentração de proteína e contagem e diferenciação celular (Fitzmaurice, 2010c; Lamb *et al.*, 2005; Wamsley, 2014; Wood *et al.*, 2012).

As mudanças na cor, celularidade e nível proteico do LCR podem então contribuir para o caso clínico, no entanto, raramente fornecem um diagnóstico definitivo (Coates & Jeffery, 2014; Coates & O'Brien, 2017; Dewey *et al.*, 2016; Nghiem & Schatzberg, 2010). Os valores de referência apresentam-se sumariados na tabela 5.

**Tabela 5** – Valores de referência para o LCR (adaptado de Uemura, 2015e e Wamsley, 2014).

PARÂMETROS		VALORES DE REFERÊNCIA
CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS		Incolor e límpido
GLUCOSE		2,7 – 4,2 mmol/L
PRESSÃO		< 170 mmH <sub>2</sub> O
CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNA	Cisterna Magna	< 25 mg/dL
	Região Lombar	< 40 mg/dL
CONTAGEM CELULAR	Eritrócitos	0 células/μL (excluindo contaminação iatrogénica)
	Leucócitos	< 5 células/μL
CONTAGEM DIFERENCIAL DE LEUCÓCITOS	Linfócitos	60 a 70%
	Monócitos	30 a 40%
	Neutrófilos	< 1%
	Eosinófilos	< 1%
	Células de revestimento endimárias	Raras

Estudos qualitativos simples, como o teste de *Pandy*, são adequados e utilizados em inúmeras ocasiões, embora os métodos quantitativos sejam preferidos. Este teste estima qualitativamente as concentrações de globulinas utilizando fenol que altera a aparência translúcida característica da amostra. O grau de turbidez depende da quantidade de proteína presente no LCR, podendo variar de ligeiramente turvo para muito denso (Bilzer *et al.*, 2010; Lorenz *et al.*, 2011d).

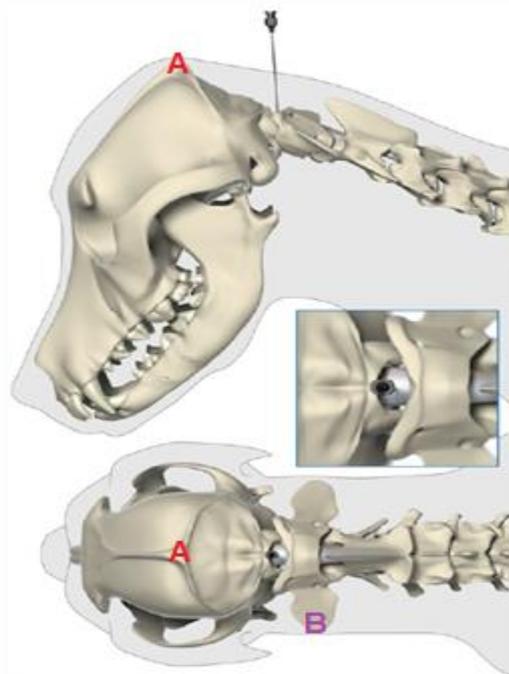
O procedimento de recolha de LCR requer anestesia geral para garantir a contenção do animal e eliminar o desconforto, sendo que, no caso das MOD, a colheita deve ser efetuada na cisterna magna (figura 30) (Lorenz *et al.*, 2011d; Thomas, 2010).

A escolha do local da colheita está condicionada pela localização da lesão, devendo ser realizada no local caudal mais próximo à mesma (Dewey *et al.*, 2016; Fitzmaurice, 2010b; Lahunta *et al.*, 2015d).

Uma vez que existem alguns riscos associados a este procedimento, o melhor momento para o efetuar é enquanto o animal ainda está anestesiado para a realização de provas de imagens.

Animais que revelem imagens com suspeita de pressão intracraniana aumentada ou com um efeito de massa substancial não devem realizar esta prova visto que correm o risco de desenvolver herniação de algumas estruturas que os pode conduzir à morte (Lorenz *et al.*, 2011d; Thomas, 2010; Wood *et al.*, 2012).

Relativamente às MOD, a análise do LCR geralmente revela uma elevada concentração proteica associada a uma pleocitose mononuclear com uma percentagem igual ou superior a 50% de células mononucleares (Cornelis *et al.*, 2019; Muñana, 2014; Talarico & Schatzberg, 2010). Nos casos de MEG, o LCR pode constituir uma pleocitose linfocítica ligeira a moderada, neutrofílica ou mista enquanto em cães com EN normalmente consiste em pleocitose linfocítica moderada a acentuada com mais de 80% de linfócitos. No entanto, também se pode detetar uma pleocitose mista em alguns casos (Coates e Jeffery, 2014; Dewey *et al.*, 2016; Granger *et al.*, 2010; Lorenz *et al.*, 2011d; Muñana, 2014; Wood *et al.*, 2012). Quanto à concentração de proteína, a média



**Figura 30** – Pontos anatómicos para a recolha de LCR na cisterna magna na vista lateral, dorsoventral e aproximada. A – protuberância occipital externa, B – asa do atlas (adaptado de Dewey *et al.*, 2016).

da mesma foi de 0,70 g/L no caso de MEG, 0,54 g/L para casos de MOD e, por fim, 0,68 g/L para casos de EN (Granger *et al.*, 2010).

As células inflamatórias acumulam-se nos espaços de Virchow-Robin, extensões do espaço subaracnoide que acompanham os vasos que entram no parênquima cerebral (Barkhof, 2004; Vandeveldt *et al.*, 2012a). As pleocitoses encontradas podem ser originárias de células inflamatórias sistêmicas ou secundárias à produção local pelos macrófagos e a magnitude das mesmas não antediz o tempo de sobrevivência do animal (Talarico & Schatzberg, 2010). Uma concentração de proteína elevada por sua vez é um indicador específico de doença de SNC e pode ser devida ao incremento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, à produção de imunoglobulina intratecal ou a ambas (Talarico & Schatzberg, 2010; Wood *et al.*, 2012). Relativamente à contagem celular, a diferenciação das células deve ser considerada para maximizar o rendimento diagnóstico da análise do LCR (Wood *et al.*, 2012). A tabela 6 reúne os possíveis diagnósticos diferenciais tendo apenas em conta a contagem total de células nucleadas.

**Tabela 6** – Diagnósticos diferenciais baseados apenas na contagem total de células nucleadas (adaptada de Wood *et al.*, 2012).

CONTAGEM CELULAR	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS
5–25 células/ $\mu$ l	Vascular Traumatismo Neoplasia Doença do disco intervertebral Siringomielia Convulsões recentes
25–50 células/ $\mu$ l	Traumatismo Neoplasia +/- Vascular Doença do disco intervertebral Inflamatório
> 50 células/ $\mu$ L	Inflamatório (infeccioso ou não) Doença do disco intervertebral (menos comum) Traumatismo (menos comum)

Um estudo detetou também auto-anticorpos anti-astrócito no LCR de cães com MEN, MEG e algumas neoplasias cerebrais, sendo que a sua prevalência foi altamente específica para cães com MOD. No entanto, ainda se desconhece o significado e a importância do auto-anticorpo anti-astrócito nestas doenças (Matsuki *et al.*, 2004).

É necessário ter em conta que, ocasionalmente, alguns resultados das análises do LCR podem ser normais em cães com MOD (Granger *et al.*, 2010; Thomas & Eger, 1989; Sorjonen, 1990).

## 5. TRATAMENTO

Atualmente ainda não há consenso sobre as melhores opções de tratamento para as MOD, sendo que a medicação imunossupressora é considerada a base da terapêutica apesar dos seus possíveis efeitos secundários a longo prazo (Coates & Jeffery, 2014; Coates & O'Brien, 2017; Cornelis *et al.*, 2019; Vitale & Foss, 2019).

O tratamento inicial nestas doenças deve iniciar-se com a estabilização do animal com base na gravidade da sintomatologia. A terapia anticonvulsivante torna-se fundamental caso o cão esteja a convulsionar, e, ainda, pode requer oxigenoterapia, fluidoterapia apropriada para manter a perfusão cerebral e controlar a hipotensão e terapia osmótica para reduzir a pressão intracraniana elevada (Coates & Jeffery, 2014; Lorenz *et al.*, 2011b).

Uma vez que o tratamento destas doenças é baseado na imunossupressão, um diagnóstico erróneo pode ser devastador em animais com doenças de etiologia infecciosa. Portanto, dependendo da suspeita do médico veterinário, testes adicionais de diagnóstico visando a identificação de agentes patogénicos podem ser necessários (Lorenz *et al.*, 2011b; Vitale & Foss, 2019). Tendo em conta a condição clínica do animal e a gravidade dos seus sinais clínicos pode administrar-se inicialmente doses anti-inflamatórias de corticoesteróides (0,5 a 1,0 mg/kg de prednisona) enquanto se aguarda pelos resultados dos testes referidos anteriormente. Se os mesmos forem negativos ou se a suspeita de MOD for muito alta desde o início, deve iniciar-se a terapia imunossupressora e gradualmente diminuir a dose para um valor mínimo que controle adequadamente a doença (Charalambous *et al.*, 2013; Coates & Jeffery, 2014; Coates & O'Brien, 2017; Talarico & Schatzberg, 2010).

A terapia imunossupressora constitui o pilar do tratamento, empregando principalmente glucocorticoides, sendo que a finalidade da sua utilização reside no controlo e remissão dos sinais clínicos usando as menores doses possíveis e evitando ao máximo os efeitos secundários (Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2007b; Mercier & Heller, 2015; Talarico & Schatzberg, 2010). Contudo, alguns animais não conseguem atingir este objetivo utilizando apenas este tipo de medicação, surgindo então a necessidade de combinar fármacos de segunda linha com a prednisona ou prednisolona. Estas associações podem ser realizadas com recurso a ciclosporina, citarabina, azatioprina, micofenolato de mofetil, leflunomida, entre outros (Adamo & O'Brien, 2004; Adamo *et al.*, 2007b; Barnoon *et al.*, 2016; Coates *et al.*, 2007; Flegel *et al.*, 2011; Gnirs, 2006; Jung *et al.*, 2011; Klotsman *et al.*, 2018; Menaut *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2009; Wong *et al.*, 2010; Woolcock *et al.*, 2016; Zarfoss *et al.*, 2006).

O uso destes fármacos pode incitar efeitos secundários indesejáveis pelo que é relevante o acompanhamento frequente de animais em tratamento (Smith *et al.*, 2009). Estas opções de terapêutica encontram-se sumariadas na tabela 7 incluindo o mecanismo de ação, a dose vulgarmente empregue, os efeitos colaterais e o tempo médio de sobrevivência.

A resposta ao protocolo de tratamento utilizado é avaliada através da resposta clínica do animal e da análise dos resultados dos exames complementares quando repetidos, nomeadamente da colheita e análise de LCR e da RM (Coates & Jeffery, 2014). No entanto, a repetição dos mesmos pode ser difícil de justificar devido aos riscos associados à anestesia necessária para a sua realização e considerando as capacidades financeiras do tutor (Cornelis *et al.*, 2019; Lowrie *et al.*, 2013; Nuhsbaum *et al.*, 2002).

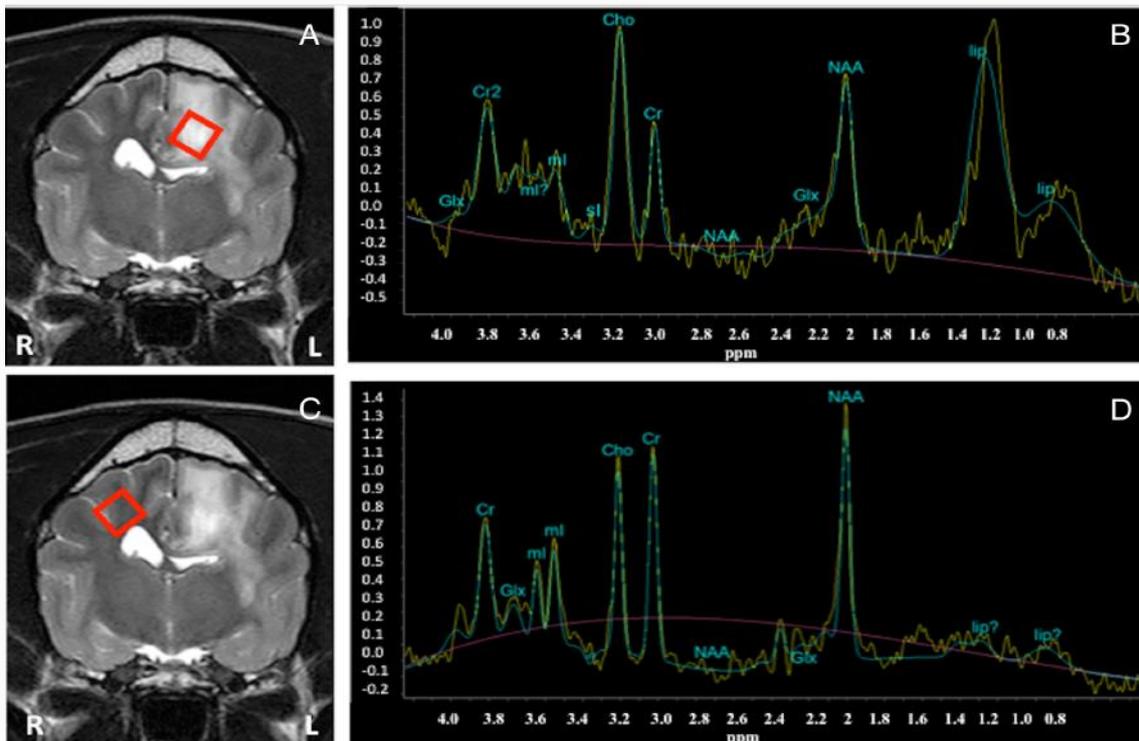
Apesar das inúmeras terapias disponíveis, ainda não foi possível eleger um regime imunossupressor ideal. Isto levou à procura de outros procedimentos e terapias que se demonstrassem eficazes no tratamento das MOD (Beckmann *et al.*, 2005).

As células-tronco mesenquimais da medula óssea têm sido utilizadas em medicina humana na terapêutica de doenças autoimunes e degenerativas, devido às suas características imunomoduladoras e regenerativas (He *et al.*, 2019; Sánchez *et al.*, 2018; Zeira *et al.*, 2015). Assim sendo, investigadores tentaram adaptar o seu uso para cães com MOD e constataram que a sua aplicação através de injeções intratecais (IT) e intra-arteriais (IA) é segura e viável. Os oito cães que participaram neste ensaio apresentaram melhorias nos seus sinais clínicos e condições de bem-estar, principalmente na redução da dor cervical. Aliás, seis meses após o início desta terapia, os animais que se encontravam sob terapia antiepilética (fenobarbital ou levetiracetam) reduziram a frequência e intensidade das crises. No entanto, são necessários mais estudos com uma amostra maior de indivíduos para confirmar estes resultados (Zeira *et al.*, 2015).

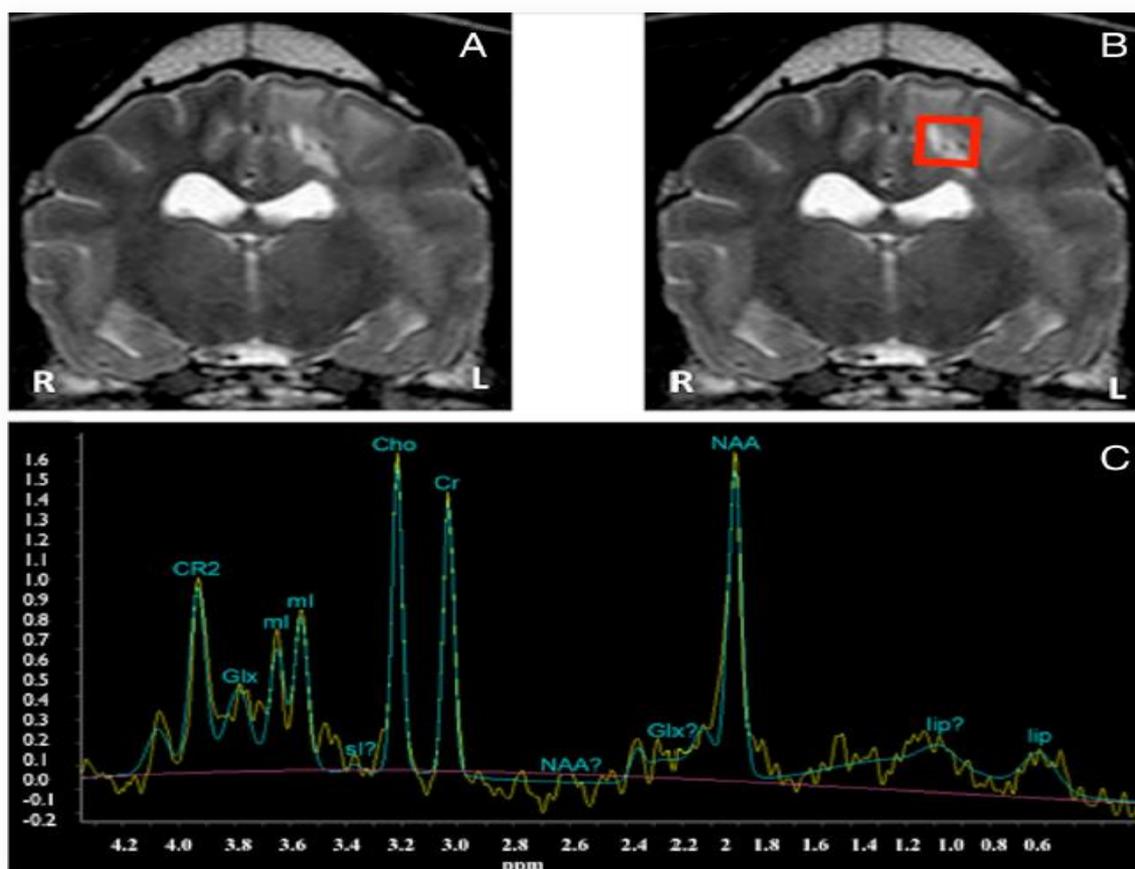
Para além da técnica supramencionada, a possibilidade de utilização de terapia por radiação está sob investigação, sendo que dois estudos partilharam a hipótese que este seria um método útil e eficaz (Muñana & Luttgen, 1998; Sisson *et al.*, 1989). Consequentemente, um estudo mais recente tentou documentar o efeito de um protocolo de radiação de 30 Gray (Gy) aplicado em 10 frações associado a corticosteroides em doses imunossupressoras em cães com MOD focal e multifocal e monitorizar as alterações clínicas e de imagem utilizando a RM assim como a espectroscopia por ressonância magnética nuclear (E-RMN) para detetar possíveis efeitos secundários relacionados com a radiação (Beckmann *et al.*, 2005). A E-RMN é uma técnica não invasiva que possibilita a deteção de metabólitos em tecidos vivos, tais

como N-acetil-aspartato (NAA), colina (Cho) e creatina (Cr). Sob contextos patológicos, estes podem estar ausentes ou com a sua concentração alterada e outros metabolitos, como os lípidos e o lactato, normalmente não presentes num animal saudável, podem se manifestar (Hajek & Dezortova, 2008; Mader *et al.*, 2008).

Em medicina humana é eficiente na diferenciação de neoplasia de doença inflamatória assim como no controlo de processos inflamatórios, portanto os autores optaram por também testar a utilidade deste procedimento (Beckmann *et al.*, 2005; Ferraz-Filho *et al.*, 2009; Mader *et al.*, 2008). Sendo assim, o estudo de 2015 incluiu 6 cães de várias raças, 3 com MOD focal e 3 com MOD multifocal, que foram submetidos a terapia por radiação na dose referida. Três meses depois repetiram a RM e a E-RMN para comparar com os resultados obtidos nos exames realizados antes do tratamento (figuras 31 e 32). Este trabalho obteve resultados satisfatórios com um tempo de sobrevivência médio de 476 dias, mas com apenas um animal com resolução completa das lesões na RM ao fim de três meses. Já a E-RMN demonstrou que as concentrações de NAA e Cho diminuíram e que os lípidos desapareceram, para além de que não detetaram nenhum efeito colateral inerente à radiação. Estes resultados demonstram que esta é uma técnica viável fornecendo informações adicionais para o diagnóstico e controlo desta doença, sendo, no entanto, necessários mais estudos para confirmar estes dados (Beckmann *et al.*, 2005).



**Figura 31** – RM de pré-tratamento (A e C, Imagens T2 transversais) e E-RMN de pré-tratamento (B e D) de um cão sem raça definida com MOD focal no lobo parietal esquerdo. Em A e C observa-se uma lesão hiperintensa mal definida, com edema perilesional e efeito de massa comprimindo o ventrículo lateral esquerdo. Em B é possível constatar um leve aumento do pico de Cho, diminuição do pico de NAA e presença de lípidos (adaptado de Beckmann *et al.*, 2015).



**Figura 32** – RM do mesmo cão da figura anterior após tratamento por radiação (A e B, imagens T2 transversais) e respetiva E-RMN (C). Observar em A e B uma redução no tamanho da lesão, bem como uma melhoria do edema e efeito de massa quando comparado às imagens pré-tratamento. No entanto, a lesão ainda está presente. A imagem C revela a recuperação do pico do NAA, a redução do pico de Cho e a ausência de lípidos, quando comparados aos espectros de pré-tratamento (adaptado de Beckmann *et al.*, 2015).

Quando discutimos a abordagem terapêutica nas MOD, um dos principais problemas encontrados é o facto de os estudos realizados não apresentarem um grupo de controlo placebo, isto é, um grupo que não recebe qualquer tratamento, que permitiria com maior rigor avaliar a eficácia da terapêutica em questão. Este tipo de ensaio clínico não pode ser realizado, uma vez que, é considerado não ético o uso de um grupo de controlo placebo porque o prognóstico de cães com MOD não submetidos a tratamento é mau (Barnoon *et al.*, 2016; Cornelis *et al.*, 2019; Levine *et al.*, 2008).

Tendo em conta todos protocolos de tratamento existentes, a sua seleção advém da decisão do médico veterinário, da condição clínica do animal e das possibilidades financeiras do tutor (Coates & Jeffery, 2014).

**Tabela 7 – Fármacos utilizados para o tratamento de MOD (adaptado de Coates & Jeffery, 2014, Granger et al., 2010, Vitale & Foss, 2019).**

<b>FÁRMACO</b>	<b>MECANISMO DE AÇÃO</b>	<b>DOSE</b>	<b>EFEITOS ADVERSOS</b>	<b>TEMPO DE SOBREVIDA</b>
<i>AZATIOPRINA</i>	Altera o metabolismo das purinas inibindo a síntese de ADN e a mitose. Interfere com a proliferação de linfócitos, reduzindo o seu número e diminui a síntese de anticorpos dependentes de células T.	2 mg/kg PO SID por 2 semanas, depois 2 mg/kg SID a cada 48h indefinidamente	Infeções urinárias, vômitos e diarreias, úlceras corneais, <i>diabetes mellitus</i> , insuficiência renal, mielossupressão, necrose hepática e pancreatite	1834 dias
<i>CICLOSPORINA</i>	Inibe a ativação de células T. Diminui a IL-2 e outras citocinas impedindo a proliferação de linfócitos T e B e diminui a IL-3, IL-4 e TNF- $\alpha$ .	10 mg/kg PO SID durante 6 semanas e, se melhorar, passar a 5 mg/kg SID 3 mg/kg PO BID	Problemas gastrointestinais, hiperplasia gengival, infeções oportunistas, hepatotoxicidade	236–930 dias
<i>CITARABINA</i>	Agente antimetabólito. Interfere com a síntese de ADN e inibe a ADN polimerase. Específica para a fase S do ciclo celular.	50 mg/m <sup>2</sup> SC BID por 2 dias, depois repetir a cada 3 semanas durante 4 meses. O intervalo aumenta 1 semana a cada 4 ciclos com um intervalo máximo de 6 a 8 semanas. Infusão IV a 100 mg/m <sup>2</sup> durante 24 horas	Mielossupressão e problemas gastrointestinais	46–1025 dias
<i>MICOFENOLATO DE MOFETIL</i>	Inibidor da síntese de purina, afetando os linfócitos B e T, que são dependentes dela. Suprime a maturação de células dendríticas e reduz o recrutamento de monócitos.	9,2 a 10,6 mg/kg PO ou IV BID	Diarreias e perda de peso	250 dias
<i>LEFLUNOMIDA</i>	Inibidor da síntese de pirimidina e da proliferação de células B e T.	1,5 a 4,0 mg/kg PO SID	Letargia, alterações gastrointestinais, leucopenia e trombocitopenia	365 dias
<i>LOMUSTINA</i>	Agente alquilante. Suprime a proliferação de células B e T.	44 a 88 mg/m <sup>2</sup> PO cada 6 semanas	Leucopenia, trombocitopenia e gastroenterite hemorrágica	150–740 dias

<p><i>PREDNISONA</i></p>	<p>Afeta os macrófagos e diminui a capacidade de resposta às células sensibilizadas por anticorpos e diminui o processamento de antigénio. Suprime a função das células T e induz-lhes a apoptose. Inibe a produção de anticorpos de células B.</p>	<p>1 a 2 mg/kg PO, BID por 3 a 4 semanas; 0,5 a 1 mg/kg BID por 6 semanas, depois 0,25 a 0,5 mg/kg BID por 3 semanas, em seguida 0,25 a 0,5 mg/kg SID por 3 semanas e 0,25 a 0,5 mg/kg a cada 48 h indefinidamente</p>	<p>Ulceração gastrointestinal, pancreatite, hiperadrenocorticismos iatrogénicos, letargia, poliúria, polidipsia, polifagia, atrofia do músculo masséter e/ou temporal, supressão da glândula adrenal, <i>diabetes mellitus</i> secundária à resistência de insulina, infeções oportunistas e atraso na cicatrização de feridas</p>	<p>28–602 dias</p>
<p><i>PROCARBAZINA</i></p>	<p>Específico para linfócitos T. Inibidor da monoamina oxidase. Metilação do ADN e produção de radicais livres.</p>	<p>25–50 mg/m<sup>2</sup> PO SID</p>	<p>Mielossupressão e enterite hemorrágica</p>	<p>425 dias</p>
<p><i>CICLOFOSFAMIDA,</i> <i>VINCRISTINA,</i> <i>PREDNISONA</i></p>	<p>Ciclofosfamida: agente alquilante. Introduz radicais alquilos nas cadeias de ADN. Vincristina: inibe a função dos microtúbulos causando uma paragem da metáfase na fase M do ciclo celular e citotoxicidade.</p>	<p>Ciclofosfamida: 50 mg/m<sup>2</sup> PO, a cada 48h por 8 semanas, depois administrada em semanas alternadas Vincristina: 0,5 mg/m<sup>2</sup> IV, a cada 7 dias por 8 semanas, depois a cada 14 dias Prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup> PO SID por 7 dias, depois 20 mg/m<sup>2</sup> a cada 48 horas por 7 semanas, depois a mesma dose em semanas alternadas</p>	<p>Efeitos secundários relacionados com a prednisona, mielossupressão, alterações gastrointestinais, cistite hemorrágica e piómetra. Autores concluem que estes efeitos não justificam a utilização deste protocolo</p>	<p>198 dias</p>

\* IL-2 – Interleucina 2; IL-3 – Interleucina 3; IL-4 – Interleucina 4; TNF-α – Fator de Necrose Tumoral Alfa.

