CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Gabriela Nunes Oliveira

MENINGOENCEFALITE DE ORIGEM DESCONHECIDA: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora da Universidade Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária

Juiz de Fora
2024

CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Gabriela Nunes Oliveira

MENINGOENCEFALITE DE ORIGEM DESCONHECIDA: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora da Universidade Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.
Orientador: Drª. Ana Paula Falci Daibert

Juiz de Fora
2024

Gabriela Nunes Oliveira

MENINGOENCEFALITE DE ORIGEM DESCONHECIDA: revisão de literatura

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Ana Paula Falci Daibert

Profª. Ms. Anna Marcella Neves Dias

MV. Esp. João Felipe Goudard

MENINGOENCEFALITE DE ORIGEM DESCONHECIDA: revisão de literatura
MENINGOENCEPHALITIS OF UNKNOWN ORIGIN: literature review

GABRIELA NUNES [1], ANA PAULA FALCI DAIBERT [2]

Resumo

Introdução: A meningoencefalite de origem desconhecida é um grupo de doenças inflamatórias, idiopáticas e não infecciosas do sistema nervoso central, as quais incluem a meningoencefalite granulomatosa, a leucoencefalite necrosante e meningoencefalite necrosante. Tem maior acometimento em raças "toy", com média de idade de 3 a 7 anos e seus sinais clínicos correspondem ao local afetado pelas lesões. **Objetivo:** Revisar sobre meningoencefalite de origem desconhecida. **Métodos:** Esta pesquisa foi um estudo de revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados Pubmed, Google acadêmico, livros e dissertações. Foram selecionados trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa, publicados no período de 1998 a 2021. **Revisão de literatura:** Anteriormente conhecida como "encefalite necrosante do Pug" e "encefalite dos Yorkshire Terrier", atualmente são denominadas meningoencefalites de origem desconhecidas, por não possuírem sua etiopatogenia completamente elucidada e já se tem conhecimento do acometimento em outras raças. É um grupo de doenças inflamatórias, não infecciosas do sistema nervoso central, que acredita estar relacionado com processo autoimune e genético. Seu diagnóstico é feito com base na exclusão de doenças infecciosas, análise do LCR e avaliação de resultados da ressonância magnética e da tomografia computadorizada, apesar disso, seu diagnóstico definitivo é apenas com histopatologia, seja por biópsia antemortem ou necropsia. Com a confirmação do diagnóstico, a terapia se baseia no uso de imunossupressores, juntamente com a associação de imunomoduladores. **Considerações finais:** O conhecimento sobre meningoencefalites de origem desconhecida é de extrema relevância para os médicos veterinários de pequenos animais, uma vez que o diagnóstico precoce e o tratamento assertivo têm relação direta com a expectativa de vida dos animais acometidos. Entretanto, o alto custo dos exames de imagem avançados na medicina veterinária, especialmente a ressonância magnética, é um importante limitador na investigação do diagnóstico definitivo de doenças neurológicas, incluindo as inflamatórias. Sendo assim, muitas vezes as meningoencefalites são diagnosticadas tardiamente, implicando em péssimo resultado ao tratamento e prognóstico desfavorável.

Descritores: Meningoencefalite de origem desconhecida. Meningoencefalite granulomatosa. Meningoencefalite necrosante. Encefalite necrosante. Neurologia. Pequenos animais.

---

[1] Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG
[2] Médica veterinária, Professora do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, doutorado