## 6. PROGNÓSTICO

Vários autores realizaram estudos com o objetivo de identificar fatores de prognóstico de cães com diagnóstico de MOD, uma vez que, estas doenças são normalmente consideradas fatais e, sendo assim, apresentam prognóstico reservado. Infelizmente, uma grande porção dos estudos não foi conclusiva ou não alcançaram resultados significativos. Contudo, alguns detetaram fatores importantes para o prognóstico associados à apresentação clínica, imagiologia, resultados da análise do LCR e à resposta ao tratamento, apesar de ainda não estarem bem definidos (Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2019; Heller, 2017; Lowrie *et al.*, 2013).

As lesões do prosencéfalo focais têm sido associadas a um maior período de sobrevivência relativamente às multifocais e/ou disseminadas, sendo que, num estudo com 42 cães diagnosticados com MEG, o tempo de sobrevida em animais com alterações focais foi de cerca de 114 dias e o de doença multifocal foi de 8 dias. Além disso, os animais com sinais focais no prosencéfalo apresentaram melhor prognóstico comparando com lesões encontradas noutras áreas do SNC, nomeadamente no tronco encefálico. No mesmo estudo, detetaram também que cães com lesões focais no prosencéfalo submetidos a radioterapia, alcançaram um período de sobrevida significativamente maior em comparação com cães que não realizaram esse tratamento (Muñana & Luttgen, 1998). Porém, estudos posteriores não foram capazes de replicar estes achados (Coates *et al.*, 2007; Cornelis *et al.*, 2016a; Lowrie *et al.*, 2013). Noutro estudo, cães com diagnóstico presuntivo de MOD afetando apenas a medula espinhal alcançaram um melhor prognóstico a longo prazo, uma vez que, obtiveram um tempo médio de sobrevivência de 669 dias, sendo que 48% da amostra morreu ou foi eutanasiada devido à doença (Cornelis *et al.*, 2017a, Sorjonen, 1990).

Num estudo com 52 cães com MOD, detetaram que animais mais novos apresentam melhor prognóstico comparativamente aos mais velhos, no entanto, os autores recomendaram a realização de mais estudos com um maior número de animais para a confirmação deste fator (Oliphant *et al.*, 2016). Contudo, noutro estudo, a sobrevivência não foi afetada pela idade dos animais (Lowrie *et al.*, 2013).

Relativamente aos sinais clínicos, a presença de convulsões, depressão e/ou incremento da percentagem de neutrófilos no LCR revelaram um tempo de sobrevivência significativamente mais curto e um risco acrescido de morrer durante a primeira semana após o diagnóstico (Coates *et al.*, 2007; Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2016a; Granger *et al.*, 2010). No entanto, Lowrie *et al.*, não coligaram a ocorrência de convulsões nem alterações no LCR com a mortalidade. Todavia, concluíram que, 3 meses após o diagnóstico, uma análise normal do LCR não indicava

um bom resultado, mas uma análise anormal do mesmo era preditiva de possível recidiva (Lowrie *et al.*, 2013). Tendo em conta também o LCR, um estudo com 52 cães com MOD, provou que uma contagem total de células nucleadas mais reduzida está associada à melhoria do prognóstico (Oliphant *et al.*, 2017).

Os cães de raças grandes demonstraram com maior frequência alterações da consciência do que raças pequenas ou médias, no entanto, o prognóstico não se altera tendo em conta o tamanho da raça, uma vez que, num estudo, o período de sobrevivência foi de 281 e 106 dias, respetivamente, não sendo significativamente relevante (Cornelis *et al.*, 2016b).

Um estudo com 25 cães, indicou que o tempo médio de sobrevivência diminuiu claramente quando os animais são apresentados à consulta 7 dias depois do aparecimento dos sinais clínicos (14 dias) comparativamente com os que apareceram dentro de 7 dias após o seu início (760 dias), sugerindo que o diagnóstico e tratamento precoces podem influenciar a sobrevivência (Barnoon *et al.*, 2016).

Em relação ao tratamento, a monoterapia com corticosteroides apresenta pior prognóstico comparativamente a terapia com fármacos combinados (Coates & Jeffery, 2014; Estey *et al.*, 2014; Granger *et al.*, 2010; Jung *et al.*, 2007; Zarfoss *et al.*, 2006). Sendo assim, os tempos médios de sobrevivência relatados quando administrados apenas corticosteroides variam de 1 a 1215 dias (Cornelis *et al.*, 2017b; Flegel *et al.*, 2011; Mercier & Heller, 2015; Woolcock *et al.*, 2016) e quando se adiciona um agente imunossupressor, sozinho ou em combinação com corticosteroides, a sobrevivência aumenta para 26 a 2469 dias (Coates *et al.*, 2007; Granger *et al.*, 2010; Jung *et al.*, 2013). Outros investigadores comprovaram a importância do tratamento em cães diagnosticados com MEN, determinando que o tempo médio de sobrevivência nos animais a receber tratamento foi de 100,5 dias, enquanto o dos que não receberam qualquer terapia foi de 7,4 dias (Levine *et al.*, 2008).

Por fim, das alterações na ressonância magnética examinadas, a evidência de herniação através do forâmen magno, a perda de sulcos cerebrais e o efeito de massa foram todos significativamente relacionados à mortalidade. Por outro lado, a presença de lesões hiperintensas pós-contraste, o envolvimento da fossa rostral ou caudal, a presença de um desvio na linha média inferior a 0,3 cm e herniação transtentorial não obtiveram os mesmos resultados (Lowrie *et al.*, 2013; Oliphant *et al.*, 2017). A resolução de modificações encontradas na RM, 3 meses após o diagnóstico, foi associada a um bom resultado (Lowrie *et al.*, 2013). Outros investigadores concluíram que a gravidade das lesões não se correlaciona com o tempo de sobrevivência (Levine *et al.*, 2009).

## **CAPÍTULO II**

---

### **ESTUDO CLÍNICO DAS MENINGOENCEFALOMIELITES DE ORIGEM DESCONHECIDA**

## 1. OBJETIVOS

O presente trabalho foi elaborado no âmbito da dissertação de mestrado integrado em Medicina Veterinária com o objetivo geral de avaliar as características epidemiológicas e respetivo tratamento aplicado numa amostra de cães com diagnóstico presuntivo de MOD tratados com recurso a terapêutica farmacológica com intenção de remissão dos sinais clínicos.

Como tal, os objetivos específicos são: 1) Caracterização da amostra em estudo relativamente ao género, idade, raça e peso; 2) Descrição dos sinais clínicos observados; 3) Análise e apreciação dos exames complementares e laboratoriais, bem como da terapêutica instituída em cada caso; 4) Comparar os resultados obtidos com a literatura existente.

Para efeitos do estudo, foram então selecionados 8 casos clínicos de cães com diagnóstico presuntivo de MOD no Hospital Ars Veterinária, em Barcelona.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a concretização deste estudo elegeram-se oitos animais da espécie *Canis lupus familiaris* (n=8) com o diagnóstico presumível de MOD que se apresentaram à consulta no Hospital Ars Veterinária durante o período compreendido entre setembro de 2016 e fevereiro de 2018.

As informações utilizadas para a caracterização de cada caso foram obtidas em consulta, fichas de internamento e através da análise dos registos de todas as consultas e ficheiros clínicos gentilmente cedidos pelo hospital em questão. Procedeu-se então à análise destes dados, tendo em consideração a história antecedente, a anamnese, o exame físico e neurológico, os sinais clínicos e exames complementares de diagnóstico, nomeadamente a RM, PCR ou testes SNAP<sup>®</sup> para despiste de agentes infecciosos, análise do LCR e as analíticas gerais tais como o hemograma e a bioquímica sérica.

A maioria das provas diagnósticas efetuadas nos 8 indivíduos foram praticadas no Hospital Ars Veterinária por médicos veterinários especialistas, excetuando alguns testes de PCR que foram realizados pelos laboratórios IDEXX<sup>®</sup> ou Echevarne<sup>®</sup> e algumas análises ao LCR concretizadas pela Universidade Autónoma de Barcelona.

A máquina de ressonância magnética utilizada no hospital em apreço é uma *Vantage Elan™ 1.5 Tesla (T) Canon Medical System Europe<sup>®</sup>*, fabricada em Zoetermeer, na Holanda. As sequências de pulso variaram de caso para caso, mas incluíram sempre imagens sagitais, transversais e dorsais de encéfalo ponderadas em T2 e imagens transversais de encéfalo ponderadas em FLAIR e T1 antes e após a

injeção do contraste paramagnético (gadolínio a 0,1 mmol/kg). Após a indução anestésica, os cães foram corretamente intubados, mantidos sobre anestesia geral e colocados em decúbito esternal para a realização deste exame.

Para o procedimento de colheita de LCR, o mesmo foi realizado recorrendo à indução anestésica do animal, intubação e manutenção do mesmo sobre anestesia geral de modo a evitar movimentos que pudessem comprometer a recolha. Tudo foi preparado de forma asséptica, com a tricotomia seguida de desinfeção da área a puncionar e utilização de materiais adequados estéreis. Todas as amostras deste estudo foram recolhidas da cisterna magna.

Nenhum dos casos em análise possui confirmação histopatológica uma vez que a necrópsia de animais com doença inflamatória do SNC não faz parte dos procedimentos habituais do Hospital Ars Veterinária.

Após a recolha dos dados, os cães foram numerados de 1 a 8 de forma aleatória de modo a manter o anonimato, quer do animal quer do tutor, e procedeu-se ao seu estudo. Toda a nossa amostra foi caracterizada por género, idade, peso e raça. Para o tratamento e interpretação dos dados recorreu-se a estatística descritiva, sendo indicada a análise de frequências e/ou média, frequência absoluta, frequência relativa e desvio padrão amostral, quando apropriado. A análise estatística dos resultados foi efetuada através do programa Microsoft® Office Excel 2016.

## 2.1. PROTOCOLO DE INCLUSÃO DOS ANIMAIS

Foram considerados para este estudo todos os cães que se apresentaram à consulta ou foram referenciados no período acima mencionado com (1) registos médicos completos disponíveis; (2) exame neurológico completo com suspeita de lesões focais ou multifocais do SNC; (3) sintomatologia compatível com as MOD; (4) resultados negativos – PCR, testes rápidos SNAP® IDEXX ou cultura de LCR – para a presença de agentes infecciosos; (5) evidência de lesões intra-axiais focais ou multifocais nas imagens de RM e/ou alterações no LCR compatíveis com a doença e com a sintomatologia apresentada.

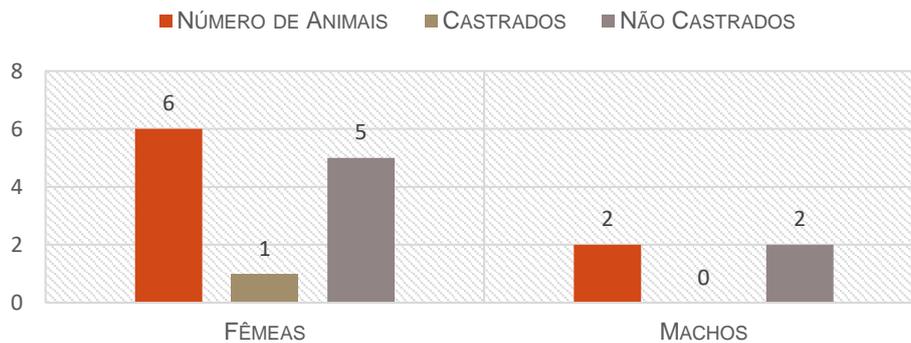
Já os animais com lesões localizadas apenas na medula espinhal, com registos clínicos ou exames de imagiologia incompletos ou indisponíveis para revisão e/ou com resultados positivos nos testes de sorologia ou PCR para esgana, *Leishmania infantum*, *Ehrlichia canis*, *Toxoplasma gondii*, *Anaplasma phagocytophylum* ou *Neospora caninum* ou sem a realização dos mesmos foram excluídos da amostra.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

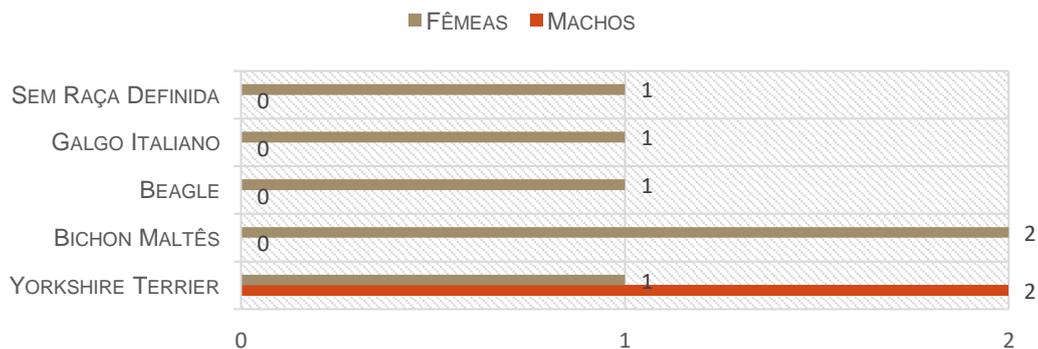
A população em estudo é constituída por 8 (n=8) animais com sintomatologia neurológica e diagnóstico presuntivo de MOD, entre eles 6 fêmeas (75%; 6/8) e 2 machos (25%; 2/8). Apenas 1 das fêmeas está esterilizada, encontrando-se os restantes cães inteiros (gráfico 1). A faixa etária é bastante variável com idades compreendidas entre os 2 e os 8 anos (média  $\pm$  desvio padrão ( $\sigma$ ) =  $5 \pm 2,20$  anos) e pesos entre os 1,6 e os 11,2 quilograma (kg) (média  $\pm$   $\sigma$  =  $4,2 \pm 2,96$  kg). Na tabela 8 estão reunidas todas as informações relativas aos casos clínicos nomeadamente a duração dos sinais clínicos até à obtenção do diagnóstico presuntivo (média  $\pm$   $\sigma$  =  $10,5 \pm 9,67$  dias).

**Gráfico 1** – Distribuição da população em relação ao género e estado fértil.



Atendendo à distribuição de raças nesta amostra, listam cães distribuídos por cinco raças distintas, entre elas Yorkshire Terrier (37,5%; 3/8), Bichon Maltês (25%; 2/8), Beagle (12,5%; 1/8), Galgo Italiano (12,5%; 1/8) e sem raça definida (12,5%; 1/8) (gráfico 2). Todos os animais incluídos neste estudo (100%; 8/8) estavam corretamente vacinados e desparasitados.

**Gráfico 2** – Distribuição da população em relação ao género e raça.



**Tabela 8** – Caracterização da amostra tendo em conta a raça, género, peso e idade do animal bem como a duração dos sinais clínicos (Sc) até ao diagnóstico presuntivo.

ANIMAL	RAÇA	GÉNERO	PESO (KG)	IDADE (ANOS)	DURAÇÃO DOS SC (DIAS)
1	Bichon Maltês	Fêmea (NC)	3,9	6	19
2	Sem raça definida	Fêmea (NC)	4,1	4	5
3	Yorkshire Terrier	Macho (NC)	3,2	8	10
4	Yorkshire Terrier	Macho (NC)	1,6	2	30
5	Galgo Italiano	Fêmea (NC)	3,3	6	2
6	Yorkshire Terrier	Fêmea (C)	3,8	2	3
7	Bichon Maltês	Fêmea (NC)	2,3	7	11
8	Beagle	Fêmea (NC)	11,2	5	4
MÉDIA			4,2	5	10,5

\* NC – não castrado; C – castrado.

### 3.2. COMORBILIDADES

Previamente ao diagnóstico pressuposto de MOD, 37,5% (3/8) dos animais desta amostra encontravam-se saudáveis enquanto na restante população se detetaram comorbilidades mediante a execução de diversos exames complementares tais como radiografias torácicas e/ou abdominais, ecografias abdominais ou ecocardiografias. A tabela 9 agrega as doenças detetadas simultaneamente ou após o diagnóstico de MOD.

**Tabela 9** – Presença de doenças concomitantes nos animais avaliados no presente estudo.

DOENÇAS CONCOMITANTES	ANIMAL	FREQUÊNCIA RELATIVA (n=8)
<i>Neurite ótica</i>	1	12,5%
<i>Otite por Malassezia spp.</i>	1	12,5%
<i>Pseudocirose</i>	2	12,5%
<i>Adenoma das glândulas perianais</i>	3	12,5%
<i>Doença da válvula mitral (estádio B2)</i>	3	12,5%
<i>Úlceras corneais</i>	4	12,5%
<i>Pancreatite</i>	7	12,5%
<i>Colangiohepatite</i>	7	12,5%
<i>Pneumonia</i>	7	12,5%
<i>Piómetra ou hidrometra</i>	7	12,5%
<i>Gastrite</i>	7	12,5%
<i>Nefrolitíase</i>	7	12,5%

Na tabela 18 foram compiladas todas as informações relacionadas com a população canina, nomeadamente a raça, género, idade, sinais clínicos iniciais e resultados de RM e da análise de LCR que levaram ao diagnóstico clínico.

### 3.3. SINAIS CLÍNICOS

Durante as consultas de neurologia, cada um dos animais foi submetido a um exame neurológico minucioso, sendo que os dados obtidos no mesmo, assim como outras informações pertinentes fornecidas pelos tutores e no exame físico geral foram registados na ficha clínica de cada cão pelo clínico que efetuou a consulta.

Verificou-se uma grande variedade de sinais clínicos na amostra estudada, cujas frequências podem ser consultadas no gráfico 3. Todos os animais estudados exibiram sintomatologia compatível com as MOD, no entanto, num cão (12,5%; 1/8) as manifestações iniciais restringiram-se a depressão, distensão abdominal e febre. Contudo, os clínicos, ao efetuar o exame neurológico, descreveram ataxia vestibular, nistagmo rotacional, défices proprioceptivos nas extremidades pélvicas e dor espinhal. Os sinais clínicos mais frequentemente observados consistiram em tetraparesia (62,5%; 5/8) e em vômito, ataxia, dor espinhal e défices proprioceptivos (50%; 4/8). É necessário ter em conta que o quadro clínico dos animais evoluiu ao longo do tempo, logo os sinais clínicos descritos não foram observados simultaneamente.

Para um melhor entendimento dos sinais neurológicos, estes foram divididos em grupos tendo em conta as partes integrantes do exame neurológico tais como as alterações do estado mental e comportamento, de postura e posição do corpo em descanso, da marcha, dos nervos cranianos e da percepção sensorial, assim como a presença de convulsões e dor espinhal (tabela 10). A distribuição de sinais clínicos por grupo de sinais de disfunção neurológica e por animal afetado está discriminada na tabela 11.

**Tabela 10** – Frequências absolutas (Fa) e relativas dos grupos de sinais de disfunção neurológica dos cães da amostra.

GRUPO DE SINAIS DE DISFUNÇÃO NEUROLÓGICA	ANIMAL	FA	FR (n=8)
<i>Presença de convulsões</i>	<b>2</b>	1	12,5%
<i>Alterações do estado mental e do comportamento</i>	<b>1,2,4,6</b>	4	50%
<i>Presença de dor espinhal</i>	<b>5,6,7,8</b>	4	50%
<i>Alterações da percepção sensorial</i>	<b>2,4,6,7</b>	4	50%
<i>Alterações nos nervos cranianos</i>	<b>1,2,4,6,7</b>	5	62,5%
<i>Alterações de postura e posição do corpo em descanso</i>	<b>1,4,5,6,7,8</b>	6	75%
<i>Alterações da marcha</i>	<b>2,3,4,5,6,7,8</b>	7	87,5%

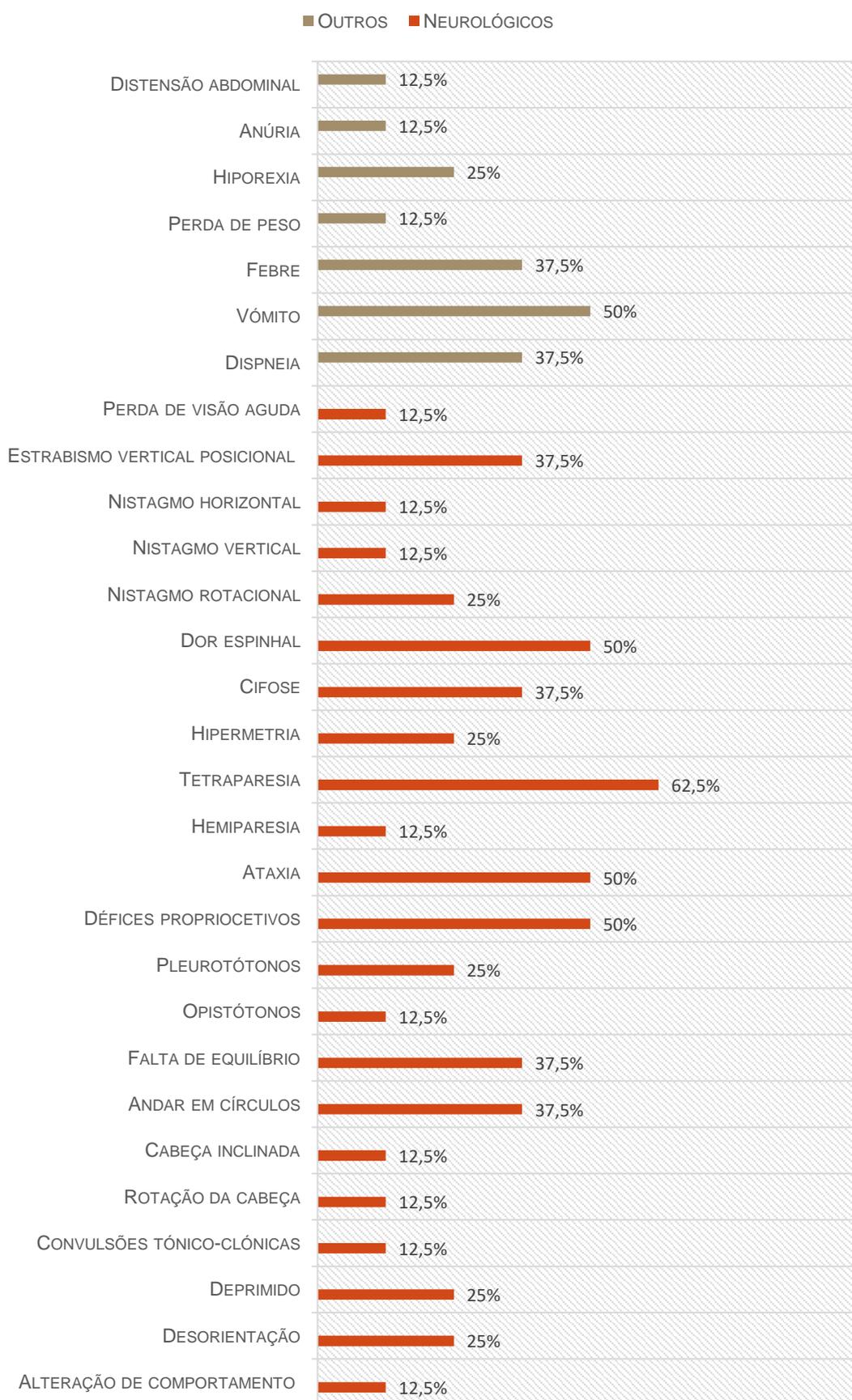
Um grupo de sinais de disfunção neurológica destacou-se relativamente aos restantes, o das alterações da marcha, tendo obtido uma expressão de 87,5% (7/8). A segunda alteração mais frequente diz respeito a alterações de postura e posição do corpo em descanso com 75% (6/8). Já as alterações nos nervos cranianos encontram-se em terceiro lugar nesta lista com 62,5% (5/8).

A presença de convulsões foi o grupo com a alteração menos frequente, atingindo apenas 12,5% (1/8) da amostra. Os restantes grupos foram registados em igual número, estando presentes em 50% (4/8) dos casos.

**Tabela 11** – Distribuição de sinais clínicos por grupo de sinais de disfunção neurológica e número do animal afetado.

GRUPO DE SINAIS DE DISFUNÇÃO NEUROLÓGICA	SINAL CLÍNICO	ANIMAL
ALTERAÇÕES DO ESTADO MENTAL E COMPORTAMENTO	Deprimido	4, 6
	Alteração de comportamento	1
	Desorientação	1, 2
PRESENÇA DE CONVULSÕES	Convulsões tónico-clónicas	2
PRESENÇA DE DOR ESPINHAL	Dor espinhal	5, 6, 7, 8
ALTERAÇÕES DA MARCHA	Andar em círculos	4, 7, 8
	Hipermetria	2, 5
	Ataxia	2, 5, 6, 7
	Tetraparesia	2, 4, 5, 6, 7
	Hemiparesia	3
	Falta de equilíbrio	4, 7, 8
ALTERAÇÕES DA PERCEÇÃO SENSORIAL	Défices proprioceptivos	2, 4, 6, 7
ALTERAÇÕES DOS NERVOS CRANIANOS	Perda de visão aguda	1
	Nistagmo rotacional	6, 7
	Nistagmo vertical	7
	Nistagmo horizontal	4
	Estrabismo vertical posicional	2, 6, 7
ALTERAÇÕES DA POSTURA E POSIÇÃO DO CORPO EM DESCANSO	Pleurotótonos	4, 7
	Opistótonos	4
	Cifose	1, 5, 6
	Cabeça inclinada	8
	Rotação da cabeça	7

**Gráfico 3 – Distribuição da população relativamente aos sinais clínicos (em percentagem).**



### 3.4. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

#### 3.4.1. IMAGIOLOGIA

O serviço de neurologia do hospital em foco promove um protocolo de execução de radiografias torácicas e abdominais para descartar possíveis doenças ou alterações que possam acometer a saúde do animal durante a anestesia necessária para o exame de RM. Na nossa amostra nenhuma radiografia revelou alterações dignas de registo. Alguns cães efetuaram também ecografias abdominais, mas apenas o animal 7 apresentou alterações compatíveis com piómetra ou hidrometra, nefrolitíase e gastrite em novembro de 2017 e pancreatite e colangiohepatite em fevereiro de 2018.

A ecocardiografia apenas foi realizada num animal tendo sido possível a observação da válvula mitral espessada, hiperecogénica e insuficiente, alterações compatíveis com doença degenerativa da válvula mitral em estágio B2 do *American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)*.

A RM foi o meio de diagnóstico complementar eleito para a corroboração da presença ou ausência de lesões iso ou hipointensas em T1 e hiperintensas em T2 e FLAIR, características das doenças em estudo.

As frequências dos achados das RMs foram compiladas na tabela 12. Quase todos os animais (87,5%; 7/8) apresentaram alterações compatíveis com as MOD que foram descritas e agrupadas na tabela 13, sendo que apenas 1 animal (12,5%; 1/8) revelou uma imagem de RM normal. Todas as imagens de RM foram analisadas por médicos veterinários especialistas em imagiologia e neurologia do Hospital Ars Veterinária. Nas figuras 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 e 41 estão descritas algumas das imagens de RM obtidas de quatro animais em estudo.

**Tabela 12** – Frequências dos achados das RMs efetuadas aos animais da amostra.

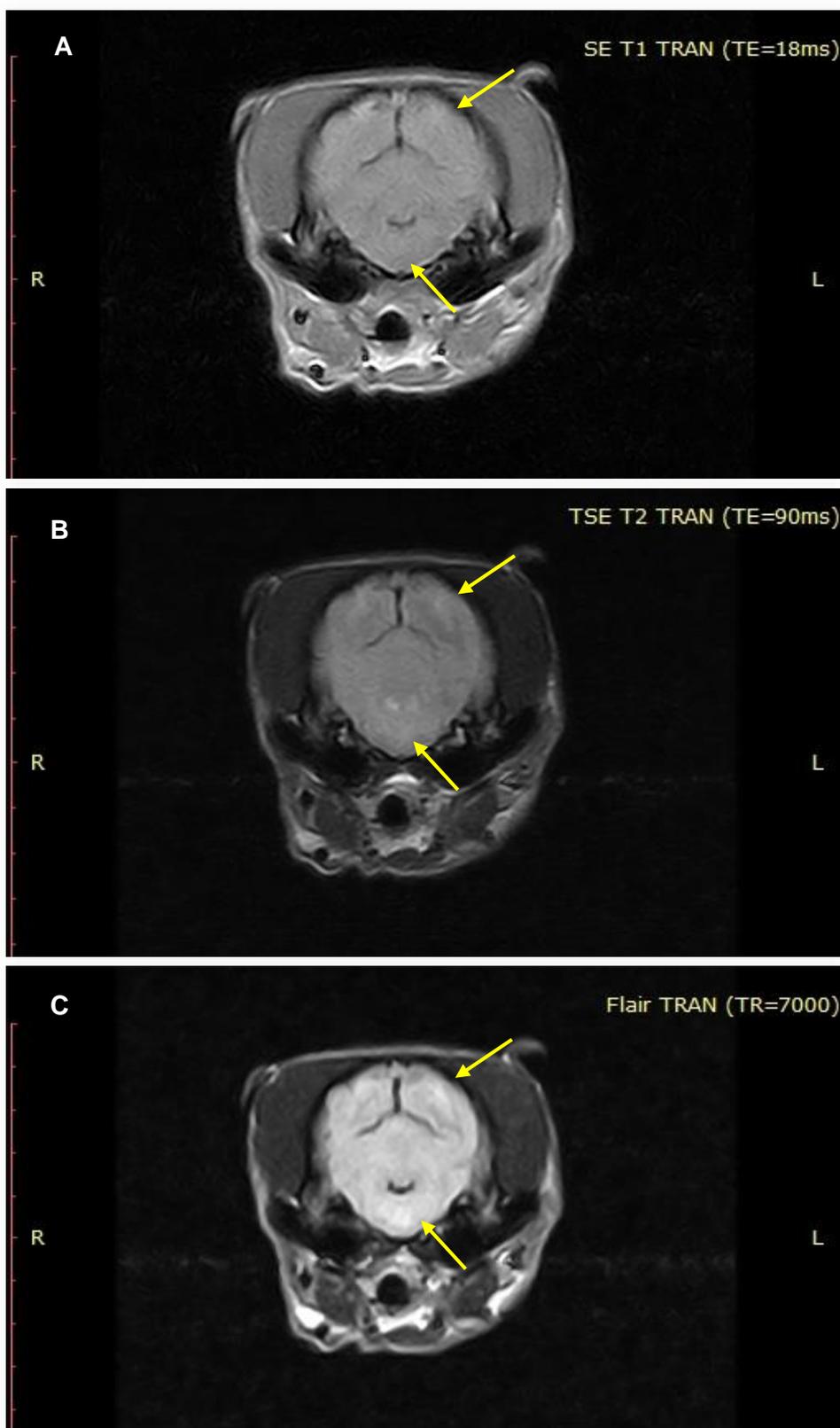
	ACHADOS DAS RM	FREQUÊNCIAS
LOCALIZAÇÃO	<i>PROSENCÉFALO + TRONCO ENCEFÁLICO</i>	50%
	<i>PROSENCÉFALO</i>	75%
	<i>TRONCO ENCEFÁLICO</i>	62,5%
	<i>LESÃO MULTIFOCAL</i>	50%
	<i>LESÃO DIFUSA</i>	37,5%
	<i>VENTRICULOMEGALIA</i>	37,5%
	<i>EDEMA PERILESIONAL</i>	12,5%
	<i>HÉRNIA TRANSTENTORIAL CAUDAL</i>	12,5%
	<i>ENVOLVIMENTO MENÍNGEO</i>	37,5%
	<i>REALCE PÓS-CONTRASTE</i>	50%
	<i>DESVIO DA LINHA MÉDIA</i>	0%
	<i>RM SEM ALTERAÇÕES</i>	12,5%

**Tabela 13** – Características das imagens de RM dos 8 animais com diagnóstico presuntivo de MOD (informações cedidas gentilmente pela Dra. Patrícia Montoliu).

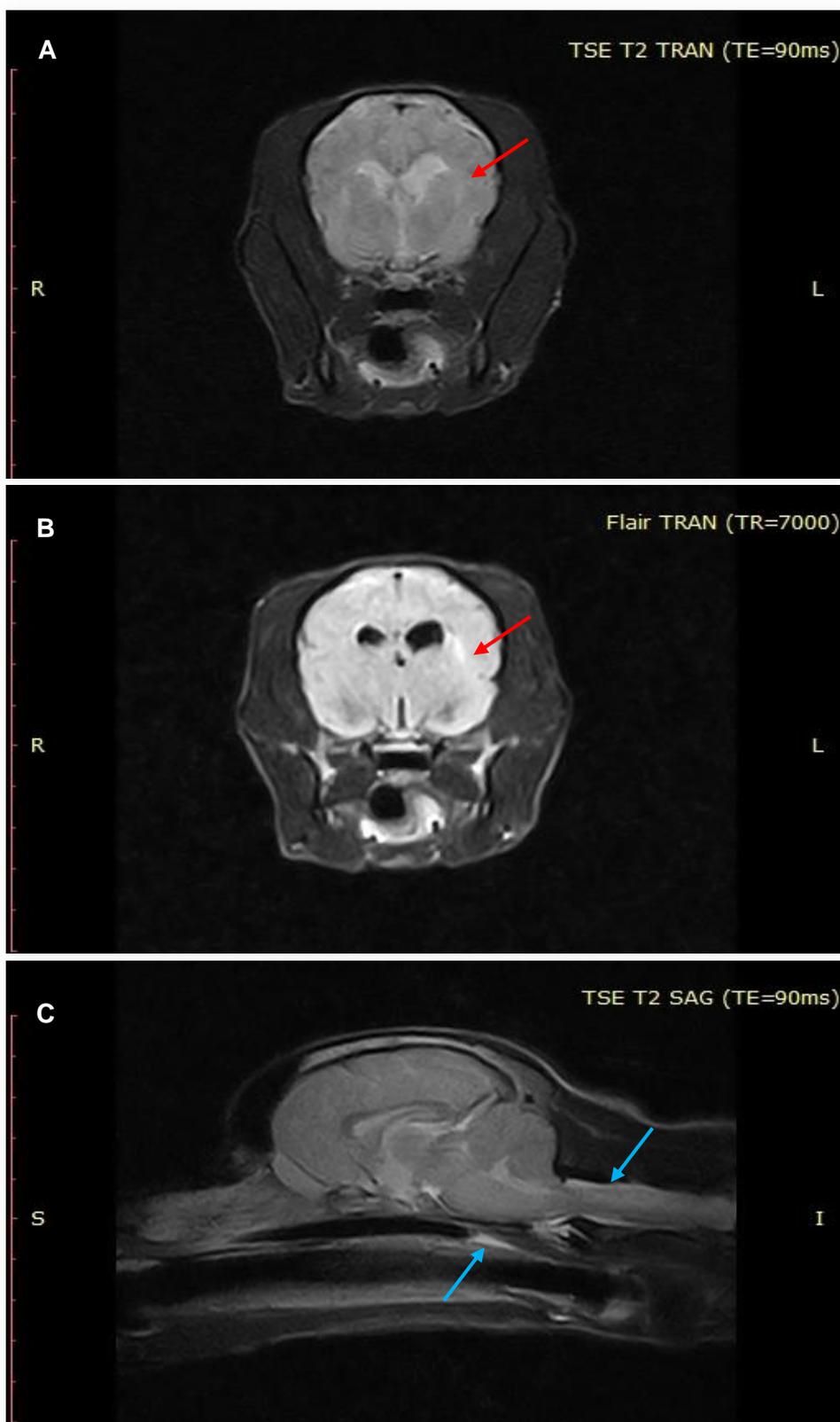
ANIMAL		1	2	3	4	5	6	7	8	
CARACTERÍSTICAS	LOCALIZAÇÃO	Substância branca subcortical frontal bilateral e tronco encefálico	Hemisférios cerebrais (++ substância branca) e tronco encefálico	Substância branca do córtex frontal direito	Lesão maior - Tálamo esquerdo, mesencéfalo, ponte, medula oblonga e hemisfério cerebral esquerdo. Córtex frontal, parietal e occipital direito e córtex frontoparietal esquerdo	Sem alterações registadas	Meninges	Córtex frontal, parietal direito, occipital esquerdo, tálamo direito, mesencéfalo e medula oblonga	Medula oblonga direita	
	MARGENS	---	Mal definida	Mal definida	Mais ou menos bem definida		---	Mal definida e irregular	Mal definida e irregular	
	INTENSIDADE DO SINAL	*Hiper- em T2 e FLAIR Iso- em T1	*Hiper- em T2 e FLAIR Iso- em T1	*Hiper- em T2 Iso a hipo- em T1	*Hiper- em T2 e FLAIR Iso a hipo- em T1		*Hiper- em T1 pós contraste	*Hiper- em T2 e FLAIR Iso a hipo- em T1	*Hiper- em T2 e FLAIR Iso a hipo- em T1	*Hiper- em T2 e FLAIR Hipo- em T1
	REALCE PÓS-CONTRASTE	Sim, a nível frontal esquerdo	Sem realce significativo	Sim	Sim, diferentes graus		Sim, intenso e difuso nas meninges (++ região frontoparietal direita)	Não	Não	
	ENVOLVIMENTO MENINGEAL	Não	Não	Sim, aumento dos espaços aracnoides	Na superfície ventrolateral esquerda do tronco encefálico (ponte)		Redução do tamanho dos espaços aracnoides. Espessamento meníngeo	Não	Não	
	EFEITO MASSA/HERNIAÇÃO	Não	Não	Não	Efeito de massa. Hérnia transtentorial caudal lateralizada à direita		Não	Não	Não	
	OCORRÊNCIA	Difuso	Difuso	Multifocal	Multifocal		Difuso	Multifocal	Multifocal	

<i>EDEMA PERILESIONAL</i>	Não	Não	Não	Sim, no tronco encefálico		Não	Não	Não
<i>SISTEMA VENTRICULAR</i>	Normal	Leve assimetria, mas de tamanho normal. Esquerdo > direito	Dilatação assimétrica. Direito > esquerdo	Dilatação assimétrica. Direito > esquerdo		Normal	Normal	Normal
<i>DESVIO DA LINHA MÉDIA</i>	Não	Não	Não	Não		Não	Não	Não
<i>BOLHAS TIMPÂNICAS E ESTRUTURAS DO OUVIDO</i>	Normal	Normal	Normal	Normal		Normal	Normal	Normal
<i>OBSERVAÇÕES</i>	Quiasma e nervos óticos afetados	Pouca distinção entre a substância branca e a cinzenta	As lesões aparentam ser necróticas	A lesão maior aparenta ser quística ou necrótica. Aderência intertalâmica com 3,9mm. Exoftalmia leve do OD.		---	---	---
<b>CONCLUSÕES</b>	Compatível com processo inflamatório de origem inespecífica	Compatível com processo Inflamatório ou infeccioso	Compatível com doença inflamatória de origem desconhecida com evoluções distintas. Síndrome de malformação caudal occipital	Compatível com MOD. Possível uveíte/conjuntivite/blefarite direita. Malformação tipo Chiari da fossa caudal do crânio	Normal	Compatível com meningite inespecífica sem afetação encefálica associada. Malformação tipo Chiari	Compatível com MOD	Compatível com MOD, processo infeccioso ou neoplasia

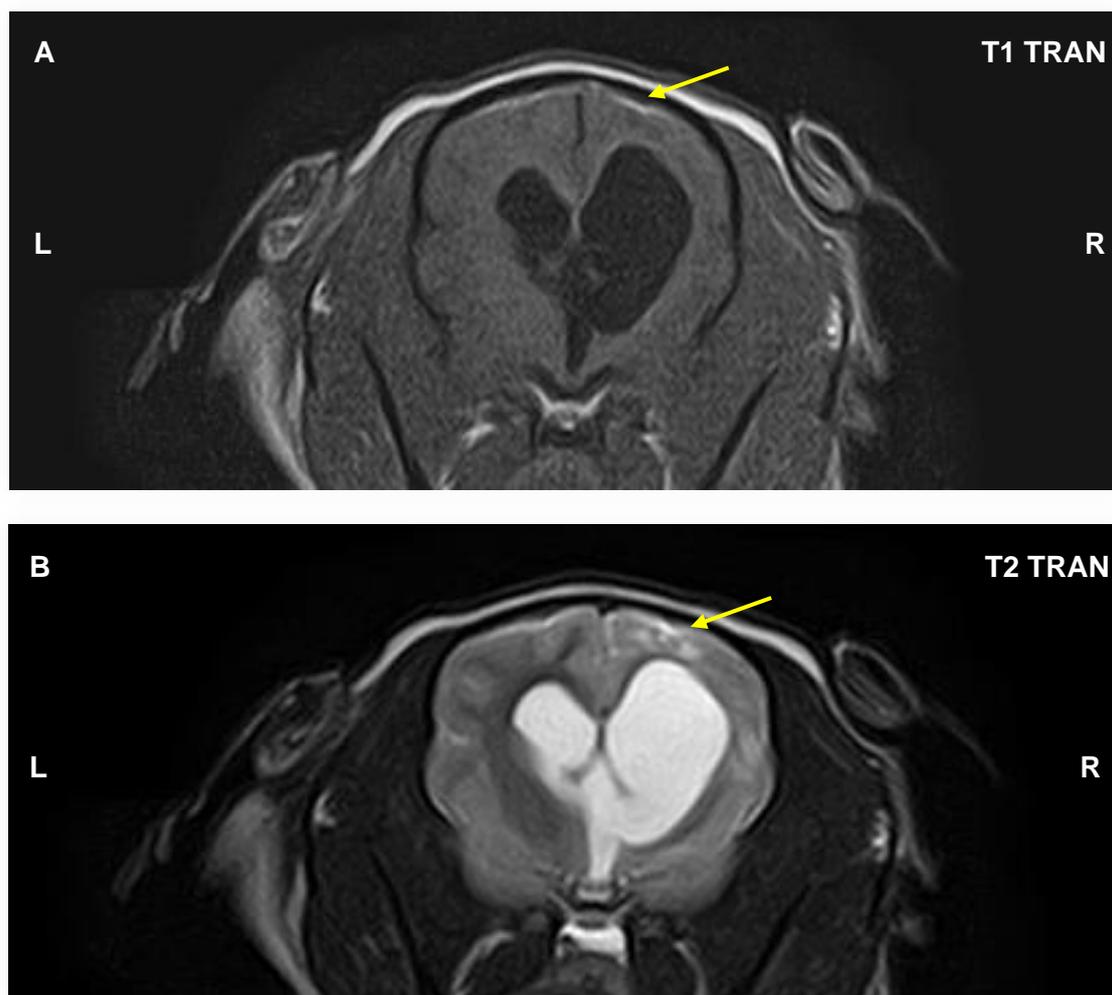
\*Hiper, iso e hipo- – Hiperintenso, isointenso e hipointenso, respetivamente.



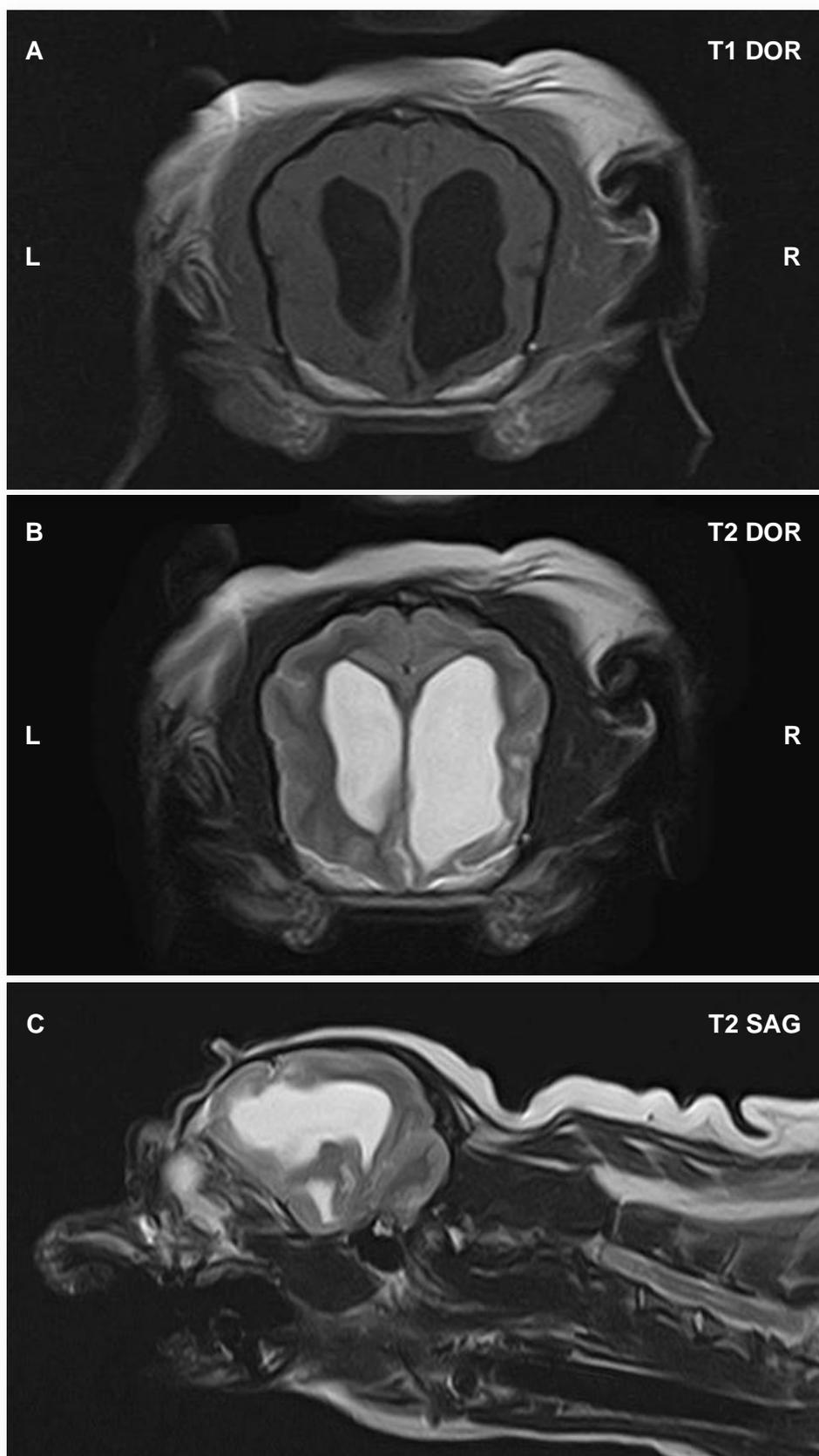
**Figura 33** – (A, B e C) Imagens transversais do encéfalo do cão 2 a nível do 4<sup>o</sup> ventrículo ponderadas em T1, T2 e FLAIR, respetivamente. Em A identificam-se múltiplas lesões difusas, mal definidas isointensas em T1 enquanto em B e C se apresentam hiperintensas (setas amarelas). R – Right; L – Left (imagens gentilmente cedidas pela Dra. Patrícia Montoliu).