Abstract

Introduction: Meningoencephalitis of unknown origin is a group of inflammatory, idiopathic and non-infectious diseases of the central nervous system, which include granulomatous meningoencephalitis, necrotizing leukoencephalitis and necrotizing meningoencephalitis. It is more common in toy breeds, with ages ranging from 3 to 7 years and their clinical signs measured at the location affected by the lesions. **Objective:** Review about meningoencephalitis of unknown origin. **Methods:** This research will be a bibliographic review study and critical analysis of works searched electronically through the Pubmed database, Google Scholar, books and dissertations. Works from English and Portuguese medical literature, published between 1998 and 2021, will be selected. **Review:** Previously known as “Pug necrotizing encephalitis” and “Yorkshire Terrier encephalitis”, they are currently called meningoencephalitis of unknown origin, as their etiopathogenesis is not completely elucidated and currently, it is already known to affect other breeds. It is a group of inflammatory, non-infectious diseases of the central nervous system, which are believed to be related to an autoimmune and genetic process. Its diagnosis is made based on the exclusion of infectious diseases, CSF analysis and evaluation of MRI and CT results, despite this, its definitive diagnosis is only with histopathology, either by antemortem biopsy or necropsy. Once the diagnosis is confirmed, therapy is based on the use of immunosuppressants, together with the combination of immunomodulators. **Final considerations:** Knowledge about meningoencephalitis of unknown origin is extremely important for small animal veterinarians, since early diagnosis and assertive treatment are directly related to the life expectancy of affected animals. However, the high cost of advanced imaging tests in veterinary medicine, especially magnetic resonance imaging, is an important limitation in investigating the definitive diagnosis of neurological diseases, including inflammatory ones. Therefore, meningoencephalitis is often diagnosed late, resulting in poor treatment results and an unfavorable prognosis.

Keywords: Meningoencephalitis of unknown origin. Granulomatous meningoencephalitis. Necrotizing meningoencephalitis. Necrotizing encephalitis. Neurology. Small animals.

INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso Central (SNC) é formado por duas estruturas, o encéfalo e a medula espinhal, e ambas são envolvidas por três camadas de tecido conjuntivo, as meninges.[1] A inflamação pode afetar as estruturas do SNC de maneira isolada, como o encéfalo (encefalite), a medula espinhal (mielite) ou as meninges (meningite), ou mais do que uma estrutura, como no caso de uma meningoencefalite (meninges e encéfalo) ou de uma meningoencefalomielite (meninges, encéfalo e medula espinhal).[2]

A inflamação tem como objetivo a limpeza e o controle do estímulo inicial, por exemplo, uma infecção viral ou bacteriana, por meio de fagocitose e ativação do inflamassoma, buscando regeneração tecidual e cicatrização. Apesar disso, nem sempre ela é apenas benéfica, pois uma resposta inflamatória excessiva pode ocasionar danos teciduais e doenças, muitas vezes atingindo não apenas o foco da inflamação, como também outros locais remotos. A neuroinflamação é a resposta imune do SNC, que divergem da inflamação periférica de várias maneiras, como, por exemplo, nas principais células envolvidas (micróglia e astrócitos).[3]

No passado, a barreira hematoencefálica era vista como a separação do SNC e o sistema imunológico periférico. Porém, já se sabe que ela apresenta permeabilidade a mediadores pró-inflamatórias derivadas da inflamação periférica, além de poder ser estimulada a liberar e transmitir esses mediadores e permitir a migração de leucócitos para dentro do SNC.[4]

Muitas doenças inflamatórias são causadas por agentes infecciosos, como vírus, protozoários e fungos, mas para outras a etiologia é desconhecida. As enfermidades de origem não infecciosa são classificadas conforme a neurolocalização da lesão e as características histopatológicas em vários subtipos, as quais incluem a Meningite-arterite responsiva a corticosteróides (MARC), a Meningoencefalite eosinofílica (MEE), a Síndrome de tremores idiopática (STI) e as Meningoencefalites de origem desconhecida (MOD): as quais incluem a Meningoencefalomielite granulomatosa (MEG) e as Encefalites necrosantes (EN), que se subdivide em Meningoencefalite necrosante (MEN) e Leucoencefalite necrosante (LEN).[4]

As MODs são doenças inflamatórias, idiopáticas e não infecciosas do SNC. Sua etiopatogênese não foi completamente elucidada, apesar disso supõe-se que

esteja associada a um processo autoimune e genético. As doenças do SNC apresentam similaridades do ponto de vista clínico, assim seu diagnóstico presuntivo deve ser feito com base na exclusão de doenças infecciosas, análise do LCR e avaliação de resultados da ressonância magnética e da tomografia computadorizada. A confirmação do diagnóstico só é possível por histopatologia, seja por biópsia *antemortem* ou necropsia.[5]

Essa doença tem predominância em cães de raça pequena, fêmeas, entre 3 e 7 anos de idade e está associada, na maior parte das vezes, a sinais neurológicos multifocais. Com a confirmação do diagnóstico, a terapia adotada envolve o uso de imunossupressores, tais como prednisona ou dexametasona, em conjunto com outras drogas imunomoduladoras.[6]

O objetivo do presente estudo foi revisar sobre a MOD.