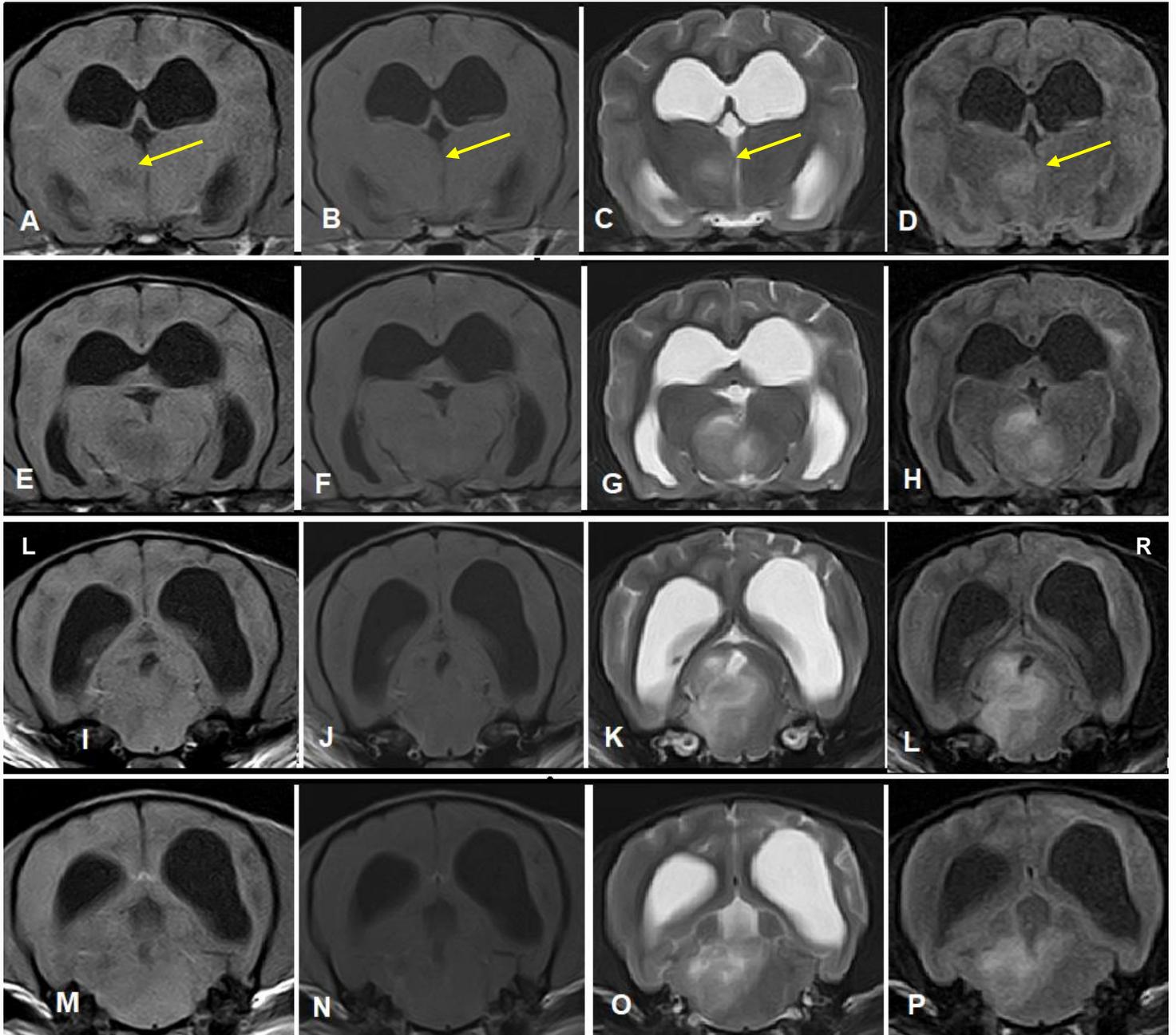
**Figura 34** – (A e B) Imagens transversais do encéfalo do cão 2 a nível do tálamo ponderadas em T2 e FLAIR respetivamente. Identificam-se múltiplas lesões difusas, mal definidas e hiperintensas (setas vermelhas). Observa-se também uma leve assimetria dos ventrículos laterais, sendo o esquerdo ligeiramente maior que o direito, ainda que ambos permaneçam de tamanho normal; (C) Imagem sagital do encéfalo do mesmo cão ponderada em T2. São visíveis lesões hiperintensas e difusas na região da ponte e medula oblonga (setas azuis) (imagens gentilmente cedidas pela Dra. Patrícia Montoliu).



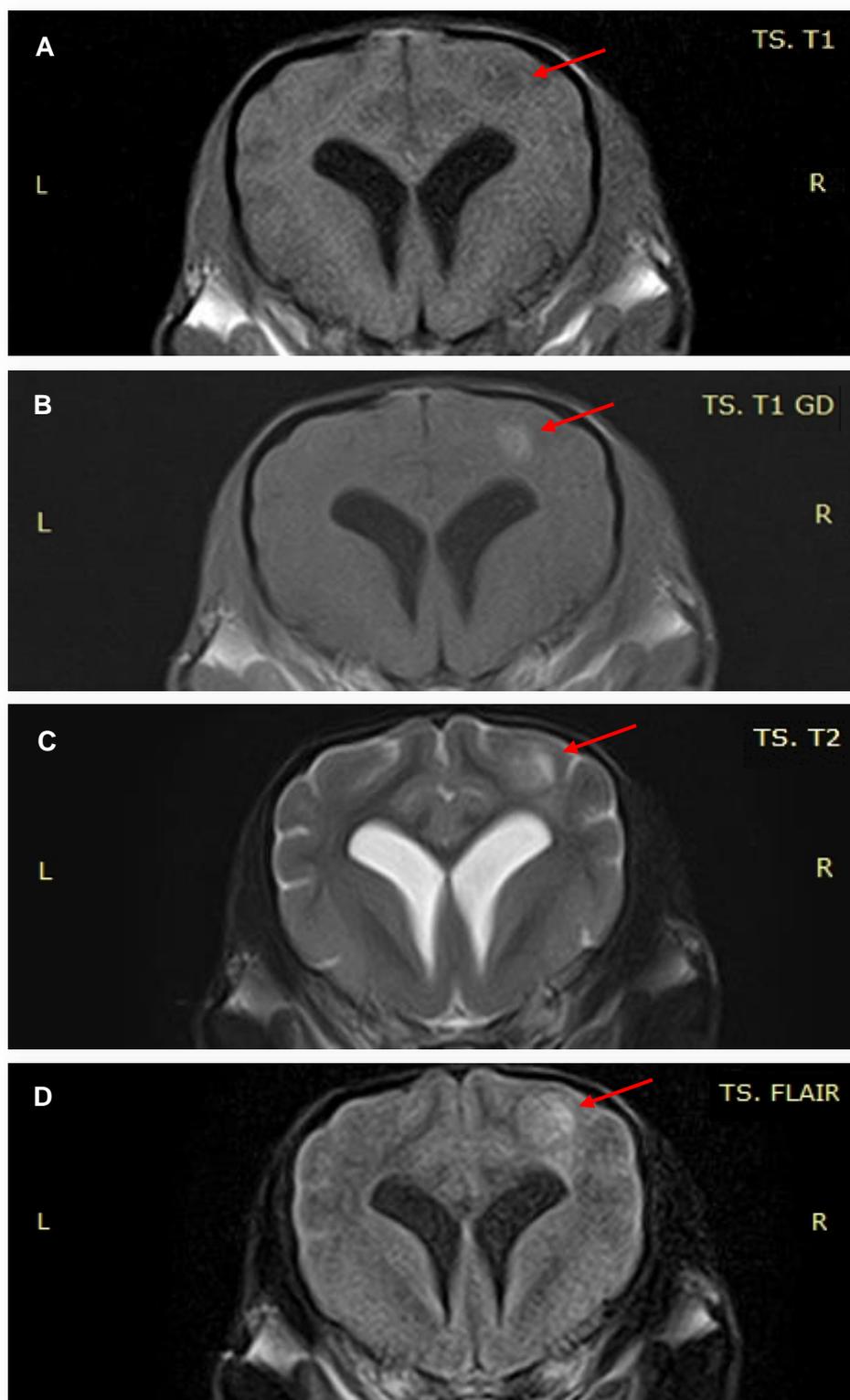
**Figura 35** – (A) Imagem transversal do encéfalo do cão 3 a nível do tálamo ponderada em T1; (B) Imagem transversal do encéfalo do mesmo cão a nível do tálamo ponderada em T2. Em ambas as imagens é visível uma grande dilatação dos ventrículos laterais com uma ligeira assimetria entre eles, sendo o direito maior que o esquerdo. Para além disso observa-se no córtex frontal do hemisfério cerebral direito, alterações estruturais que afetam principalmente a substância cinzenta e que são compatíveis com uma lesão necrótica residual (seta amarela) (imagens gentilmente cedidas pela Dra. Patrícia Montoliu).



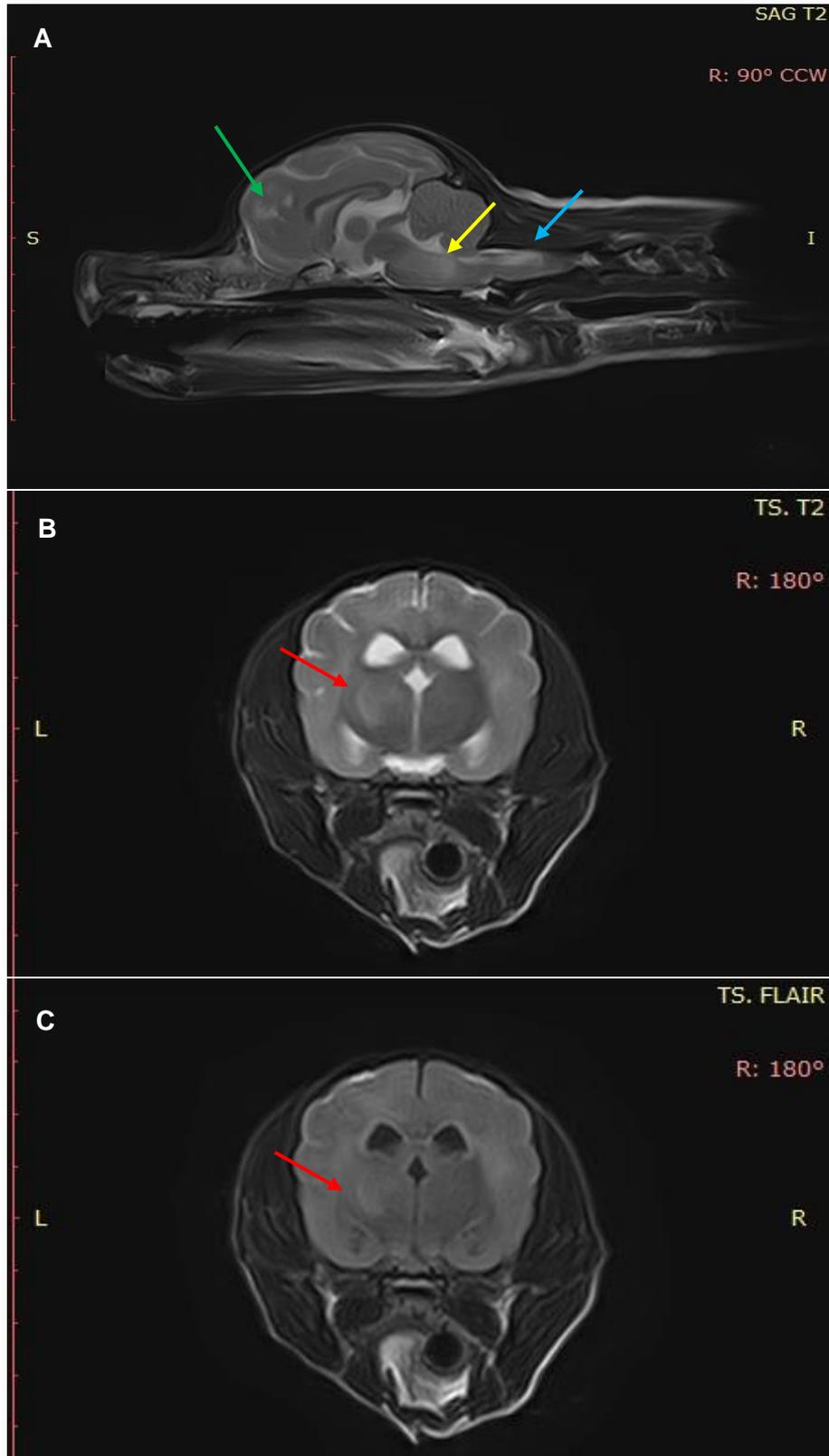
**Figura 36** – (A e B) Imagens dorsais do encéfalo do cão 3 ponderadas em T1 e T2 respetivamente; (C) Imagem sagital ponderada em T2 do mesmo cão. Em todas as imagens observa-se uma grande alteração de tamanho dos ventrículos laterais encontrando-se o direito maior que o esquerdo (imagens gentilmente cedidas pela Dra. Patrícia Montoliu).



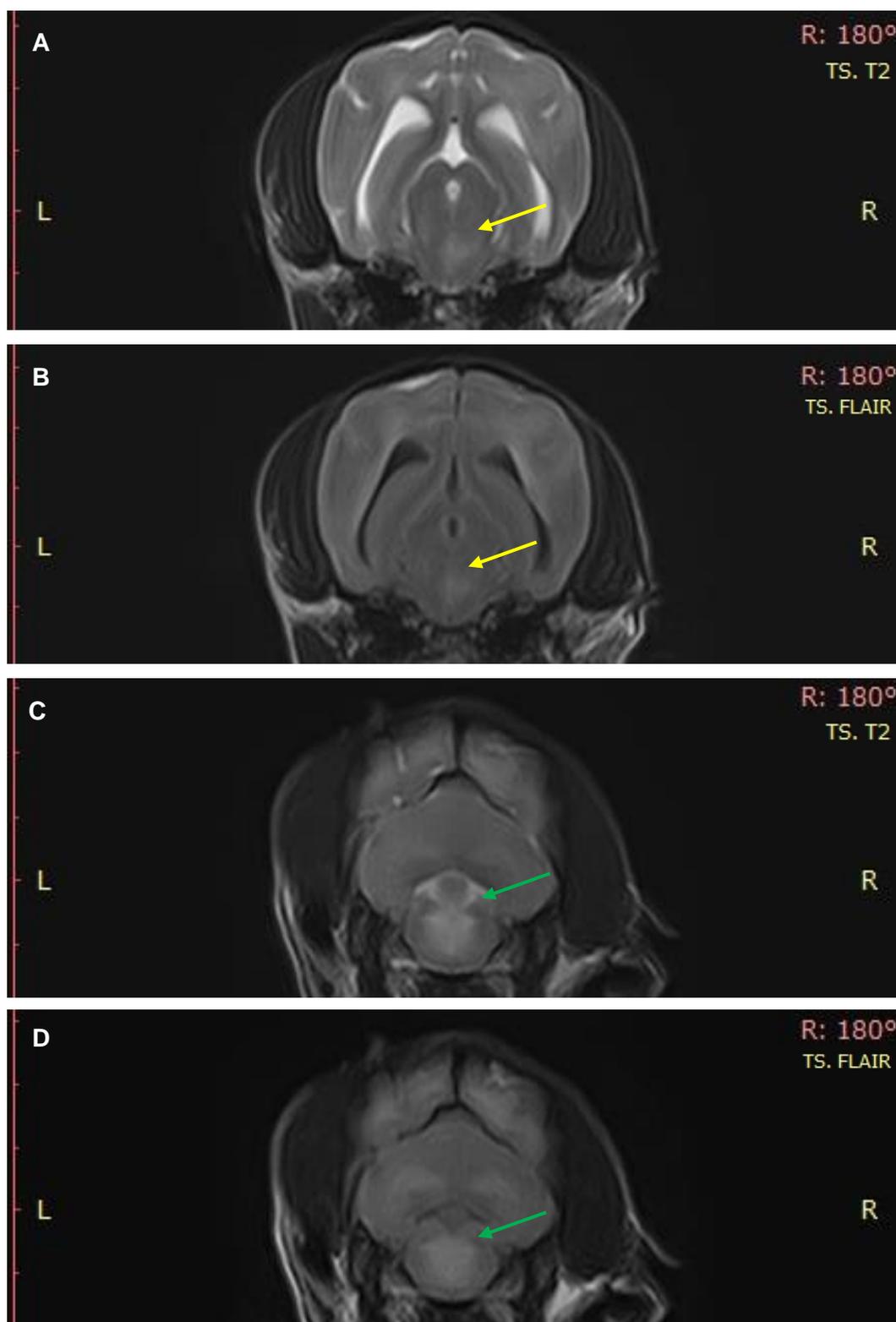
**Figura 37** – (A a P) Imagens transversais de encéfalo do cão 4 que representam uma lesão (seta amarela) com efeito de massa que se estende do tálamo esquerdo até ao tronco encefálico, de rostral a caudal. (A, E, I, M) Imagens transversais ponderadas em T1 pré-contraste (gadólíneo); (B, F, J, N) Imagens transversais ponderadas em T1 pós-contraste; (C, G, K, O) Imagens transversais ponderadas em T2; (D, H, L, P) Imagens transversais FLAIR. A lesão é irregular com margens mal definidas, hiperintensa em T2 e FLAIR e hipointensa em T1 com ligeiro realce pós-contraste. Mede aproximadamente 1,7 cm de comprimento x 1,4 cm de largura x 1 cm de altura e causa acentuado efeito de massa, com edema de tronco encefálico e uma hérnia transtentorial lateralizada à direita. Observa-se também uma dilatação assimétrica dos ventrículos laterais sendo o direito maior que o esquerdo e um encurtamento da aderência intertalâmica (aproximadamente 3,9 mm). (imagens gentilmente cedidas pela Dra. Patrícia Montoliu).



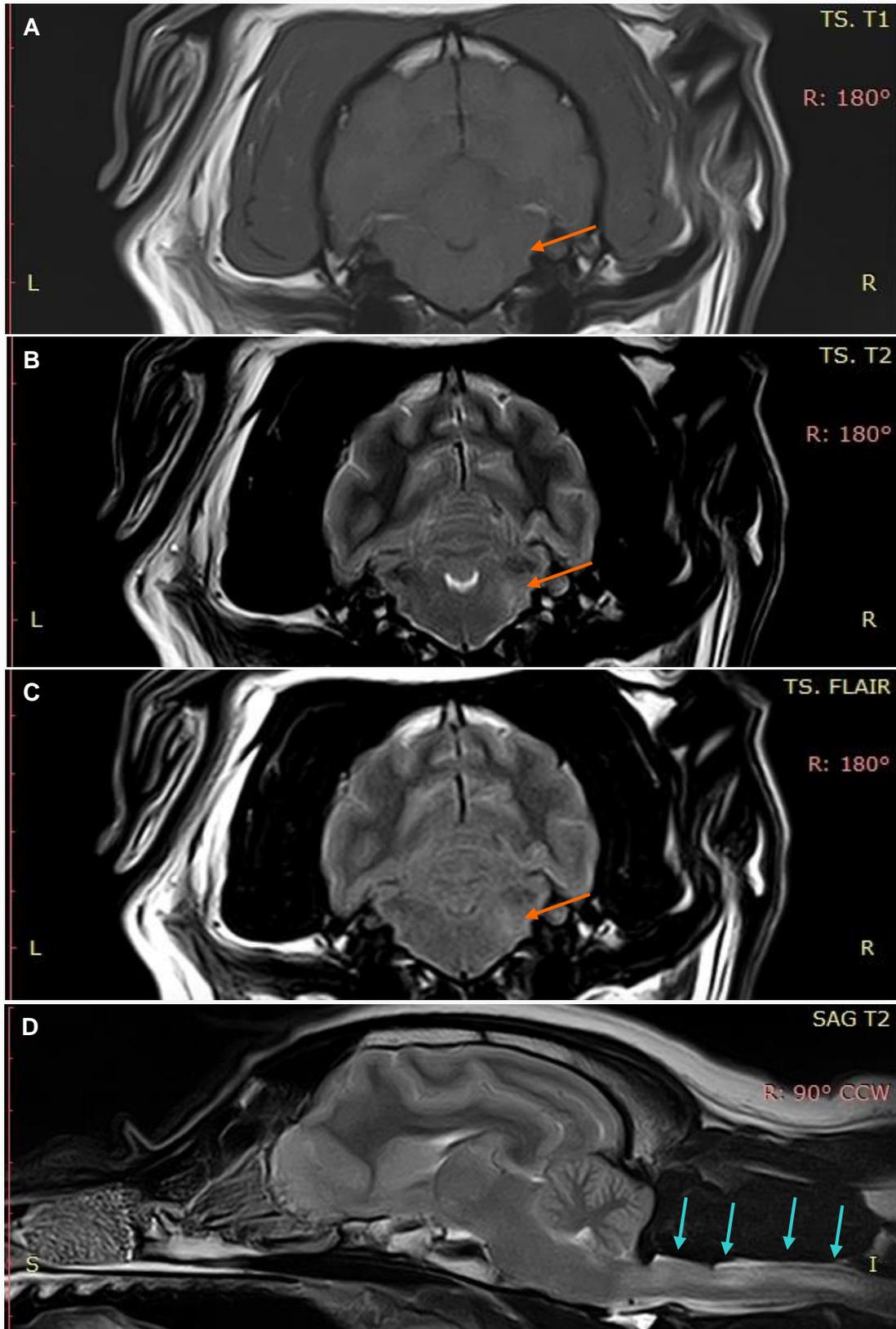
**Figura 38** – (A e B) Imagens transversais do encéfalo do cão 4 a nível dos lobos frontais ponderadas em T1 pré e pós administração de contraste (gadolinio) respetivamente; (C) Imagem transversal ponderada em T2; (D) Imagem transversal FLAIR do mesmo animal. Em todas as imagens é possível visualizar uma lesão irregular (seta vermelha), de margens mal definidas, no córtex frontal direito hipointensa em T1 com captação de contraste, e hiperintensa em T2 e FLAIR (imagens gentilmente cedidas pela Dra. Patrícia Montoliu).



**Figura 39** – (A) Imagem sagital do encéfalo do cão 7 ponderada em T2; (B e C) Imagens transversais do encéfalo do mesmo animal a nível do tálamo ponderadas em T2 e FLAIR (respetivamente). Em A são visíveis várias lesões irregulares, de margens mal definidas, hiperintensas, uma localizada no córtex frontal (seta verde), outra na região da ponte (seta amarela) e outra na medula oblonga (seta azul). Já em B e C observa-se uma lesão (seta vermelha) hiperintensa e irregular na região do tálamo esquerdo (imagens gentilmente cedidas pela Dra. Patrícia Montoliu).



**Figura 40** – (A e B) Imagens transversais ponderadas do encéfalo do cão 7 a nível do aqueduto do mesencéfalo em T2 e FLAIR respetivamente. É possível observar uma lesão (seta amarela) irregular e hiperintensa; (C e D) Imagens transversais do encéfalo do mesmo animal, a nível da medula oblonga, ponderadas em T2 e FLAIR respetivamente. Nestas imagens é visível uma lesão (seta verde) hiperintensa e irregular com margens mal definidas (imagens gentilmente cedidas pela Dra. Patrícia Montoliu).



**Figura 41** – (A, B e C) Imagens transversais do encéfalo do cão 8 a nível da medula oblonga ponderadas em T1, T2 e FLAIR respetivamente. Observa-se uma lesão mal definida (seta laranja) hiperintensa em T2 e FLAIR e hipointensa em T1; (D) Imagem sagital do encéfalo do mesmo cão ponderada em T2. Nesta imagem é possível observar várias áreas hiperintensas ao longo da medula oblonga e região cranial da medula espinhal cervical (setas azuis) (imagens gentilmente cedidas pela Dra. Patrícia Montoliu).

### 3.4.2. ANÁLISE DO LCR

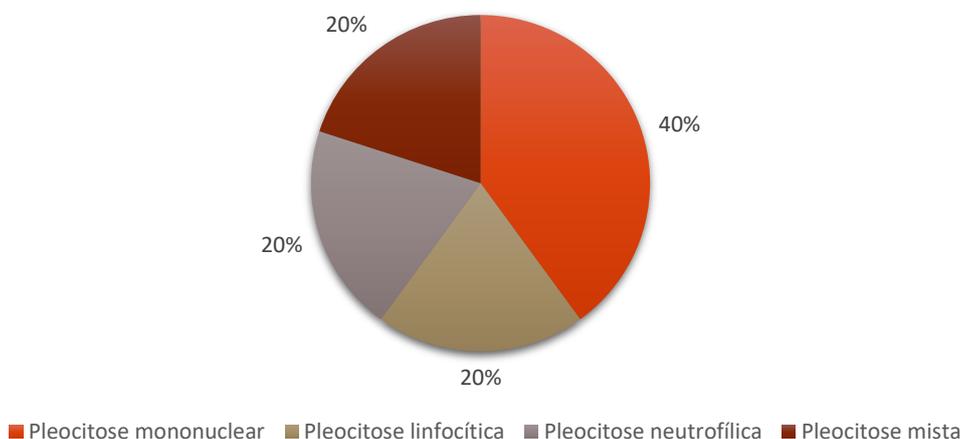
A recolha e conseqüente análise do LCR foi efetuada em 5 animais da amostra (62,5%) sendo que nos restantes (37,5%; 3/8) a mesma não se realizou devido a contra-indicações, rejeições devido aos riscos inerentes ao procedimento ou por impossibilidades financeiras por parte dos tutores.

Tal como já foi referido, as amostras deste estudo foram todas recolhidas do mesmo local, a cisterna magna, e os resultados obtidos das suas análises encontram-se reunidos na tabela 14. Para determinar a concentração de proteína foi efetuada a reação de *Pandy*, que se demonstrou positiva em todas as amostras, e utilizada uma tira reativa de urina. Todas as análises citológicas ao líquido revelaram pleocitoses variadas, demonstradas no gráfico 4.

**Tabela 14** – Resultados obtidos das análises de LCR dos animais em estudo.

ANIMAL	RESULTADOS DA ANÁLISE DE LCR			
	CONTAGEM CELULAR	TEOR DE PROTEÍNA	REAÇÃO DE PANDY	ANÁLISE CITOLÓGICA
1	130 leucócitos/ $\mu$ L 10 eritrócitos/ $\mu$ L	> 100 mg/dL	Positivo	Pleocitose mononuclear (69% monócitos, 15% neutrófilos; 15% eritrócitos)
4	8 leucócitos/ $\mu$ L 632 eritrócitos/ $\mu$ L	> 100 mg/dL	Positivo	Pleocitose mista ligeira
5	720 leucócitos/ $\mu$ L 240 eritrócitos/ $\mu$ L	> 100 mg/dL	Positivo	Pleocitose linfocítica (62% linfócitos, 22% monócitos, 16% neutrófilos)
6	713 leucócitos/ $\mu$ L 94 eritrócitos/ $\mu$ L	> 100 mg/dL	Positivo	Pleocitose mononuclear (50% monócitos, 44% linfócitos, 6% neutrófilos)
8	780 leucócitos/ $\mu$ L 160 eritrócitos/ $\mu$ L	> 100 mg/dL	Positivo	Pleocitose neutrofílica (60% neutrófilos, 26% células mononucleares grandes, 4% células mononucleares pequenas)

**Gráfico 4** – Frequências dos resultados das análises citológicas do LCR.



### 3.4.3. ANÁLISES LABORATORIAIS

Todos os indivíduos da amostra (100%; 8/8) realizaram um hemograma e um perfil bioquímico básico. Mais tarde, os mesmos foram repetidos, no entanto, para este estudo são apenas consideradas as análises realizadas aquando o diagnóstico (tabela 15). Cerca de 25% da população em estudo (2/8) não apresentaram alterações relevantes dos parâmetros hematológicos nem bioquímicos.

Para além destas análises clínicas, o cão 4 também foi sujeito ao doseamento dos ácidos biliares pré e pós prandial para deteção de possíveis problemas hepáticos, o cão 8 ao doseamento de tiroxina (T4) total, T4 livre e da hormona estimulante da tiroide (TSH) para avaliação da função tiroideia e, por fim, o cão 6 (com anúria) a uma citologia de urina e análise ao sedimento para apreciação da função do trato urinário.

No que concerne ao hemograma, 50% dos animais (4/8) acusaram neutrofilia, sendo esta a variação encontrada mais frequentemente. Já no que se refere à bioquímica sérica, as alterações mais verificadas foram nas concentrações de fosfatase alcalina (FA) em 50% dos casos (4/8) e de creatinina em 37,5% (3/8).

**Tabela 15** – Resultados obtidos nas análises laboratoriais da amostra em estudo.

ANIMAL	HEMOGRAMA	BIOQUÍMICA SÉRICA	OUTROS
1	Normal	Normal	---
2	Leucócitos – 42,58 K/μL (5,05-16,76) Monócitos – 2,55 K/μL (0,16-1,12) Neutrófilos – 36,79 K/μL (2,95-11,64) *VPM – 7,9 fL (8,7-13,2)	Normal	---
3	Neutrófilos imaturos – 925 células/μL (0-170)	Colesterol – 456 mg/dL (112-326) *ALT – 222 UI/L (26-89) Creatinina – 0,3 mg/dL (0,5-1,9) Creatinoquinase – 396 UI/L (69-309) *FA – 823 UI/L (13-105) Triglicéridos – 201 mg/dL (34-136) Glucose – < 30 mg/dL (60-120)	---
4	Monócitos – 1,40 K/μL (0,16-1,12) Neutrófilos – 11,77 K/μL (2,95-11,64) Eosinófilos – 0,01 K/μL (0,06-1,23) *HCT – 33,5% (37,3-61,7) Eritrócitos – 5,09 M/μL (5,65-8,87) *HgB – 11,9 g/dL (13,1-20,5)	Globulina – 2,4 g/dL (2,5-4,5) TP – 5,0 g/dl (5,2-8,2) FA – 213 U/L (0-180) Creatinina – 0,45 mg/dL (0,5-1,9)	Ácidos biliares – 14,8 μmol/L (0,1-10) Ácidos biliares pós-prandial – 29,2 μmol/L (< 25)
5	Eosinófilos – 0,02 K/μL (0,1-1,49)	Ureia – 6 mg/dL (7-27) Amilase – 376 U/L (500-1500)	---
6	Normal	Normal	Citologia de urina - eritrócitos maduros.
7	Neutrófilos – 12,59 K/μL (2,95-11,64) Eosinófilos – 0,01 K/μL (0,06-1,23) *HgB – 12,7 g/dL (13,1-20,5) Reticulócitos – 5,64 M/μL (5,65-8,87) *PCT – 0,54% (0,14-0,46)	*FA – 274 U/L (0 a 180) Creatinina – 0,46 mg/dL (0,5-1,9) Glucose – 130 mg/dL (60-120) *ALT – 140 U/L (0-100)	---
8	Normal	*FA – 227 U/L (0-180) Glucose – 140 mg/dL (60-120)	T4 total + T4 livre + TSH normal

\*Presentes no índice de abreviaturas, siglas e acrónimos.

### 3.5. TRATAMENTO INSTITUÍDO

Após o diagnóstico presuntivo, todos os indivíduos (100%; 8/8) iniciaram um tratamento essencialmente orientado para as MOD, que consistiu principalmente em corticoesteróides. Apenas 2 dos 8 cães da amostra (25%) não ingressaram no hospital, já os restantes receberam um tratamento adequado aos seus sinais clínicos e estado de saúde geral. Para este estudo foram apenas considerados os internamentos e medicação administrada aquando o diagnóstico e respetiva alta (tabela 16).

**Tabela 16** – Terapêuticas instituídas aos animais do estudo (informações gentilmente cedidas pela Dra. Patrícia Montoliu).

ANIMAL	TRATAMENTO NO HOSPITAL	TRATAMENTO EM CASA
	POSOLOGIA	POSOLOGIA
1	Metilprednisolona 1mg/kg BID Omeprazol 1mg/kg BID Metadona 0,2mg/kg cada 4-6h Lágrima artificial cada 4h	Famotidina 10mg ¼ comp BID Metilprednisolona 5mg ¾ comp BID Ciclosporina 25mg 1 comp BID
2	Metilprednisolona 1,1 mg/kg 1 comp BID Omeprazol 0,7 mg/kg BID IV Maropitant 1 mg/kg SID IV	Metilprednisolona 5 mg 1 comp BID (1,1 mg/kg)
3	---	Prednisolona 5mg 1 comp BID Omeprazol
4	Manitol 0,5 g/kg (2 bólos) Maropitant 1 mg/kg SID IV Omeprazol 1 mg/kg BID IV Paracetamol 10 mg/kg BID IV Citarabina 50 mg/m <sup>2</sup> BID SC (4 doses) Metilprednisolona 2 mg/kg dose única IV (passou a 1 mg/kg BID) Levetiracetam 60 mg/kg dose única IV (passou a 20 mg/kg cada 8h)	Prednisolona 2,5 mg ¾ comp BID Famotidina ¼ comp BID Paracetamol 0,15 ml BID Para ambos os olhos: Ocucan® (ácido hialurónico) 4-6 vezes ao dia Oftalmowell® (sulfato de polimixina B, sulfato de neomicina e gramicidina) TID Plasma 4-6 vezes ao dia
5	Metilprednisolona 2 mg/kg BID IV Clindamicina 11 mg/kg BID IV Omeprazol 0,7 mg/kg BID IV Ciclosporina 10 mg/kg SID PO Metadona 0,3 mg/kg cada 4h SC Maropitant 1 mg/kg SID IV Omeprazol 1 mg/kg BID IV Paracetamol 10 mg/kg BID IV Metadona 0,2 mg/kg cada 6h SC Clindamicina 12,5 mg/kg BID IV Enrofloxacina 10 mg/kg SID IV Metilprednisolona 1mg/kg SID IV Gabapentina 1,3 mg/kg BID 1 comp	Metilprednisolona 5 mg ¾ comp SID Gabapentina 25 mg 1 + ½ comp cada 8 horas
6	Metilprednisolona 1mg/kg SID IV Gabapentina 1,3 mg/kg BID 1 comp	Metilprednisolona 5 mg 1 comp SID (1,3 mg/kg) Omeprazol Enrofloxacina Clindamicina Gabapentina 25 mg
7	Ciclosporina 10 mg/kg SID PO Metilprednisolona 2 mg/kg BID IV Maropitant 1 mg/kg SID IV Amoxicilina + ácido clavulânico 25 mg/kg cada 8h IV	Amoxicilina + ácido clavulânico 50 mg ½ comp BID Ciclosporina 10 mg/kg 0,2 ml SID Prednisolona 1mg/kg Omeprazol 5 mg ½ comp BID
8	---	Prednisolona 20 mg 1 comp BID durante 2 dias → ½ comp BID durante 8 semanas Clindamicina 150 mg 1 comp BID

### 3.6. ACOMPANHAMENTO DOS CASOS CLÍNICOS

O acompanhamento do tratamento instituído, do prognóstico e possíveis recidivas desta população torna-se complexo uma vez que o hospital em questão se trata de um centro de referência e não o hospital veterinário de rotina destes animais. Assim sendo, a maioria das informações presentes na tabela 17 estão carentes de atualização e, como tal, as conclusões retiradas devem ser analisadas com prudência.

Foram contabilizados os dias de acompanhamento do animal no hospital em foco, desde o diagnóstico até ao último controlo, de maneira a obter uma noção do tempo de sobrevivência. Relativamente às respostas clínicas, as mesmas foram determinadas subjetivamente, recorrendo às informações concedidas pelos tutores e à presença ou ausência de sinais clínicos, visto não estarem disponíveis exames imagiológicos que permitissem avaliar a progressão da doença.

Dos 8 cães em estudo, 6 deles (75%; 6/8) ainda se encontram vivos na altura em que estas informações nos foram fornecidas. Consequentemente, a taxa de mortalidade deste estudo atingiu os 25% (2/8), sendo que a causa da morte se deveu à prática de eutanásia decidida pelos tutores. Um dos cães (12,5%; 1/8) foi medicado durante um ano conseguindo alcançar a remissão total dos sinais clínicos e manteve-se assim durante aproximadamente outro ano sem qualquer medicação.

**Tabela 17** – Acompanhamento dos animais em estudo (informações gentilmente cedidas pela Dra. Patrícia Montoliu).

ANIMAL	DATA DA 1ª CONSULTA	ESTADO ATUAL	TRATAMENTO INSTITUÍDO	DIAS DE CONTROLO
1	15/07/2017	Controlo a 4/03/2019. Normal	Prednisolona 5mg ¼ comp cada 48 h Ciclosporina 25 mg cada 48h	597
2	15/07/2017	Controlo a 20/07/2017. Normal	Metilprednisolona 1,1 mg/kg BID	5
3	7/09/2016	Controlo a 17/10/2017. Normal	Rilexine 75 mg 1 comp BID (7 dias) Prednisolona 2,5 mg 1 comp SID	376
4	21/02/2018	Eutanasiado a 03/2018	---	≅15
5	23/02/2018	Controlo a 06/2018. Normal	Prednisolona 1 mg/kg SID Ciclosporina	99
6	14/03/2017	Controlo a 02/2019. Normal	Sem medicação desde 03/2018	688
7	22/11/2017	Eutanasiada a 12/02/2018	---	83
8	15/02/2018	Controlo em 02/2018. Mantem défices de equilíbrio	Prednisolona	≅15

\*comp – comprimido; ≅ – aproximadamente.

**Tabela 18** – População canina, sinais neurológicos iniciais e diagnóstico clínico.

ANIMAL	RAÇA	GÉNERO	IDADE	SINAIS CLÍNICOS INICIAIS	RM	LCR
1	Bichon Maltês	Fêmea	6	Alteração de comportamento, perda de visão aguda	Lesão difusa hiperintensa em T2 e FLAIR, isointensa em T1 na substância branca subcortical frontal bilateral, tronco encefálico, quiasma e nervos óticos, com realce pós-contraste	Pleocitose mononuclear
2	Sem raça definida	Fêmea	4	Convulsões tónico-clónicas, dispneia, vômito, ataxia cerebelosa, hipermetria das extremidades anteriores, estrabismo ventral posicional do olho direito	Lesão difusa hiperintensa em T2 e FLAIR, isointensa em T1, de margem mal definida nos hemisférios cerebrais (+ substância branca) e tronco encefálico. Dilatação assimétrica dos ventrículos laterais	---
3	Yorkshire Terrier	Macho	8	Hemiparesia do lado esquerdo	Lesões multifocais, hiperintensas em T2 e isointensa em T1, de margem mal definida na Substância branca do córtex frontal direito, com realce pós-contraste. Dilatação assimétrica dos ventrículos laterais	---
4	Yorkshire Terrier	Macho	2	Andar em círculos para a esquerda, perda de equilíbrio, bate contra objetos	Lesões multifocais hiperintensas em T2 e FLAIR, iso a hipointensas em T1 no córtex frontal, parietal e occipital direito, córtex frontoparietal esquerdo, mesencéfalo, ponte e medula oblonga, com realce pós-contraste, efeito de massa e hérnia transtentorial caudal lateralizada à direita. Dilatação assimétrica dos ventrículos laterais	Pleocitose mista ligeira
5	Galgo Italiano	Fêmea	6	Dor espinhal, tetraparesia ambulatória, hipermetria (posteriores > anteriores), ataxia propriocetiva	Normal	Pleocitose linfocítica
6	Yorkshire Terrier	Fêmea	2	Depressão, piroxia, distensão abdominal, ataxia vestibular, nistagmo rotacional, défices propriocetivos e dor espinhal	Lesão difusa hiperintensa em T1 pós contraste nas meninges, redução do tamanho dos espaços aracnóides e espessamento meníngeo	Pleocitose mononuclear
7	Bichon Maltês	Fêmea	7	Rotação da cabeça para a esquerda, nistagmo vertical espontâneo, estrabismo vertical posicional do olho esquerdo, estado mental obnubilado, andar em círculos para a esquerda, ataxia vestibular, tetraparesia	Lesões multifocais hiperintensas em T2 e FLAIR, iso a hipointensas em T1 de margens mal definidas e irregulares no córtex frontal, parietal direito, occipital esquerdo, tálamo direito, mesencéfalo e medula oblonga	---
8	Beagle	Fêmea	5	Cabeça inclinada para a direita, perda de equilíbrio, anorexia	Lesões multifocais hiperintensas em T2 e FLAIR, hipointensas em T1 de margens mal definidas e irregulares na medula oblonga direita	Pleocitose neutrofílica

#### 4. DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta algumas limitações pelo que os resultados obtidos e descritos anteriormente devem ser considerados e interpretados com alguma ponderação. A primeira limitação evidente relaciona-se com o facto de serem incluídos um número reduzido de animais ( $n=8$ ), que cingiu a análise de dados e o tratamento estatístico. Assim, a reduzida dimensão da amostra impossibilita a extrapolação de qualquer tipo de ilação para populações maiores. Acresce-se o facto de não se incluir um grupo de controlo que permitiria a obtenção de resultados mais fidedignos. Outra característica que pode ser encarada como uma limitação deste trabalho relaciona-se com uma das formas de seleção dos animais para este estudo, a existência de resultados negativos em provas de despiste de agentes infecciosos. Assim, como nalguns casos não foram realizadas quaisquer provas, as limitações económicas dos tutores poderão ter impossibilitado um diagnóstico mais credível e, portanto, a inclusão de mais animais na amostra. No entanto, desta forma é possível excluir pelo menos uma origem infecciosa reduzindo assim a lista de diagnósticos diferenciais. Por fim, a dimensão da amostra foi também influenciada pela mudança de instalações do Hospital Ars Veterinária que inviabilizou a obtenção de registos e informações de casos clínicos anteriores a agosto de 2016. Adicionalmente, como a histopatologia de doenças inflamatórias do SNC não se inclui nos procedimentos habituais do Hospital em apreço, a obtenção de um diagnóstico conclusivo para os casos clínicos relatados foi inexequível, tornando-se também num fator limitante. Deste modo, foram incluídos na amostra cães com tipos histológicos distintos, que poderão apresentar quadros clínicos díspares, responder de forma desigual ao tratamento e apresentar diferentes prognósticos, influenciando assim os resultados obtidos. Para além disso, não foi possível um seguimento temporal semelhante em todos os casos, já que o hospital em foco funciona como centro de referência veterinária, onde os médicos veterinários podem referenciar animais com sintomatologia peculiar ou com casos mais complicados para especialistas numa determinada área. Esta limitação dificulta o acompanhamento de todos os casos clínicos do princípio ao fim, o que seria fundamental para uma análise mais rigorosa da evolução da doença, tanto na terapêutica como no prognóstico e sobrevivência dos animais.

A caracterização de uma população é uma incumbência difícil, particularmente com dimensões de amostra tão reduzidas. Contudo, tal como já foi referido, o objetivo deste estudo não é a extrapolação de informações estatísticas do particular para o geral, mas sim a comparação dos resultados com a literatura existente.

Embora exista uma enorme variedade relativamente às raças de cães e respetivo tamanho e peso dos animais afetados por a MEG e as EN, usualmente observa-se uma grande preponderância de cães de raça pequena (Granger *et al.*, 2010; Talarico & Schatzberg, 2010). Os animais de meia idade, de raça pequena ou terrier estão predispostos à MEG, enquanto a MEN afeta predominantemente animais mais jovens e de raças pequenas, como os Pugs, Yorkshire Terriers, Bichon Maltês, Chihuahuas, Pequínês, Papillons, Shih-Tzus, Coton de Tulears ou os Griffons de Bruxelas (Adamo *et al.*, 2007; Aresu *et al.*, 2007; Cantile *et al.*, 2001; Cooper *et al.*, 2014; Higgings *et al.*, 2008; Muñana & Luttgen, 1998; Panciera *et al.*, 1987; Stalis *et al.*, 1995). Já as LEN, apesar dos poucos casos relatados, apresentam-se principalmente em jovens Yorkshire Terriers, mas também em Bulldog Francês (Kuwamura *et al.*, 2002; Lezmi *et al.*, 2007; Timmann *et al.*, 2007; Tipold *et al.*, 1993). Contudo, tal como já foi mencionado, cães de qualquer raça e peso podem ser afetados (Coates & Jeffery, 2014; Granger *et al.*, 2010; Mercier & Heller, 2015). Aliás, um estudo revelou que cerca de 25% (28/111) dos cães diagnosticados com MOD eram de raça grande (Cornelis *et al.*, 2016b). Na amostra em estudo, verificou-se que a maioria dos canídeos pertencia a uma raça pura (87,5%; 7/8), sendo o Yorkshire Terrier a raça mais representada com 37,5% (3/8), seguindo-se o Bichon Maltês com 25% (2/8). Já a média de peso vivo obtida foi de 4,2 kg. Num estudo de epidemiologia em Pugs, o peso corporal médio dos cães com MEN foi significativamente menor (7,81 kg) comparativamente com os Pugs do grupo de controlo (9,8 kg) (Levine *et al.*, 2008). Todavia isso pode ser explicado pelo facto de os animais doentes serem mais novos do que os do grupo de controlo. Assim, a distribuição das raças e pesos neste estudo aparenta ser semelhante ao descrito.

Tendo em conta a faixa etária, as MEG afetam predominantemente animais mais velhos (entre os 4 e os 8 anos) comparativamente às EN que são observadas normalmente em cães com idade inferior a 4 anos (Granger *et al.*, 2010; Suzuki *et al.*, 2003; Mercier & Heller, 2015). No entanto, também já foram relatados casos de animais mais velhos (Higgins *et al.*, 2008; Lezmi *et al.*, 2007). Neste estudo, como não houve a confirmação do diagnóstico, não é possível comparar os resultados obtidos com estes dados. Ainda assim, a média de idades da amostra foi de 5 anos estando em conformidade com a bibliografia encontrada (Coates & Jeffery, 2014).

Quanto ao género dos animais aqui incluídos, houve uma predominância de fêmeas (75%; 6/8) em relação aos machos (25%; 2/8) e, embora se tenha descrito uma maior predisposição de fêmeas para o desenvolvimento de MOD, principalmente da MEG (Cordy, 1979; Muñana & Luttgen, 1998; Sorjonen, 1990), estudos mais recentes não confirmam a predisposição sexual (Cornelis *et al.*, 2016a; Granger *et al.*, 2010; Heller *et al.*, 2019). Para a confirmação de uma predisposição associada ao género seria

necessário realizar um estudo registrando toda a casuística neurológica de um determinado hospital veterinário durante um longo período, para que se possa avaliar se as fêmeas são ou não mais afetadas por determinada doença comparativamente aos machos. A análise do estado fértil do animal dá-nos relativamente poucas informações adicionais, uma vez que, do conhecimento da autora não existem estudos relativamente a esse assunto. Da nossa amostra, apenas uma das fêmeas estava esterilizada (12,5%; 1/8) encontrando-se os restantes animais inteiros (87,5%; 7/8).

Relativamente ao início dos sinais clínicos até à obtenção do diagnóstico presuntivo, a amostra em estudo obteve uma média de 10,5 dias com um desvio padrão de 9,67 dias. É necessário ter em conta que este é um parâmetro muito variável, sendo que alguns animais exibem sinais clínicos apenas durante alguns dias e outros durante semanas ou até meses. Assim, o valor obtido apresenta-se de acordo com a bibliografia consultada (Cornelis *et al.*, 2016a,b; Stalis *et al.*, 1995). Num estudo de 2016 com o objetivo de identificar fatores de prognóstico a curto prazo para animais com MOD, esta média foi de 8 dias (n=82) para animais que sobreviveram mais de 7 dias após o início dos sinais clínicos e de 6 dias (n=32) para animais que morreram em 7 dias (Cornelis *et al.*, 2016a). Assim, os autores concluíram que um período menor de duração de sinais clínicos até ao diagnóstico está associado a um pior prognóstico, possivelmente porque nesses casos a sintomatologia era grave e surgiu de forma hiperaguda, preocupando os tutores de forma a estes procurarem ajuda médica rapidamente.

Atendendo à presença de doenças simultâneas com as MOD, 5 dos 8 animais em estudo (62,5%) revelaram outras doenças. O conhecimento da existência de comorbilidades em animais diagnosticados com MOD reveste-se de importância na interpretação da apresentação clínica e dos valores laboratoriais apresentados pelos referidos cães e na implementação de tratamentos e prognósticos mais adequados (Lowrie *et al.*, 2016). No caso do animal 1 no qual se detetou uma neurite ótica e uma otite por *Malassezia* spp., e tendo em conta a literatura consultada, a primeira alteração aparenta estar associada às MOD. Tal como supramencionado, já foram descritos alguns casos de cães com perda de visão aguda e neurite ótica com diagnóstico confirmado e sendo assim, este parece ser um desses casos (Kitagawa *et al.*, 2009; Nuhsbaum *et al.*, 2002; Sawashima *et al.*, 1996; Spitzbarth *et al.*, 2010). No entanto, sem confirmação histopatológica não é possível tirar essa conclusão. Já no caso da otite, estão relatados alguns casos de otites médias e internas que aparecem associadas a alguma sintomatologia neurológica, no entanto, a imagem de RM deste animal apresenta-se sem alterações nas bolhas timpânicas e condutos auditivos, excluindo essa hipótese (Owen *et al.*, 2004; Spangler & Dewey, 2000). A cadela número 2 foi diagnosticada com pseudogestação ou pseudociese, condição que já foi

identificada em 3 casos de MEN em 1994, que pode indicar que os fatores hormonais podem ter alguma influência no desenvolvimento da doença (Kobayashi *et al.*, 1994). No entanto, como não existem estudos que comprovem essa teoria não se pode extrapolar essa hipótese neste caso. As únicas duas condições que aparentam estar associadas às MOD descritas na bibliografia são a necrose do miocárdio e a glomerulonefrite por anticorpos anti-membrana basal glomerular que não se relacionam com nenhuma das outras condições encontradas nos restantes animais deste trabalho (Aresu *et al.*, 2007; Bradley, 1991).