MÉTODOS

Este trabalho foi realizado por meio de revisão de literatura e busca de artigos dos bancos eletrônicos tais quais Pubmed, Scielo, Google Acadêmico. Além disso, foi realizada consulta em livros didáticos e publicações impressas periódicas, utilizando os descritores “meningoencefalite de origem desconhecida”, “meningoencefalite granulomatosa”, “meningoencefalite necrosante”, “encefalite necrosante”, “neurologia” e “pequenos animais”. Foram selecionados trabalhos de literatura médico veterinária em línguas portuguesa e inglesa publicados no período de 1993 a 2024.

REVISÃO DE LITERATURA

O conceito de neuroinflamação abrange as respostas imunes do SNC, envolvendo células distintas das encontradas na inflamação periférica, como a microglia e astrócitos. A resposta neuroinflamatória pode comprometer as sinapses, causar a morte de neurônios e agravar diversas patologias cerebrais. As doenças autoimunes manifestam-se pela disfunção de um ou ambos os sistemas imunológicos inato e adaptativo para produzir respostas inflamatórias que levam a anomalia e destruição tecidual.[1,2]

Muitas doenças inflamatórias são causadas por agentes infecciosos, como vírus, protozoários e fungos, mas para outras a etiologia é desconhecida. As

enfermidades de origem não infecciosa são classificadas conforme a neurolocalização da lesão e as características histopatológicas em vários subtipos, que incluem a meningite-arterite responsiva a corticosteróides (MARC), a meningoencefalite eosinofílica (MEE), a síndrome de tremores idiopática (STI) e a meningoencefalite de origem desconhecida (MOD). A MOD se divide em meningoencefalomielite granulomatosa (MEG) e nas encefalites necrosantes (EN), que se subdividem em meningoencefalite necrosante (MEN) e leucoencefalite necrosante (LEN).[4]

A MOD compreende um grupo de distúrbios idiopáticos, não infecciosos, inflamatórios do SNC. Com base nos estudos recentes, acredita-se que a MOD tenha uma patogênese autoimune e genética.[6]

A MEG é uma doença idiopática inflamatória do SNC de cães, descrita pelo acúmulo de células mononucleares no parênquima e meninges do cérebro e medula espinal. Esse aglomerado de células inflamatórias difusas se apresenta em forma de espiral rodeando pequenos vasos sanguíneos dentro do parênquima, com malácia secundária e petéquias, que se juntam a vasos próximos formando junções celulares, e assim, formando granulomas nodulares. As lesões ocorrem mais frequentemente no cérebro e no ângulo pontinocerebelar, principalmente nas áreas pontomedular e a substância branca. A diferenciação entre a MEG e as ENs pode ser feita em razão da ausência de necrose tecidual e cavitação secundária, associadas a elas.[7,8]

Essa doença costuma ter início agudo e é o segundo tipo mais comum de doença inflamatória do SNC em cães, atrás apenas da encefalite por vírus da cinomose.[2] De forma mais recorrente costuma acometer fêmeas de raça toy e terrier, com idade média de quatro anos e meio (podendo variar de 6 a 144 meses). Apesar disso, existem relatos de machos e outras raças afetadas.[9,10]

A MEG apresenta três formas: focal, disseminada e ocular. A forma disseminada é a mais recorrente, possuindo início agudo e com progressão rápida, variando de 1 a 3 semanas. Seus sinais clínicos são compatíveis com lesão multifocal no SNC, como crises epilépticas, estado mental anormal, disfunções vestibulares, déficits em nervos cranianos, paresia, dor cervical e, embora menos frequente, sinais sistêmicos.[11]

Apesar de suas lesões serem disseminadas por todo o SNC, geralmente se concentram na substância branca do cérebro, tronco encefálico, cerebelo e medula

espinal cervical. As lesões vasculares podem ser encontradas na substância cinzenta, leptomeninges e plexo coróide.[12]

A forma focal geralmente tem uma progressão mais lenta, variando de 3 a 6 semanas. Esses granulomas se formam quando as células de lesões próximas aos vasos sanguíneos se unem. A lesão se apresenta como uma granuloma isolado no cérebro, cerebelo, tronco encefálico ou medula espinal.[13]