A totalidade da amostra em estudo apresentou resultados negativos em PCR, testes rápidos SNAP® IDEXX e/ou em culturas de LCR para a presença de agentes infecciosos, como *Leishmania infantum*, *Ehrlichia canis*, Morbilivirus (esgana), *Toxoplasma gondii*, *Anaplasma phagocytophylum* e/ou *Neospora caninum*. Estes testes são recomendados pela bibliografia e devem ser considerados em todos os animais com sintomatologia neurológica para descartar doenças de origem infecciosa e, conseqüentemente, reduzir a lista de diagnósticos diferenciais (Nghiem & Schatzberg, 2010; Vitale & Foss, 2019). Para além disso, apesar destas doenças serem consideradas pouco comuns, o tratamento farmacológico das MOD requer a administração de agentes imunossupressores, que se pode tornar fatal no caso de uma etiologia infecciosa, pelo que se recomenda sempre a sua exclusão antes de iniciar a terapêutica (Coelho *et al.*, 2018; Lorenz *et al.*, 2011b; Thomas, 2010; Radaelli & Platt, 2002).

Como observado em relatos anteriores, a apresentação clínica dos animais deste trabalho demonstrou-se muito variável, associada a distintas localizações e distribuição das lesões no SNC (Coates & Jeffery, 2014; Gandini *et al.*, 2010; Griffin *et al.*, 2008). Segundo a literatura, em caso de acometimento do prosencéfalo pode observar-se alteração de comportamento, pressão da cabeça contra um objeto, rotação da cabeça, andar em círculos, défices proprioceptivos, cegueira e convulsões. Já uma lesão no tronco encefálico poderia transmitir-se em estado mental alterado, ataxia vestibular e proprioceptiva, paresia/tetraparesia, défices nas reações posturais e disfunção de nervos cranianos (exceto do nervo ótico e olfatório). Por fim, se o cerebelo estiver afetado pode notar-se tremores intencionais especialmente da cabeça e olhos, sinais vestibulares, anisocoria, défices de ameaça ipsilaterais à lesão e ataxia cerebelar (Dewey, 2016a; Garosi, 2014; Lorenz *et al.*, 2011c; Thomas, 2010; Vite, 2005; Vite & Cross, 2011). Todos os casos clínicos exibiram sintomatologia compatível com as MOD, no entanto, um cão apresentou-se à consulta com sinais inespecíficos como depressão, distensão abdominal e pirexia. Os médicos veterinários realizaram o exame neurológico e relataram também ataxia vestibular, nistagmo rotacional, défices proprioceptivos nas

extremidades pélvicas e presença de dor espinhal. Esta situação remete-nos para a importância de uma boa avaliação inicial de doentes com sintomatologia neurológica, baseada numa anamnese completa e na realização de um exame neurológico minucioso com o intuito de obter um diagnóstico, recomendar exames complementares apropriados e conseqüentemente fornecer um tratamento adequado (Thomas, 2010). Deste modo, todos os animais foram referenciados para o serviço de neurologia do Hospital em questão, e apesar de todos exibirem quadros clínicos díspares, a abordagem diagnóstica empregue pelos profissionais foi similar em todos os casos. Os sinais clínicos descritos neste estudo foram organizados num gráfico de barras, de forma a tornar-se visualmente mais simples verificar e comparar as suas frequências. Assim sendo, a alteração clínica mais comum foi a tetraparesia afetando cinco dos oito cães, seguindo-se a ataxia, défices proprioceptivos, presença de dor espinhal e vômito presentes em 50% da amostra. Já as convulsões tónico-clónicas foram observadas em apenas um dos animais, não estando este resultado de acordo com alguns autores, cuja sintomatologia mais frequente consistia, precisamente, em crises convulsivas (Barnoon *et al.*, 2016; Coates *et al.*, 2007; Cooper *et al.*, 2014; Matsuki *et al.*, 2008; Muñana & Luttgen, 1998; Woolcock *et al.*, 2016). No entanto, outros autores reportaram resultados semelhantes aos referidos neste estudo (Menaut *et al.*, 2008; Thomas & Eger, 1989; Zeira *et al.*, 2015). Foram descritos também sinais extraneurais, não muito relevantes e relatados na bibliografia como pouco comuns (Talarico & Schatzberg, 2010). Numa tentativa de aperfeiçoamento da análise dos sinais clínicos, os mesmos foram agrupados em termos mais abrangentes do exame neurológico. Assim, o grupo das alterações da marcha destacou-se afetando 87,5% da população, as alterações de postura e posição do corpo em descanso obtiveram uma expressão de 75% e, por fim, o grupo das alterações nos nervos cranianos atingiu 62,5%. Todos estes resultados refletiram-se na bibliografia com exceção do grupo da presença de convulsões, que atingiu apenas 12,5% da amostra (Coates & Jeffery, 2014; Granger *et al.*, 2010; Vitale & Foss, 2019). Esta diferença pode ser explicada devido ao reduzido número de cães incluídos no estudo ou a diferentes processos evolutivos das doenças.

No que diz respeito à imagiologia por RM, a literatura descreve para as MOD a presença de lesões com margens mal definidas e irregulares, hiperintensas em T2 e FLAIR e iso a hipointensas em T1, com um grau variável de captação de contraste e com distribuição multifocal, focal ou disseminada (Coates & Jeffery, 2014; Vitale & Foss, 2019). De momento existem poucas informações disponíveis sobre a utilização de imagiologia para diferenciação de casos confirmados histopatologicamente de MEG, MEN e LEN (Cornelis *et al.*, 2019). Na opinião da autora, esse seria um trabalho deveras proveitoso a desenvolver no futuro, utilizando algumas características como a

localização das lesões e a presença de realce meníngeo, de efeito de massa ou de ventriculomegalia para as distinguir entre si. A título de exemplo, no caso da MEG e da LEN, tanto o prosencéfalo como o tronco encefálico podem estar acometidos, enquanto na MEN as lesões são mais predominantes no prosencéfalo (Flegel *et al.*, 2008; Kitagawa *et al.*, 2007). Todavia, já foram relatadas lesões cerebelares e de tronco encefálico que podem inviabilizar este parâmetro (Young *et al.*, 2009). Já a LEN, tal como o seu nome indica, afeta maioritariamente a substância branca, contudo, tanto a MEG como a MEN podem atingir em simultâneo as duas substâncias (Cherubini *et al.*, 2006; Ducoté *et al.*, 1999; Flegel *et al.*, 2008; Hecht & Adams, 2010; Kuwamura *et al.*, 2002). Por fim, o realce das meninges e a presença de efeito de massa e de edema perilesional são achados mais frequentemente observados em casos de MEN (Hecht & Adams, 2010; Sawashima *et al.*, 1996; von Praun *et al.*, 2006). Nos casos em estudo, a maioria apresentou concordância entre a localização neuroanatômica e os achados na RM, sendo os mesmos compatíveis com as descrições supracitadas. Apenas 1 dos animais revelou uma imagem de RM sem alterações visíveis, situação que também é historizada, enfatizando que um exame de RM normal não descarta a possibilidade de doença inflamatória intracraniana, principalmente se acompanhado por uma análise de LCR com alterações (Lamb *et al.*, 2005; Zeira *et al.*, 2019). No presente trabalho, as lesões prosencefálicas predominaram com uma expressão de 75% da amostra seguidas de acometimento do tronco encefálico com 62,5%. Já a afetação de ambos atingiu 50% dos casos. Estes resultados corroboram com outros artigos publicados (Cherubini *et al.*, 2006; Cornelis *et al.*, 2016b; Granger *et al.*, 2010; Thomas & Eger, 1989; Woolcock *et al.*, 2016). Não se detetaram lesões focais, sendo que a distribuição multifocal das lesões observou-se em 50% dos animais e 37,5% das lesões distribuíram-se de forma difusa. Estes resultados variam um pouco do descrito, pois apesar de as lesões multifocais serem as mais mencionadas, as focais costumam ser mais comuns (Cherubini *et al.*, 2006; Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2016b; Flegel *et al.*, 2008; Woolcock *et al.*, 2016). O aumento das dimensões dos ventrículos laterais e o envolvimento meníngeo atingiram 37,5% da amostra enquanto a presença de edema em redor da lesão e/ou de hérnia transtentorial caudal registaram-se em apenas 12,5%. Por fim, o desvio da linha média não foi observado em nenhum dos casos contrariando alguns estudos (Cherubini *et al.*, 2006; Flegel, 2017; Young *et al.*, 2009). Resumindo, os animais demonstraram lesões consistentemente hiperintensas nas imagens ponderadas em T2 e FLAIR com margens infiltrativas irregulares e com intensidades variáveis de hipo a isointensas em imagens ponderadas em T1. Embora estas características não sejam específicas para as MOD, quando combinadas com a história progressiva, anamnese, sinais clínicos, avaliação neurológica precisa e uma análise do

LCR, coadjuvam a ampliar a especificidade de um diagnóstico presuntivo, realçando a importância desta prova.

A recolha de LCR não foi realizada em 3 animais do estudo (37,5%) devido a contraindicações detetadas nas imagens de RM ou por recusas por parte dos tutores quer por riscos inerentes ao procedimento quer por dificuldades económicas. Este facto também pode ser encarado como uma limitação porque o diagnóstico clínico destes cães é mais fidedigno com uma combinação de resultados compatíveis da RM e da análise de LCR (Talarico & Schatzberg, 2010). Contudo, das 5 amostras examinadas todas exibiram alterações a nível da contagem celular, concentração de proteína total e na citologia compatíveis com as informações discriminadas na bibliografia consultada. Em vários artigos, a análise do LCR de animais com MOD usualmente deteta um aumento da concentração proteica associada a uma pleocitose mononuclear. Em particular, nos casos de MEG, os resultados podem indicar uma pleocitose linfocítica ligeira a moderada, neutrofílica ou mista enquanto em cães com EN é mais frequente uma pleocitose linfocítica moderada a acentuada (por vezes superior a 80% de linfócitos), podendo também identificar-se uma pleocitose mista em alguns casos (Barber *et al.*, 2010; Dewey *et al.*, 2016; Lorenz *et al.*, 2011d; Muñana, 2014; Tipold, 1995; Wood *et al.*, 2012). Comparando com estes dados, na população em estudo 40% (2/5) demonstrou uma pleocitose mononuclear com predominância de monócitos e nos restantes 60% (3/5) detetaram-se pleocitose mista ligeira, pleocitose linfocítica e pleocitose neutrofílica. A literatura aponta valores médios de concentração de proteína de 0,54 g/L para animais com MOD, 0,70 g/L nos casos de MEG e 0,68 g/L para casos de EN (Granger *et al.*, 2010). Infelizmente, para a medição deste parâmetro dos casos em estudo foram apenas executados métodos qualitativos, não sendo, portanto, possível obter um valor exato e concreto da concentração proteica que permitiria comparar com os valores supracitados. Para todas as amostras foi apenas efetuado o teste de *Pandy* e utilizada uma tira reativa de urina que deteta alterações superiores a 30 mg/dL de proteína (Bilzer *et al.*, 2010). Ainda assim, como todas as tiras demonstraram uma cor correspondente a uma concentração proteica superior a 100 mg/dL e todas as reações de *Pandy* foram positivas, sabemos que a mesma se encontrava elevada comparativamente aos valores de referência (< 25 mg/dL) (Uemura, 2015e; Wamsley, 2014). Por fim, relativamente à contagem celular, os valores de leucócitos e eritrócitos dos animais em estudo são abundantemente elevados tendo em conta o intervalo de referência. Para além disso, os resultados são compatíveis com doença inflamatória do SNC uma vez que todos obtiveram valores superiores a 50 células/ $\mu$ l (Wood *et al.*, 2012).

As análises laboratoriais de doenças neurológicas mediadas pelo sistema imunitário raramente apresentam alterações significativas, no entanto, um veterinário nunca as deve excluir com base na ausência de uma resposta inflamatória na hematologia (Keegan *et al.*, 2019; Thomas, 1998). Na amostra em estudo, 37,5% (3/8) revelaram um hemograma sem variações significativas enquanto nos restantes cães as alterações mais frequentemente observadas foram a neutrofilia em 50% dos casos (4/8), eosinopenia em 37,5% (3/8) e a monocitose com 25% (2/8), estando em concordância com a literatura. No que concerne à bioquímica, 37,5% (3/8) da amostra também não apresentou alterações. O aumento da concentração de FA e a diminuição da concentração de creatinina foram os achados mais frequentes com 50% (4/8) e 37,5% (3/8) respetivamente. Contudo, estes resultados alterados não aparentam estar relacionados com as MOD, podendo alguns ser explicados pelas doenças concomitantes de alguns animais. Assim, uma avaliação laboratorial completa composta por bioquímica sérica, hemograma, análise de urina e medição de hormonas da tiroide (quando apropriado) pode revelar-se muito útil na identificação ou exclusão de doenças metabólicas que possam esclarecer os sinais neurológicos presentes, permitindo excluir alguns diagnósticos diferenciais (Nghiem & Schatzberg, 2010; Thomas, 2010).

Existem vários regimes de tratamento para as MOD, no entanto, ainda não há consenso sobre qual a melhor opção de terapêutica a aplicar. Ainda assim, a medicação imunossupressora é considerada a base da terapia farmacológica tendo como objetivo o controlo e remissão dos sinais clínicos, empregando as menores doses e evitando os possíveis efeitos colaterais associados (Coates & Jeffery, 2014; Cornelis *et al.*, 2007b; Cornelis *et al.*, 2017b; Mercier & Heller, 2015). Todavia, em alguns quadros clínicos em que esse desígnio não é alcançado, pode ser fundamental a administração conjunta de fármacos de segunda linha com os corticosteroides. Foram realizados diversos estudos avaliando estas associações, que podem ser com recurso a ciclosporina, citarabina, azatioprina, micofenolato de mofetil, leflunomida, entre outros, com a finalidade de determinar qual o tratamento mais eficaz e que promova uma maior esperança de vida para o animal (Adamo & O'Brien, 2004; Adamo *et al.*, 2007b; Barnoon *et al.*, 2016; Coates *et al.*, 2007; Flegel *et al.*, 2011; Gnirs, 2006; Jung *et al.*, 2007; Jung *et al.*, 2011; Jung *et al.*, 2013; Klotsman *et al.*, 2018; Menaut *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2009; Wong *et al.*, 2010; Woolcock *et al.*, 2016; Zarfoss *et al.*, 2006). Surgiram também novas terapêuticas utilizando células estaminais ou radiação, que ainda necessitam de mais estudos para poderem ser aplicadas na prática clínica, e que não foram empregues em nenhum dos casos clínicos apresentados (Beckmann *et al.*, 2015; Zeira *et al.*, 2019).

O internamento foi aconselhado pelos profissionais a todos os tutores com a intenção de manter os seus animais sob observação, fornecer-lhes um tratamento

rápido e apropriado e assegurar-lhes uma monitorização constante que permitiria a prestação de assistência imediata se necessária. Contudo, dois dos cães da amostra não ficaram hospitalizados, decisão que pode ser justificada pelas despesas inerentes a um internamento e/ou pela eficácia da medicação em regime ambulatorio. Os animais que permaneceram nas instalações hospitalares receberam terapêutica adaptada a cada quadro clínico, mas consistiu essencialmente em corticosteroides (prednisolona) e fármacos de segunda linha (citarabina, ciclosporina, gabapentina) para induzir a remissão de sintomatologia relacionada com as MOD, analgésicos (metadona, paracetamol), protetores gástricos (omeprazol, famotidina), antieméticos (maropitant) e antibioterapia (clindamicina, enrofloxacina, amoxicilina + ácido clavulânico) para os animais com pirexia ou doenças concomitantes que justificassem a sua utilização. No caso do cão 4 foi ainda administrado manitol, uma vez que os resultados das suas provas de imagem demonstraram efeito de massa e uma hérnia transtentorial caudal que podem indicar aumento da pressão intracraniana. Durante o internamento, o animal demonstrou opistótonos e pedalar dos membros, os clínicos optaram por administrar levetiracetam. Tanto para os animais que não ficaram internados como para os que receberam alta hospitalar, foi-lhes receitado essencialmente prednisolona, em regime de monoterapia em 4 casos, em associação com ciclosporina em 2 casos e juntamente com gabapentina nos restantes. Toda a conduta médica e terapêutica administrada está de acordo com a consultada na bibliografia.

O acompanhamento dos casos clínicos não foi uma tarefa acessível, pelas razões já mencionadas, mas tendo em conta as informações disponíveis fornecidas pelo Hospital Ars Veterinária, apenas 2 animais foram eutanasiados por deterioração do seu quadro clínico, levando a essa decisão por parte dos respetivos tutores. Até ao momento da última consulta de controlo não sucedeu a morte natural de nenhum dos cães pelo que não seria possível determinar um tempo médio de sobrevivência (TMS). Ainda assim, foram contados os dias desde a primeira à última consulta, com o propósito de comparar os resultados com a bibliografia. É relevante aludir que os valores alcançados correspondem a dias de controlo e não ao TMS. Toda a amostra recebeu terapêutica adequada e alguns dos casos obtiveram valores como 376, 597 ou 688 dias de controlo, que se enquadram na literatura sondada. Por infortúnio, a obtenção de dados mais atualizados não foi uma opção exequível, que impossibilitaram uma comparação de parâmetros mais fidedigna e completa. Alguns estudos com o desígnio de confrontar diferentes regimes de tratamento, referiram que o TMS varia de 1 a 1215 com monoterapia com corticosteroides (Cornelis *et al.*, 2017b; Mercier & Heller, 2015; Woolcock *et al.*, 2016), mas ao adicionar outro fármaco imunossupressor o mesmo amplia para 26 a 2469 dias (Coates *et al.*, 2007; Granger *et al.*, 2010; Jung *et al.*, 2013).

## 5. CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

Neste trabalho não foi possível extrair conclusões estatísticas que contribuam para o progresso das pesquisas relacionadas com as MOD. Todavia, foi concretizada a comparação da apresentação clínica, exames complementares de diagnóstico efetuados e tratamento instituído com a literatura existente, que se demonstraram muito similares entre si. Para além disso, permitiu confrontar as metodologias empregues pelo Hospital Ars Veterinária com as abordagens teóricas e práticas de outros locais e preconizados por outros autores. Tornou-se bastante clara a importância da aplicação da RM e da análise do LCR no diagnóstico clínico das MOD, assim como da administração de uma terapêutica adequada e atempada no prognóstico dos animais acometidos por estas doenças. Contudo, torna-se também fundamental a realização de um bom exame físico geral e neurológico, assim como de uma recolha completa da história pregressa do animal, mantendo sempre em mente que as alterações nem sempre coincidem com o referido na bibliografia.

Futuros estudos prospetivos deverão ser baseados na formação de grupos homogéneos no que diz respeito ao tratamento e na administração de doses, bem como na presença de grupos de controlo. Reforça-se a ideia de que estudos desta natureza são difíceis de desenvolver pelo que seria de grande importância uma colaboração multi-institucional com partilha e uniformização de metodologias que permitisse uma comparação mais credível entre resultados. Para um melhor entendimento destas doenças seriam, então, necessários mais estudos em diversas áreas nomeadamente na etiologia, apresentação clínica, epidemiologia e tratamento. A título de exemplo, na tentativa de confirmar uma predisposição sexual seria interessante realizar um estudo recolhendo os registos de toda a casuística neurológica de um ou vários hospitais veterinários durante um longo período. Para além disso, poder-se-ia efetuar um estudo tendo em conta o estado fértil do animal e as possíveis influências hormonais no desenvolvimento destas doenças. Outro projeto a desenvolver passaria por obter uma amostra elevada que permitisse analisar as suas imagens de RM associadas aos resultados das análises ao LCR e, ainda, correlacioná-las com as confirmações histopatológicas com o intento de reunir um conjunto de características que permitisse distinguir clinicamente as MOD entre si. Recentemente, alguns investigadores descobriram a presença de mutações em alguns genes envolvidos no desenvolvimento das MOD que, provavelmente, irá alterar a dinâmica destas doenças, uma vez que o futuro das mesmas pode passar por um diagnóstico clínico cada vez mais precoce. São essenciais mais ensaios nestes ramos para obter conclusões confiáveis que se possam implementar na prática clínica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2016a). Introduction to the Immune System – Nomenclature, General Properties, and Components. In *Basic Immunology - Functions and Disorders of the Immune System, Fifth Edition* (pp. 1–25). Elsevier Inc.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2016b). Innate Immunity – The Early Defense Against Infections. In *Basic Immunology - Functions and Disorders of the Immune System, Fifth Edition* (pp. 27–53). Elsevier Inc.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2016c). Antigen Capture and Presentation to Lymphocytes – What Lymphocytes See. In *Basic Immunology - Functions and Disorders of the Immune System, Fifth Edition* (pp. 55–78). Elsevier Inc.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2016d). Hypersensitivity - Disorders Caused by Immune Responses. In *Basic Immunology - Functions and Disorders of the Immune System, Fifth Edition* (pp. 231–247). Elsevier Inc.
- Abreu, F. A. S., & Zymberg, S. T. (2018). Review of Stereotactic and Neuronavigation Brain Biopsy Methods in the Dog. *Insights in Veterinary Science*, 2, (pp. 27–33).
- Adamo, P. F., & O'Brien, R. T. (2004). Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(8), (pp. 1211–1216).
- Adamo, P. F., Adams, W. M., & Steinberg, H. (2007a). Granulomatous Meningoencephalomyelitis in Dogs. *Compendium Vet*, 29(11), (pp. 678–690).
- Adamo, P. F., Rylander, H., & Adams, W. M. (2007b). Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48(9), (pp. 486–496).
- Amude, A. M., Alfieri, A. F., & Alfieri, A. A. (2010). The role of viruses in encephalitides of unknown origin in dogs. In *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology* (pp. 714–722). Badajoz, Spain: Formatex Research Center.
- Aresu, L., D'Angelo, A., Zanatta, R., Valenza, F., & Capucchio, M. T. (2007). Canine Necrotizing Encephalitis Associated with Anti-glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis. *Journal of Comparative Pathology*, 136(4), (pp. 279–282).
- Bagley, R. S., Gavin, P. R., & Holmes, S. P. (2009). Veterinary Clinical Magnetic Resonance Imaging - Diagnosis of Intracranial Disease. In *Practical Small Animal MRI* (pp. 23–122). John Wiley & Sons, Inc.
- Barber, R. M. (2011). Etiopathogenesis Studies Of Canine Idiopathic Meningoencephalomyelitis. (Doctoral dissertation, Universidade da Georgia).
- Barber, R. M., Li, Q., Diniz, P. P. V. P., Porter, B. F., Breitschwerdt, E. B., Claiborne, M. K., Birkenheuer, A. J., Levine, J. M., Levine, G. J., Chandler, K., Kenny, P., Nghiem, P., Wei, S., Greene, C. E., Kent, M., Platt, S. R., Greer, K., & Schatzberg, S. J. (2010). 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). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(2), (pp. 372–378).
- Barber, R. M., Porter, B. F., May, Q. L. M., Claiborne, M. K., Allison, A. B., Howerth, E. W., Butler, A., Wei, S., Levine, J. M., Levine, G. J., Brown, D. R., & Schatzberg, S. J. (2012). Broadly Reactive Polymerase Chain Reaction for Pathogen Detection in Canine Granulomatous Meningoencephalomyelitis and Necrotizing Meningoencephalitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(4), (pp. 962–968).
- Barber, R. M., Schatzberg, S. J., Corneveaux, J. J., Allen, A. N., Porter, B. F., Pruzin, J. J., Platt, S. R., Kent, M., & Huentelman, M. J. (2011). Identification of Risk Loci for Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *Journal of Heredity*, 102(S1), (pp. S40–S46).
- Barkhof, F. (2004). Enlarged Virchow-Robin spaces: do they matter? *Journal of*

- Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(11), (pp. 1516–1517).
- Barnoon, I., Shamir, M. H., Aroch, I., Bdolah-Abram, T., Srugo, I., Konstantin, L., & Chai, O. (2016). Retrospective evaluation of combined mycophenolate mofetil and prednisone treatment for meningoencephalomyelitis of unknown etiology in dogs: 25 cases (2005–2011). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(1), (pp. 116–124).
- Beard, P. M., Munro, E., & Gow, A. G. (2011). A quadrigeminal dermoid cyst with concurrent necrotizing granulomatous leukoencephalomyelitis in a Yorkshire Terrier dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23(5), (pp. 1075–1078).
- Bilzer, T., Vandeveld, M., & Jaggy, A. (2010). Principles of Neuropathology. In *Small Animal Neurology – An Illustrated Text* (pp. 39–55). Schlütersche.
- Boston, S. E. (2010). Craniectomy and orbitectomy in dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(5), (pp. 537–540).
- Bradley, G. A. (1991). Myocardial Necrosis in a Pug Dog with Necrotizing Meningoencephalitis. *Veterinary Pathology*, 28(1), (pp. 91–93).
- Braund, K. G., Vandeveld, M., & Walker, T. L. (1978). Granulomatous meningoencephalomyelitis in six dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 172(10), (pp. 1195–1200).
- Breitschwerdt, E. B., Blann, K. R., Stebbins, M. E., Muñana, K. R., Davidson, M. G., Jackson, H. A., & Willard, M. D. (2004). Clinicopathological Abnormalities and Treatment Response in 24 Dogs Seroreactive to *Bartonella vinsonii* (berkhoffii) Antigens. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(2), (pp. 92–101).
- Callahan, G. N. (2014a). Antigens and Antigen Processing. In *Basic Veterinary Immunology* (pp. 121–141). University Press of Colorado.
- Callahan, G. N. (2014b). Immune Deficiencies and Immune-Mediated Diseases. In *Basic Veterinary Immunology* (pp. 271–285). University Press of Colorado.
- Callahan, G. N., & Yates, R. M. (2014). Overview of Mechanisms of Defense. In *Basic Veterinary Immunology* (pp. 1–16). University Press of Colorado.
- Cantile, C., Chianini, F., Arispici, M., & Fatzer, R. (2001). Necrotizing Meningoencephalitis Associated with Cortical Hippocampal Hamartia in a Pekingese Dog. *Veterinary Pathology*, 38(1), (pp. 119–122).
- Charalambous, M., Danourdis, T., Hatzis, A., & Polizopoulou, Z. S. (2013). An update on meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 64(2), (pp. 131–144).
- Cherubini, G. B., Platt, S. R., Anderson, T. J., Rusbridge, C., Lorenzo, V., Mantis, P., & Cappello, R. (2006). Characteristics of magnetic resonance images of granulomatous meningoencephalomyelitis in 11 dogs. *Veterinary Record*, 159(4), (pp. 110–115).
- Cherubini, G. B., Platt, S. R., Howson, S., Baines, E., Brodbelt, D. C., & Dennis, R. (2008). Comparison of magnetic resonance imaging sequences in dogs with multi-focal intracranial disease. *Journal of Small Animal Practice*, 49(12), (pp. 634–640).
- Chrisman, C., Mariani, C., Platt, S., & Clemmons, R. (2003a). Introduction. In *Neurology for the Small Animal Practitioner* (pp. 4–40). Teton NewMedia.
- Chrisman, C., Mariani, C., Platt, S., & Clemmons, R. (2003b). Dementia, stupor, and coma. In *Neurology for the Small Animal Practitioner* (pp. 42–84). Teton NewMedia.
- Coates, J. R., Barone, G., Dewey, C. W., Vitale, C. L., Holloway-Azene, N. M., & Sessions, J. K. (2007). Procarbazine as Adjunctive Therapy for Treatment of Dogs with Presumptive *Antemortem* Diagnosis of Granulomatous Meningoencephalomyelitis: 21 Cases (1998–2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1), (pp. 100–106).
- Coates, J. R., & Jeffery, N. D. (2014). Perspectives on Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 44(6), (pp. 1157–1185).
- Coates, J. R., & O'Brien, D. P. (2017). Brain Diseases. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat, 8th Edition* (pp. 3309–3364). Saunders/Elsevier.
- Coelho, A. M., Cherubini, G., Stefani, A. De., Negrin, A., Gutierrez-Quintana, R., Bersan,

- E., & Guevar, J. (2018). Serological prevalence of toxoplasmosis and neosporosis in dogs diagnosed with suspected meningoencephalitis in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, *60*(1), (pp. 44–50).
- Colaço, B., Ferreira, D., M. Gonzalo-Ordén, M., & Lacilla, J. M. V. (2003). A aplicação da ressonância magnética no estudo anatómico do encéfalo de cães. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, *98*(548), (pp. 159–165).
- Cooper, J. J., Schatzberg, S. J., Vernau, K. M., Summers, B. A., Porter, B. F., Siso, S., Young, B. D., & Levine, J. M. (2014). Necrotizing Meningoencephalitis in Atypical Dog Breeds: A Case Series and Literature Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *28*(1), (pp. 198–203).
- Cordy, D. R. (1979). Canine Granulomatous Meningoencephalomyelitis. *Veterinary Pathology*, *16*, (pp. 325–333).
- Cordy, D. R., & Holliday, T. A. (1989). A Necrotizing Meningoencephalitis of Pug Dogs. *Veterinary Pathology*, *26*(3), (pp. 191–194).
- Cornelis, I., Volk, H. A., Ham, L. V., & Decker, S. De. (2016a). Prognostic factors for 1-week survival in dogs diagnosed with meningoencephalitis of unknown aetiology. *The Veterinary Journal*, *214*, (pp 91–95).
- Cornelis, I., Volk, H. A., & Decker, S. De. (2016b). Clinical presentation, diagnostic findings and long-term survival in large breed dogs with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Veterinary Record* *179*:147, (pp. 1–6).
- Cornelis, I., Volk, H. A., Ham, L. V., & Decker, S. De. (2017a). Clinical presentation, diagnostic findings and outcome in dogs diagnosed with presumptive spinal-only meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Journal of Small Animal Practice*, *58*(3), (pp. 174–182).
- Cornelis, I., Ham, L. V., Decker, S. De., Kromhout, K., Goethals, K., Gielen, I., & Bhatti, S. (2017b). Sole prednisolone therapy in canine meningoencephalitis of unknown etiology. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, *86*(1), (pp. 24–28).
- Cornelis, I., Ham, L. V., Gielen, I., Decker, S. De., & Bhatti, S. F. M. (2019). Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin: A review. *The Veterinary Journal*, *244*, (pp. 37–44).
- Costa, R. C., & Dewey, C. W. (2016). Differential Diagnosis. In *Practical Guide to Canine and Feline Neurology* (pp. 53–60). John Wiley & Sons, Inc.
- Cuddon, P. A., & Smith-Maxie, L. (1984). Reticulosis of the central nervous system in the dog. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, *6*, (pp. 23–32).
- Cuevas, J. (2015). The Peripheral Nervous System. *Reference Module in Biomedical Research*, (pp. 1–2).
- Day, M. J. (2012). Basic Immunology. In *Clinical Immunology of the dog and cat, Second Edition* (pp. 12–59). Manson Publishing Ltd.
- Demierre, S., Tipold, A., Griot-Wenk, M. E., Welle, M., Vandeveld, M., & Jaggy, A. (2001). Correlation between the clinical course of granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs and the extent of mast cell infiltration. *Veterinary Record*, *148*(15), (pp. 467–472).
- Dewey, C. W. (2016a). Lesion Localization: Functional and Dysfunctional Neuroanatomy. In *Practical Guide to Canine and Feline Neurology* (pp. 30–47). John Wiley & Sons, Inc.
- Dewey, C. W. (2016b). Encephalopathies: Disorders of the Brain. In *Practical Guide to Canine and Feline Neurology* (pp. 141–215). John Wiley & Sons, Inc.
- Dewey, C. W., Costa, R. C., & Ducote, J. M. (2016). Neurodiagnostics. In *Practical Guide to Canine and Feline Neurology* (pp. 61–83). John Wiley & Sons, Inc.
- Doan, T., Melvold, R., Viselli, S., & Waltenbaugh, C. (2013). The Innate Immune System. In *Lippincott's Illustrated Reviews: Immunology, Second Edition* (pp. 23–54). Lippincott Williams & Wilkins.
- Ducoté, J. M., Johnson, K. E., Dewey, C. W., Walker, M. A., Coates, J. R., & Berridge, B.

- R. (1999). Computed Tomography of Necrotizing Meningoencephalitis in 3 Yorkshire Terriers. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 40(6), (pp. 617–621).
- Dzyban, L. A. & Tidwell, A. S. (1996). Imaging Diagnosis – Granulomatous Meningoencephalitis In A Dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 37(6), (pp. 428–430).
- Elliott, I., & Skerritt, G. (2010a). Physical Principles of MRI. In *Handbook of Small Animal MRI* (pp. 3–25). John Wiley & Sons, Inc.
- Elliott, I., & Skerritt, G. (2010b). Using MRI in Clinical Veterinary Practice. In *Handbook of Small Animal MRI* (pp. 73–126). John Wiley & Sons, Inc.
- Eng, L. F. (1985). Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): the Major Protein of Glial Intermediate Filaments in Differentiated Astrocytes. *Journal of Neuroimmunology*, 8, (pp. 203–214).
- Estey, C., & Dewey, C. W. (2017). Inflammatory, Infectious, and Other Multifocal Brain Diseases. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat, 8th Edition* (pp. 3385–3396). Saunders/Elsevier.
- Estey, C. M., Scott, S. J., & Cerda-Gonzalez, S. (2014). Necrotizing meningoencephalitis in a large mixed-breed dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(11), (pp. 1274–1278).
- Fankhauser, R., Fatzer, R. & Luginbuhl, H. (1972). Reticulosis of the central nervous system (CNS) in dogs. *Advances in Veterinary Science & Comparative Medicine*, 16, (pp. 35–72).
- Ferraz-Filho, J. R. L., Santana-Netto, P. V., Rocha-Filho, J. A., Sgnolf, A., Mauad, F., & Sanches, R. A. (2009). Application of magnetic resonance spectroscopy in the differentiation of high-grade brain neoplasm and inflammatory brain lesions. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 67(2-A), (pp. 250–253).
- Fitzmaurice, S. M. (2010a). Appendix 2: Cerebrospinal fluid and the ventricular system. In *Saunders Solutions In Veterinary Practice – Small Animal Neurology* (pp. 310–311). Saunders/Elsevier.
- Fitzmaurice, S. M. (2010b). Appendix 3: Collection of CSF. In *Saunders Solutions In Veterinary Practice – Small Animal Neurology* (pp. 312–313). Saunders/Elsevier.
- Fitzmaurice, S. M. (2010c). Appendix 4: CSF analysis. In *Saunders Solutions In Veterinary Practice – Small Animal Neurology* (pp. 314). Saunders/Elsevier.
- Fitzmaurice, S. M. (2010d). Localizing lesions. In *Saunders Solutions In Veterinary Practice – Small Animal Neurology* (pp. 34–43). Saunders/Elsevier.
- Flegel, T. (2017). Breed-Specific Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Necrotizing Encephalitis in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 4(203), (pp. 1–7).
- Flegel, T., Boettcher, I. C., Matiasek, K., Oevermann, A., Doherr, M. G., Oechtering, G., & Henke, D. (2011). Comparison of oral administration of lomustine and prednisolone or prednisolone alone as treatment for granulomatous meningoencephalomyelitis or necrotizing encephalitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(3), (pp. 337–345).
- Flegel, T., Henke, D., Boettcher, I. C., Aupperle, H., Oechtering, G., & Matiasek, K. (2008). Magnetic Resonance Imaging Findings in Histologically Confirmed Pug Dog Encephalitis. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 49(5), (pp. 419–424).
- Flegel, T., Podell, M., March, P. A., & Chakeres, D. W. (2002). Use of a Disposable Real-Time CT Stereotactic Navigator Device for Minimally Invasive Dog Brain Biopsy through a Mini-Burr Hole. *American Journal of Neuroradiology*, 23(7), (pp. 1160–1163).
- Flegel, T., Oevermann, A., Oechtering, G., & Matiasek, K. (2012). Diagnostic Yield and Adverse Effects of MRI-Guided Free-Hand Brain Biopsies through a Mini-Burr Hole in Dogs with Encephalitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(4), (pp. 969–976).
- Fliegner, R. A., Holloway, S. A., & Slocombe, R. F. (2006). Granulomatous meningoencephalomyelitis with peripheral nervous system involvement in a dog. *Australian Veterinary Journal*, 84(10), (pp. 358–361).

- Gallucci, S. (2016). An Overview of the Innate Immune Response to Infectious and Noninfectious Stressors. In *The Innate Immune Response to Noninfectious Stressors - Human and Animal Models* (pp 1–20). Elsevier Inc.
- Gandini, G., Jaggy, A., Challande-Kathmann, I., Bilzer, T., & Lombard, C. (2010). Cerebrum. In *Small Animal Neurology - An Illustrated Text* (pp. 427–464). Schlütersche.
- Garmer, N. L., Naeser, P., & Bergman, A. J. (1981). Reticulosis of the eyes and the central nervous system in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, *22*(1), (pp. 39–45).
- Garosi, L. (2014). Lesion localization and differential diagnosis. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 4th Edition* (pp. 25–35). British Small Animal Veterinary Association.
- Gavin, P. R. (2009). Basic Physics. In *Practical Small Animal MRI* (pp. 4–7). John Wiley & Sons, Inc.
- Gelatt, K. N. (2014). Canine Posterior Segment: Diseases and Surgery. In *Essentials of Veterinary Ophthalmology, 3rd Edition* (pp. 324–376). John Wiley & Sons, Inc.
- Gioux, A., Jones, J. C., Bohn, J. H., Duncan, R. B., Waldron, D. R., & Inzana, K. R. (2002). A New Device For Stereotactic Ct-Guided Biopsy Of The Canine Brain: Design, Construction, And Needle Placement Accuracy. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *43*(3), (pp. 229–236).
- Gnirs, K. (2006). Ciclosporin treatment of suspected granulomatous meningoencephalomyelitis in three dogs. *Journal of Small Animal Practice*, *47*(4), (pp. 201–206).
- Granger, N., Smith, P. M., & Jeffery, N. D. (2010). Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *The Veterinary Journal*, *184*(3), (pp. 290–297).
- Griffin, J. F., Levine, J. M., Levine, G. J., & Fosgate, G. T. (2008). Meningomyelitis in dogs: a retrospective review of 28 cases (1999 to 2007). *Journal of Small Animal Practice*, *49*(10), (pp. 509–517).
- Hajek, M., & Dezortova, M. (2008). Introduction to clinical in vivo MR spectroscopy. *European Journal of Radiology*, *67*(2), (pp. 185–193).
- He, H., Zeng, Q., Huang, G., Lin, Y., Lin, H., Liu, W., & Lu, P. (2019). Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation exerts neuroprotective effects following cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy via the PI3K/Akt pathway. *Brain Research*, *1707*, (pp. 124–132).
- Hecht, S. (2011). Brain. In *Veterinary Computed Tomography* (pp. 185–195). John Wiley & Sons, Inc.
- Hecht, S. (2016). Principles and Application of Magnetic Resonance Imaging (MRI). In *Practical Guide to Canine and Feline Neurology* (pp. 87–115). John Wiley & Sons, Inc.
- Hecht, S., & Adams, W. H. (2010). MRI of Brain Disease in Veterinary Patients Part 2: Acquired Brain Disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *40*(1), (pp. 39–63).
- Heller, H. L. B. (2017). Canine Inflammatory Brain Disease: The Past, Present, and Future. *Advances in Small Animal Medicine and Surgery*, *30*(9), (pp. 1–2).
- Heller, H. L. B., Granick, M. N., Pinkerton, M. E., & Keuler, N. S. (2019). Case-control study of risk factors for granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *254*(7), (pp. 822–825).
- Higginbotham, M. J., Kent, M., & Glass, E. N. (2007). Noninfectious Inflammatory Central Nervous System Diseases in Dogs. *Compendium Vet*, *29*(8), (pp. 488–501).
- Higgins, R. J., Dickinson, P. J., Kube, S. A., Moore, P. F., Couto, S. S., Vernau, K. M., Sturges, B. K., & Lecouteur, R. A. (2008). Necrotizing Meningoencephalitis in Five Chihuahua Dogs. *Veterinary Pathology*, *45*(3), (pp. 336–346).
- Jeffery, N. D., Barker, A. K., Alcott, C. J., Levine, J. M., Meren, I., Wengert, J., Jergens A. E., & Suchodolski, J. S. (2017). The Association of Specific Constituents of the Fecal Microbiota with Immune-Mediated Brain Disease in Dogs. *PLoS ONE*

- 12(1):e0170589, (pp. 1–14).
- Jung, D-I., Kang, B.-T., Park, C., Yoo, J.-H., Gu, S.-H., Jeon, H.-W., Kim, J.-W., Heo, R.-Y., Sung, H.-J., Eom, K.-D., Lee, J.-H., Woo, E.-J., & Park, H.-M. (2007). A Comparison of Combination Therapy (Cyclosporine plus Prednisolone) with Sole Prednisolone Therapy in 7 Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 69(12), (pp. 1303–1306).
- Jung, D-I., Kim, J-W., & Park, H-M. (2011). Long-Term Immunosuppressive Therapy with Cyclosporine plus Prednisolone for Necrotizing Meningoencephalitis in a Pekingese Dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 74(6), (pp. 765–769).
- Jung, D-I., Lee, H.-C., Ha, J., Jung, H.-W., Jeon, J.-H., Moon, J.-H., Lee, J.-H., Kim, N.-H., Sur, J.-H., Kang, B.-T., & Cho, K.-W. (2013). Unsuccessful Cyclosporine plus Prednisolone Therapy for Autoimmune Meningoencephalitis in Three Dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 75(12), (pp. 1661–1665).
- Kani, Y., Cecere, T. E., Lahmers, K., LeRoith, T., Zimmerman, K. L., Isom, S., Hsu, F.-C., Debinksi, W., Robertson, J. L., & Rossmeisl, J. H. (2019). Diagnostic accuracy of stereotactic brain biopsy for intracranial neoplasia in dogs: Comparison of biopsy, surgical resection, and necropsy specimens. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), (pp. 1384–1391).
- Keegan, S., Rose, J. H., Khan, Z., & Liebel, F.-X. (2019). Low frequency of pre-treatment and post-treatment haematological abnormalities in dogs with non-infectious meningoencephalitis treated with cytosine arabinoside and prednisolone. *Veterinary Record Open*, 6(1), (pp. 6–10).
- Kerschensteiner, M., Meinl, E., & Hohlfeld, R. (2009). Neuro-immune crosstalk in CNS diseases. *Neuroscience*, 158(3), (pp. 1122–1132).
- Kipar, A., Baumgärtner, W., Vogl, C., Gaedke, K., & Wellman, M. (1998). Immunohistochemical characterization of inflammatory cells in brains of dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis. *Veterinary Pathology*, 35(1), (pp. 45–52).
- Kipnis, J., Yoles, E., Schori, H., Hauben, E., Shaked, I., & Schwartz, M. (2001). Neuronal Survival after CNS Insult Is Determined by a Genetically Encoded Autoimmune Response. *The Journal of Neuroscience*, 21(13), (pp. 4564–4571).
- Kitagawa, M., Kanayama, K., Satoh, T., & Sakai, T. (2004). Cerebellar Focal Granulomatous Meningoencephalitis in a Dog: Clinical Findings and MR Imaging. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 51(6), (pp. 277–279).
- Kitagawa, M., Okada, M., Kanayama, K., Sato, T., & Sakai, T. (2007). A Canine Case of Necrotizing Meningoencephalitis for Long-Term Observation: Clinical and MRI Findings. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 69(11), (pp. 1195–1198).
- Kitagawa, M., Okada, M., Watari, T., Sato, T., Kanayama, K., & Sakai, T. (2009). Ocular Granulomatous Meningoencephalomyelitis in a Dog: Magnetic Resonance Images and Clinical Findings. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 71(2), (pp. 233–237).
- Klotsman, M., Sathyan, G., Anderson, W. H., Garden, O. A., & Shivanand, P. (2018). Mycophenolic acid in patients with immune-mediated inflammatory diseases: From humans to dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 42(2), (pp. 127–138).
- Kobayashi, Y., Ochiai, K., Umemura, T., Goto, N., Ishida, T., & Itakura, C. (1994). Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs in Japan. *Journal of Comparative Pathology*, 110(2), (pp. 129–136).
- Koestner, A. (1975). Primary lymphoreticuloses of the nervous system in animals. *Acta Neuropathologica (Berl)*, (pp. 85–89).
- König, H. E., Liebich, H.-G., & Cervený, C. (2004). Nervous system (systema nervosum). In *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals - Textbook and Colour Atlas* (pp. 465–512). Schattauer.
- Kuwamura, M., Adachi, T., Yamate, J., Kotani, T., Ohashi, F., & Summers, B. A. (2002). Necrotising encephalitis in the Yorkshire terrier: a case report and literature review. *Journal of Small Animal Practice*, 43(10), (pp. 459–463).

- Lahunta, A. de, Glass, E., & Kent, M. (2015a). Introduction. In *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, 4th Edition* (pp. 1–4). Saunders/Elsevier.
- Lahunta, A. de, Glass, E., & Kent, M. (2015b). Neuroanatomy Gross Description and Atlas of Transverse Sections and Magnetic Resonance Images. In *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, 4th Edition* (pp. 6–44). Saunders/Elsevier.
- Lahunta, A. de, Glass, E., & Kent, M. (2015c). Seizure Disorders: Narcolepsy. In *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, 4th Edition* (pp. 476–496). Saunders/Elsevier.
- Lahunta, A. de, Glass, E., & Kent, M. (2015d). Cerebrospinal Fluid and Hydrocephalus. In *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, 4th Edition* (pp. 78–101). Saunders/Elsevier.
- Lahunta, A. de, Glass, E., & Kent, M. (2015e). The Neurologic Examination. In *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, 4th Edition* (pp. 525–539). Saunders/Elsevier.
- Lamb, C. R., Croson, P. J., Cappello, R., & Cherubini, G. B. (2005). Magnetic Resonance Imaging Findings In 25 Dogs With Inflammatory Cerebrospinal Fluid. *Veterinary Radiology & Ultrasound, 46(1)*, (pp. 17–22).
- Lazzerini, K., Tipold, A., Kornberg, M., Silaghi, C., Mietze, A., Lübke-Becker, A., Balling, A., Pfeffer, M., Wieler, L. H., Pfister, K., & Kohn, B. (2015). Testing for Vector-Transmitted Microorganisms in Dogs with Meningitis and Meningoencephalitis of Unknown Aetiology. *Journal of Veterinary Medicine and Research 2(1):1014*, (pp. 1–6).
- Leib, S. L., & Tauber, M. G. (1999). Pathogenesis Of Bacterial Meningitis. *Infectious Disease Clinics Of North America, 13(3)*, (pp. 527–548).
- Levine, J. M., Fosgate, G. T., Porter, B., Schatzberg, S. J., & Greer, K. (2008). Epidemiology of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 22(4)*, (pp. 961–968).
- Lezmi, S., Toussaint, Y., Prata, D., Lejeune, T., Ferreira-Neves, P., Rakotovo, F., Fontaine, J. J., Marchal, T., & Cordonnier, N. (2007). Severe Necrotizing Encephalitis in a Yorkshire Terrier: Topographic and Immunohistochemical Study. *Journal of Veterinary Medicine Series A, 54(4)*, (pp. 186–190).
- Liedtke, W., Edelmann, W., Bieri, P. L., Chiu, F.-C., Cowan, N. J., Kucherlapati, R., & Raine, C. S. (1996). GFAP Is Necessary for the Integrity of CNS White Matter Architecture and Long-Term Maintenance of Myelination. *Neuron, 17(4)*, (pp. 607–615).
- Lobetti, R. G. & Pearson, J. (1996). Magnetic Resonance Imaging In The Diagnosis Of Focal Granulomatous Meningoencephalitis In Two Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound, 37(6)*, (pp. 424–427).
- Long, S., & Anderson, T. J. (2014). Tissue Biopsy. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 4th Edition* (pp. 93–106). British Small Animal Veterinary Association.
- Lorenz, M. D., Coates, J. R., & Kent, M. (2011a). Neurologic History, Neuroanatomy, and Neurologic Examination. In *Handbook of Veterinary Neurology, 5th Edition* (pp. 2–35). Saunders/Elsevier.
- Lorenz, M. D., Coates, J. R., & Kent, M. (2011b). Systemic or Multifocal Signs. In *Handbook of Veterinary Neurology, 5th Edition* (pp. 432–475). Saunders/Elsevier.
- Lorenz, M. D., Coates, J. R., & Kent, M. (2011c). Localization of Lesions in the Nervous System. In *Handbook of Veterinary Neurology, 5th Edition* (pp. 37–45). Saunders/Elsevier.
- Lorenz, M. D., Coates, J. R., & Kent, M. (2011d). Confirming a Diagnosis. In *Handbook of Veterinary Neurology, 5th Edition* (pp. 75–89). Saunders/Elsevier.
- Lotti, D., Capucchio, M. T., Gaidolfi, E., & Merlo, M. (1999). Necrotizing encephalitis in a yorkshire terrier: clinical, imaging, and pathologic findings. *Veterinary Radiology & Ultrasound, 40(6)*, (pp. 622–626).
- Lowrie, M., Smith, P. M., & Garosi, L. (2013). Meningoencephalitis of unknown origin: investigation of prognostic factors and outcome using a standard treatment protocol. *Veterinary Record 172(20):527*, (pp. 1–6).

- Lowrie, M., Thomson, S., Smith, P., & Garosi, L. (2016). Effect of a constant rate infusion of cytosine arabinoside on mortality in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *The Veterinary Journal*, *213*, (pp. 1–5).
- Lyman, M., Lloyd, D. G., Ji, X., Vizcaychipi, M. P., & Ma, D. (2014). Neuroinflammation: The role and consequences. *Neuroscience Research*, *79*, (pp. 1–12).
- Mader, I., Rauer, S., Gall, P., & Klose, U. (2008). 1H MR spectroscopy of inflammation, infection and ischemia of the brain. *European Journal of Radiology*, *67*(2), (pp. 250–257).
- Maeda, H., Ozaki, K., Horikiri, K., Koguchi, A., Kawai, Y., Narama, I., & Itakira, C. (1994). Histological and Topographical Characteristics of Canine Granulomatous Leptomeningitis. *Journal of Comparative Pathology*, *111*(1), (pp. 55–63).
- Mai, W. (2018). Image Characteristics in MRI and Principal Pulse Sequences. In *Diagnostic MRI in Dogs and Cats* (pp. 36–66). Taylor & Francis Group.
- Matsuki, N., Fujiwara, K., Tamahara, S., Uchida, S., Matsunaga, S., Nakayama, H., Doi, K., Ogawa, H., & Ono, K. (2004). Prevalence of Autoantibody in Cerebrospinal Fluids from Dogs with Various CNS Diseases. *The Journal of Veterinary Medical Science*, *66*(3), (pp. 295–297).
- Matsuki, N., Takahashi, M., Yaegashi, M., Tamahara, S., & Ono, K. (2008). Serial Examinations of Anti-GFAP Autoantibodies in Cerebrospinal Fluids in Canine Necrotizing Meningoencephalitis. *The Journal of Veterinary Medical Science*, *71*(1), (pp. 99–100).
- Meinkoth, J. H., Ewing, S. A., Cowell, R. L., Dawson, J. E., Warner, C. K., Mathew, J. S., Bowles, M., Thiessen, A. E., Panciera, R. J., & Fox, C. (1998). Morphologic and Molecular Evidence of a Dual Species Ehrlichial Infection in a Dog Presenting with Inflammatory Central Nervous System Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *12*(5), (pp. 389–393).
- Menaut, P., Landart, J., Behr, S., Lanore, D., & Trumel, C. (2008). Treatment of 11 dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin with a combination of prednisolone and cytosine arabinoside. *Veterinary Record*, *162*(8), (pp. 241–245).
- Mercier, M., & Heller, H. L. B. (2015). Efficacy of glucocorticoid monotherapy for treatment of canine meningoencephalomyelitis of unknown etiology: a prospective study in 16 dogs. *Veterinary Medicine and Science*, *1*(1), (pp. 16–22).
- Michelucci, A., Heurtaux, T., Grandbarbe, L., Morga, E., & Heuschling, P. (2009). Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and anti-inflammatory conditions: Effects of oligomeric and fibrillar amyloid- $\beta$ . *Journal of Neuroimmunology*, *210*(1-2), (pp. 3–12).
- Miyake, H., Inoue, A., Tanaka, M., & Matsuki, N. (2013). Serum Glial Fibrillary Acidic Protein as a Specific Marker for Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, *75*(11), (pp. 1543–1545).
- Moissonnier, P., Blot, S., Devauchelle, P., Delisle, F., Beuvon, F., Boulha, L., Colle, M.-A., & Lefrancois, T. (2002). Stereotactic CT-guided brain biopsy in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, *43*(3), (pp. 115–123).
- Morales, C., & Aige, V. (2012). Anatomía del sistema nervioso. In *Neurología canina y felina* (pp. 1–13). Multimedica ediciones veterinarias.
- Müller, M., Winkler, D., Möbius, R., Sauerstein, T., Scholz, S., Gutmann, S., Flegel, T., Meixensberger, J., Drossel, W.-G., & Grunert, R. (2019). A concept for a 3D-printed patient-specific stereotaxy platform for brain biopsy -a canine cadaver study-. *Research in Veterinary Science*, *124*, (pp. 79–84).
- Muñana, K. R. (2014). Head tilt and nystagmus. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 4th Edition* (pp. 195–212). British Small Animal Veterinary Association.
- Muñana, K. R., & Luttgen, P. J. (1998). Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *212*(12), (pp. 1902–1906).
- Nghiem, P. P., & Schatzberg, S. J. (2010). Conventional and molecular diagnostic testing for the acute neurologic patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*,

- 20(1), (pp. 46–61).
- Nuhsbaum, M. T., Powell, C. C., Gionfriddo, J. R., & Cuddon, P. A. (2002). Treatment of granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Veterinary Ophthalmology*, 5(1), (pp. 29–33).
- Okamoto, M., Kagawa, Y., Kamitani, W., Hagiwara, K., Kirisawa, R., Iwai, H., Ikuta, K., & Taniyama, H. (2002). Borna Disease in a Dog in Japan. *Journal of Comparative Pathology*, 126(4), (pp. 312–317).
- Olby, N., & Thrall, D. E. (2014). Neuroimaging. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*, 4th Edition (pp. 77–92). British Small Animal Veterinary Association.
- Oliphant, B. J., Barnes Heller, H. L., & White, J. M. (2016). Retrospective Study Evaluating Associations Between Midline Brain Shift On Magnetic Resonance Imaging And Survival In Dogs Diagnosed With Meningoencephalitis Of Unknown Etiology. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 58(1), (pp. 38–43).
- O'Neill, E. J., Merrett, D., & Jones, B. (2005). Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs: A review. *Irish Veterinary Journal*, 58(2), (pp. 86–92).
- Owen, M. C., Lamb, C. R., Lu, D., & Targett, M. P. (2004). Material In The Middle Ear Of Dogs Having Magnetic Resonance Imaging For Investigation Of Neurologic Signs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 45(2), (pp. 149–155).
- Pancieria, D. L., Duncan, I. D., Messing, A., Rush, J. E., & Turski, P. A. (1987). Magnetic resonance imaging in two dogs with central nervous system disease. *Journal of Small Animal Practice*, 28(7), (pp. 587–596).
- Park, E. S., Uchida, K., & Nakayama, H. (2012). Comprehensive Immunohistochemical Studies on Canine Necrotizing Meningoencephalitis (NME), Necrotizing Leukoencephalitis (NLE), and Granulomatous Meningoencephalomyelitis (GME). *Veterinary Pathology*, 49(4), (pp. 682–692).
- Park, E. S., Uchida, K., & Nakayama, H. (2013). 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. *Veterinary Pathology*, 50(6), (pp. 1127–1134).
- Park, E. S., Uchida, K., & Nakayama, H. (2014). Establishment of a Rat Model for Canine Necrotizing Meningoencephalitis (NME). *Veterinary Pathology*, 51(6), (pp. 1151–1164).
- Pedersen, N., Liu, H., Millon, L., & Greer, K. (2011). Dog Leukocyte Antigen Class II–Associated Genetic Risk Testing for Immune Disorders of Dogs: Simplified Approaches Using Pug Dog Necrotizing Meningoencephalitis as a Model. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23(1), (pp. 68–76).
- Pekny, M., & Pekna, M. (2004). Astrocyte intermediate filaments in CNS pathologies and regeneration. *Journal of Pathology*, 204(4), (pp. 428–437).
- Platt, S. R., Alleman, A. R., Lanz, O. I., & Chrisman, C. L. (2002). Comparison of Fine-Needle Aspiration and Surgical-Tissue Biopsy in the Diagnosis of Canine Brain Tumors. *Veterinary Surgery*, 31(1), (pp. 65–69).
- Plummer, S. B., Wheeler, S. J., Thrall, D. E., & Kornega, J. N. (1992). Computed Tomography Of Primary Inflammatory Brain Disorders In Dogs And Cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 33(5), (pp. 307–312).
- Radaelli, S. T., & Platt, S. R. (2002). Bacterial Meningoencephalomyelitis in Dogs: A Retrospective Study of 23 Cases (1990–1999). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(2), (pp. 159–163).
- Ransohoff, R. M., & Perry, V. H. (2009). Microglial Physiology: Unique Stimuli, Specialized Responses. *Annual Review of Immunology*, 27(1), (pp. 119–145).
- Reed, S., Cho, D. Y., & Paulsen, D. (2009). Quadrigeminal Arachnoid Cysts in a Kitten and a Dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 21(5), (pp. 707–710).
- Rossmeisl, J. H., Andriani, R. T., Cecere, T. E., Lahmers, K., LeRoith, T., Zimmerman, K. L., Gibo, D., & Debinsk, W. (2015). Frame-based stereotactic biopsy of canine brain masses: technique and clinical results in 26 cases. *Frontiers in Veterinary Science*, 2(20), (pp. 1–13).

- Sánchez, J. B., Hurtado, J. C., Nunes, R. M., & Oliveira, A. A. (2018). Mesenchymal stem cell transplantation and aerobic exercise for Parkinson's disease: therapeutic assets beyond the motor domain. *Reviews in the Neurosciences*, 30(2), (pp. 165–178).
- Sawashima, Y., Sawashima, K., Taura, Y., Shimada, A., & Umemura, T. (1996). Clinical and Pathological Findings of a Yorkshire Terrier Affected with Necrotizing Encephalitis. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 58(7), (pp. 659–661).
- Schatzberg, S. J. (2010). Idiopathic Granulomatous and Necrotizing Inflammatory Disorders of the Canine Central Nervous System. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 40(1), (pp. 101–120).
- Schatzberg, S. J., Haley, N. J., Barr, S. C., Lahunta, A. de, & Sharp, N. J. H. (2005). Polymerase Chain Reaction Screening for DNA Viruses in Paraffin-Embedded Brains from Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis, Necrotizing Leukoencephalitis, and Granulomatous Meningoencephalitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(4), (pp. 553–559).
- Schrauwen, I., Barber, R. M., Schatzberg, S. J., Siniard, A. L., Corneveaux, J. J., Porter, B. F., Vernau, K. M., Keesler, R. I., Matiasek, K., Flegel, T., Miller, A. D., Southard, T., Mariani, C. L., Johnson, G. C., Huentelman, M. J. (2014). Identification of Novel Genetic Risk Loci in Maltese Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis and Evidence of a Shared Genetic Risk across Toy Dog Breeds. *PLoS ONE* 9(11): e112755, (pp. 1–7).
- Schulman, F. Y. (2016). Organ System Specific Guidelines. In *Veterinarian's Guide to Maximizing Biopsy Results, 1st Edition* (pp. 27–56). John Wiley & Sons, Inc.
- Shibuya, M., Matsuki, N., Fujiwara, K., Imajoh-Ohmi, S., Fukuda, H., T. Pham, N., Tamahara, S., & Ono, K. (2007). Autoantibodies against Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in Cerebrospinal Fluids from Pug Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 69(3), (pp. 241–245).
- Sidhu, D. S., Ruth, J. D., Lambert, G., & Rossmeisl, J. H. (2017). An easy to produce and economical three-dimensional brain phantom for stereotactic computed tomographic-guided brain biopsy training in the dog. *Veterinary Surgery*, 46(5), (pp. 621–630).
- Sisson, A. F., LeCouteur, R. A., Dow, S. W., & Gillette, E. L. (1989). Radiation therapy of granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs (abst). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 3(2), (pp. 119).
- Skerritt, G. (2018a). The Neuron. In *King's Applied Anatomy of the Central Nervous System of Domestic Mammals, 2nd Edition* (pp. 43–47). John Wiley & Sons, Inc.
- Skerritt, G. (2018b). The Meninges and Cerebrospinal Fluid. In *King's Applied Anatomy of the Central Nervous System of Domestic Mammals, 2nd Edition* (pp. 13–23). John Wiley & Sons, Inc.
- Skerritt, G. (2018c). The Applied Anatomy of the Vertebral Canal. In *King's Applied Anatomy of the Central Nervous System of Domestic Mammals, 2nd Edition* (pp. 33–41). John Wiley & Sons, Inc.
- Skerritt, G. (2018d). The Cerebral Cortex and Thalamus. In *King's Applied Anatomy of the Central Nervous System of Domestic Mammals, 2nd Edition* (pp. 199–213). John Wiley & Sons, Inc.
- Skerritt, G. (2018e). The Cerebellum. In *King's Applied Anatomy of the Central Nervous System of Domestic Mammals, 2nd Edition* (pp. 175–186). John Wiley & Sons, Inc.
- Smith, P. M., Stalin, C. E., Shaw, D., Granger, N., & Jeffery, N. D. (2009). Comparison of Two Regimens for the Treatment of Meningoencephalomyelitis of Unknown Etiology. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(3), (pp. 520–526).
- Sofroniew, M. V., & Vinters, H. V. (2010). Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*, 119(1), (pp. 7–35).
- Song, J. H., Hwang, T. S., Lee, H. C., Yu, D. H., Seung, B. J., Sur, J. H., & Jung, D. I. (2019). Long-term management of canine disseminated granulomatous meningoencephalitis with imatinib mesylate: a case report. *Veterinarni Medicina*, 64(2), (pp. 92–99).

- Sorjonen, D. C. (1990). Clinical and histopathological features of granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 26(2), (pp.141–147).
- Spangler, E. A., & Dewey, C. W. (2000). Meningoencephalitis Secondary to Bacterial Otitis Media/Interna in a Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(3), (pp. 239–243).
- Spitzbarth, I., Schenk, H. C., Tipold, A., & Beineke, A. (2010). Immunohistochemical Characterization of Inflammatory and Glial Responses in a Case of Necrotizing Leucoencephalitis in a French Bulldog. *Journal of Comparative Pathology*, 142(2-3), (pp. 235–241).
- Spitzbarth, I., Baumgärtner, W., & Beineke, A. (2012). The role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of spontaneous canine CNS diseases. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 147(1-2), (pp. 6– 24).
- Squires, A. D., Gao, Y., Taylor, S. F., Kent, M., & Tse, Z. T. H. (2014). A Simple and Inexpensive Stereotactic Guidance Frame for MRI-Guided Brain Biopsy in Canines. *Journal of Medical Engineering*, 139535, (pp. 1–7).
- Stalis, I. H., Chadwick, B., Dayrell-Hart, B., Summers, B. A., & Van Winkle, T. J. (1995). Necrotizing Meningoencephalitis of Maltese Dogs. *Veterinary Pathology*, 32(3), (pp. 230–235).
- Stewart, W. A., Parent, J. M-L., Towner, R. A., & Dobson, H. (1992). The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of neurological disease. *Canadian Veterinary Journal*, 33(9), (pp. 585–590).
- Sturges, B. K., & Dickinson, P. J. (2014). Principles of neurosurgery. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 4th Edition* (pp. 432–451). British Small Animal Veterinary Association.
- Sutton, R. H., & Atwell, R. B. (1982). Nervous disorders in dogs associated with levamisole therapy. *Journal of Small Animal Practice*, 23(7), (pp. 391–397).
- Suzuki, M., Uchida, K., Morozumi, M., Yanai, T., Nakayama, H., Yamaguchi, R. & Tateyama, S. (2003a). A Comparative Pathological Study on Granulomatous Meningoencephalomyelitis and Central Malignant Histiocytosis in Dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 65(12), (pp. 1319–1324).
- Suzuki, M., Uchida, K., Morozumi, M., Hasegawa, T., Yanai, T., Nakayama, H., & Tateyama, S. (2003b). A comparative pathological study on canine necrotizing meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalomyelitis. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 65(11), (pp. 1233–1239).
- Tang, Y., & Le, W. (2016). Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, 53(2), (pp. 1181–1194).
- Tatum, L. M., Pacy, J. M., Frazier, K. S., Weege, J. F., Baldwin, C. A., Hullinger, G. A., Bossart, G. D., & Altman, N. H. (1999). Canine LaCrosse Viral Meningoencephalomyelitis with Possible Public Health Implications. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 11(2), (pp. 184–188).
- Thomas, J. B., & Eger, C. (1989). Granulomatous meningoencephalomyelitis in 21 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 30(5), (pp. 287–293).
- Thomas, W. B. (1998). Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13(3), (pp. 167–178).
- Thomas, W. B. (2010). Evaluation of Veterinary Patients with Brain Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(1), (pp. 1–19).
- Thomson, C., Hahn, C., & Johnson, C. (2012). Neurohistology, physiology and supporting structures. In *Veterinary Neuroanatomy: A Clinical Approach* (pp. 17–29). Saunders/Elsevier.
- Thomson, C., & Hahn, C. (2012a). Regional neuroanatomy. In *Veterinary Neuroanatomy: A Clinical Approach* (pp. 1–9). Saunders/Elsevier.
- Thomson, C., & Hahn, C. (2012b). Hierarchical organisation in the nervous system. In *Veterinary Neuroanatomy: A Clinical Approach* (pp. 31–45). Saunders/Elsevier.

- Timmann, D., Konar, M., Howard, J., & Vandeveld, M. (2007). Necrotising encephalitis in a French bulldog. *Journal of Small Animal Practice*, 48(6), (pp. 339–342).
- Tipold, A. (1995). Diagnosis of Inflammatory and Infectious Diseases of the Central Nervous System in Dogs: A Retrospective Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(5), (pp. 304–314).
- Tipold, A., Bernardini, M., & Kornberg, M. (2010). Spinal Cord. In *Small Animal Neurology - An Illustrated Text* (pp. 333–362). Schlütersche.
- Tipold, A., Fatzner, R., Jaggy, A., Zurbriggen, A., & Vandeveld, M. (1993). Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *Journal of Small Animal Practice*, 34(12), (pp. 623–628).
- Tizard, I. (2013a). The Defense of the body. In *Veterinary Immunology, Ninth Edition* (pp. 1–10). Elsevier Inc.
- Tizard, I. (2013b). The Major Histocompatibility Complex. In *Veterinary Immunology, Ninth Edition* (pp. 102–112). Elsevier Inc.
- Tizard, I. (2013c). Type IV Hypersensitivity: Delayed Hypersensitivity. In *Veterinary Immunology, Ninth Edition* (pp. 365–375). Elsevier Inc.
- Toda, Y., Matsuki, N., Shibuya, M., Fujioka, I., Tamahara, S., & Ono, K. (2007). Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and anti-GFAP autoantibody in canine necrotising meningoencephalitis. *Veterinary Record*, 161(8), (pp. 261–264).
- Troxel, M. T., & Vite, C. H. (2008). CT-Guided Stereotactic Brain Biopsy Using The Kopf Stereotactic System. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 49(5), (pp. 438–443).
- Uchida, K., Hasegawa, T., Ikeda, M., Yamaguchi, R., & Tateyama, S. (1999). Detection of an Autoantibody from Pug Dogs with Necrotizing Encephalitis (Pug Dog Encephalitis). *Veterinary Pathology*, 36(4), (pp. 301–307).
- Uchida, K., Park, E., Tsuboi, M., Chambers, J. K., & Nakayama, H. (2016). Pathological and immunological features of canine necrotising meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalitis. *The Veterinary Journal*, 213, (pp. 72–77).
- Uemura, E. E. (2015a). Structure and Function of Neurons and Neuroglia. In *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology* (pp. 11–33). John Wiley & Sons, Inc.
- Uemura, E. E. (2015b). Anatomy of the Canine Brain. In *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology* (pp. 38–75). John Wiley & Sons, Inc.
- Uemura, E. E. (2015c). Spinal Cord. In *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology* (pp. 99–118). John Wiley & Sons, Inc.
- Uemura, E. E. (2015d). Brain Stem. In *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology* (pp. 167–176). John Wiley & Sons, Inc.
- Uemura, E. E. (2015e). Meninges and Ventricular System. In *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology* (pp. 85–97). John Wiley & Sons, Inc.
- Vandeveld, M. (1980). Primary Reticulosis of the Central Nervous System. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 10(1), (pp. 57–63).
- Vandeveld, M., Higgings, R. J., & Oevermann, A. (2012a). General neuropathology. In *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice* (pp. 1–32). John Wiley & Sons, Inc.
- Vandeveld, M., Higgings, R. J., & Oevermann, A. (2012b). Inflammatory diseases. In *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice* (pp. 48–80). John Wiley & Sons, Inc.
- Vernau, K. M., Higgins, R. J., Bollen, A. W., Jimenez, D. F., Anderson, J. V., Koblik, P. D., & Lecouteur, R. A. (2001). Primary Canine and Feline Nervous System Tumors: Intraoperative Diagnosis Using the Smear Technique. *Veterinary Pathology*, 38(1), (pp. 47–57).
- Vitale, S., & Foss, K. (2019). Immune-Mediated Central Nervous System Disease -Current Knowledge and Recommendations. *Topics in Companion Animal Medicine*, 34, (pp. 22–29).

- Vite, C. H. (2005). Inflammatory diseases of the central nervous system (last updated: 17 February 2005). In *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*. International Veterinary Information Service (IVIS).
- Vite, C. H., & Cross, J. R. (2011). Correlating Magnetic Resonance Findings With Neuropathology And Clinical Signs In Dogs And Cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *52*(1), (pp 23–31).
- von Praun, F., Matiasek, K., Grevel, V., Alef, M., & Flegel, T. (2006). Magnetic resonance imaging and pathologic findings associated with necrotizing encephalitis in two Yorkshire terriers. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *47*(3), (pp. 260–264).
- Wamsley, H. (2014). Clinical pathology. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 4th Edition* (pp. 36–68). British Small Animal Veterinary Association.
- Weissenböck, H., Nowotny, N., Caplazi, P., Kolodziejek, J., & Ehrensperger, F. (1998). Borna Disease in a Dog with Lethal Meningoencephalitis. *Journal Of Clinical Microbiology*, *36*(7), (pp. 2127–2130).
- Wolff, C. A., Holmes, S. P., Young, B. D., Chen, A. V., Kent, M., Platt, S. R., Savage, M. Y., Schatzberg, S. J., Fosgate, G. T., & Levine, J. M. (2012). Magnetic resonance imaging for the differentiation of neoplastic, inflammatory, and cerebrovascular brain disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *26*(3), (pp. 589–597).
- Wong, M. A., Hopkins, A. L., Meeks, J. C., & Clarke, J. D. (2010). Evaluation of treatment with a combination of azathioprine and prednisone in dogs with meningoencephalomyelitis of undetermined etiology: 40 cases (2000–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *237*(8), (pp. 929–935).
- Wood, A., Garosi, L., & Platt, S. (2012). Cerebrospinal Fluid Analysis. In *Small Animal Neurological Emergencies* (pp. 121–136). Manson Publishing Ltd.
- Woolcock, A. D., Wang, A., Haley, A., Kent, M., Creevy, K. E., & Platt, S. R. (2016). Treatment of canine meningoencephalomyelitis of unknown aetiology with mycophenolate mofetil and corticosteroids: 25 cases (2007–2012). *Veterinary Medicine and Science*, *2*(2), (pp. 125–135).
- Yates, R. M. (2014). Overview of the Innate Immune System. In *Basic Veterinary Immunology* (pp. 17–33). University Press of Colorado.
- Young, B. (2018). Chapter 5.3 - Encephalitis/Meningoencephalitis. In *Diagnostic MRI in Dogs and Cats* (pp. 187–207). Taylor & Francis Group.
- Young, B. D., Fosgate, G. T., Holmes, S. P., Wolff, C. A., Chen-Allen, A. V., Kent, M., Platt, S. R., Savage, M. Y., Schatzberg, S. J., & Levine, J. M. (2014). Evaluation of standard magnetic resonance characteristics used to differentiate neoplastic, inflammatory, and vascular brain lesions in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *55*(4), (pp. 399–406).
- Young, B. D., Levine, J. M., Fosgate, G. T., Lahunta, A. de., Flegel, T., Matiasek, K., Miller, A., Silver, G., Sharp, N., Greer, K., & Schatzberg, S. J. (2009). Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *23*(3), (pp. 527–535).
- Zapfen, J. A. T., Morales-Castro, H., Cedillo-Sánchez, H., Anaya-García, M. S., Rodríguez-Arroyo, D. J., Hernández-Ávalos. I., Blancas-Espinoza, L., Garcia, R. S. (2018). Necrotizing meningoencephalitis (MEN) or pug encephalitis report of a case. *Open Access Journal of Science*, *2*(4), (pp. 282–285).
- Zarfoss, M., Schatzberg, S., Venator, K., Cutter-Schatzberg, K., Cuddon, P., Pintar, J., Weinkle, T., Scarlett, J., & Lahunta, A. de. (2006). Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, *47*(10), (pp. 588–595).
- Zeira, O., Asiag, N., Aralla, M., Ghezzi, E., Pettinari, L., Martinelli, L., Zahirpour, D., Dumas, M. P., Lupi, D., Scaccia, S., Konar, M., & Cantile, C. (2015). Adult autologous mesenchymal stem cells for the treatment of suspected non-infectious inflammatory diseases of the canine central nervous system: safety, feasibility and preliminary clinical findings. *Journal of Neuroinflammation*, *12*:181, (pp. 1–11).