Já a forma ocular, com menor incidência, tem início agudo, e costuma apresentar lesões envolvendo o nervo óptico, manifestando perda de visão, mudança no diâmetro pupilar (principalmente midríase arresponsiva à luz), edema de papila ótica e coriorretinite. Geralmente essa forma é bilateral, podendo progredir para a forma disseminada da doença.[14]

Associando achados clínicos, exames hematológicos, análise do LCR e exames de imagem, é possível estabelecer o diagnóstico presuntivo de MOD. Os exames hematológicos geralmente se apresentam normais, podendo haver leucocitose, com aumento de linfócitos. Na análise do líquor encontra-se pleocitose, com prevalência de células mononucleares (20 a 1000 células nucleadas) e hiperproteinorraquia (30 a 400mg/dL), contudo, eventualmente, o LCR pode estar normal.[15]

Na tomografia computadorizada (TC) é possível encontrar lesões de forma isolada ou em áreas distribuídas de captação de contraste.[16] Já na ressonância magnética (RM) encontra-se lesões infiltrativas ou com bordas irregulares, com maior prevalência na substância cinzenta. Na substância branca pode ocorrer edema vasogênico. Nas imagens ponderadas em T1, observa-se sinal de hipointensidade a isointensidade, já em imagens ponderadas em T2 ou FLAIR, encontra-se lesões diversas com sinal de hiperintensidade.[17] Mesmo com as imagens de TC e RM, a confirmação do diagnóstico é apenas com exame histopatológico.[14]

Na necropsia, a característica das lesões pode variar conforme o nível de inflamação. As lesões têm predileção pela substância branca, na região cerebelomedular, com áreas edematosas e com coloração amarelo-acinzentada.[18,19] Os granulomas são angiocêntricos, não purulentos, com inflamação linfóide circundada por vasos sanguíneos, comprometendo a substância branca do encéfalo e na medula espinal. Nessas lesões que circundam os vasos sanguíneos são encontradas principalmente macrófagos e linfócitos, podendo encontrar também

outras células de defesa, como monócitos, plasmócitos, neutrófilos, células gigantes e mastócitos.[20]

A forma focal caracteriza-se por uma massa isolada derivada da união de infiltrados celulares perivasculares. Os locais com maior prevalência são o tronco encefálico e o cerebelo. Já na forma ocular os locais da lesão são na retina, nervo óptico ou quiasma óptico. A lesão crônica pode gerar compressão e ultrapassar o parênquima próximo do SNC, causando necrose e edema vasogênico, podendo levar ao aumento de células da glia.[10,14]

O prognóstico da MEG é ruim, baseado no local da lesão e se a lesão é focal ou disseminada. Cães com manifestação da forma focal costumam ter uma sobrevida maior quando comparados com a forma disseminada. Cães com MEG focal sobrevivem mais tempo (mediana de 114 dias) do que aqueles com a forma disseminada, que morrem dentro de alguns dias a semanas (mediana de oito dias) após o diagnóstico.[21]

A MEN e a LEN, assim como a MEG, são doenças inflamatórias de origem idiopática do SNC e com etiopatogenia semelhante. A MEN é uma doença inflamatória não infecciosa caracterizada por lesões necróticas no SNC. Seu primeiro relato foi na raça Pug, por isso era denominada encefalite dos Pugs. Apesar disso, já se tem registros em outras raças, como Maltês, Chiuhuahua, Yorkshire e Pequinês.[22] A predominância da doença é em animais jovens, com idade média de dois anos e meio.[23]

Presume-se que a MEN seja uma doença autoimune primária pela presença de autoanticorpos contra a proteína astrocítica (proteína ácida fibrilar glial-GFAP) encontrada no soro e no LCR de Pugs com MEN. Apesar disso, os autoanticorpos anti-GFAP do LCR também foram encontrados em cães com MEG e tumores cerebrais. Em humanos, a presença dessa proteína indica hemorragia intracerebral, acidente vascular cerebral agudo e lesão cerebral traumática. Apesar disso, os autoanticorpos contra essa proteína são raros.[24]

Os principais sinais clínicos da MEN incluem crises epilépticas, dor cervical, andar em círculos, andar compulsivo e déficits visuais.[25] Os valores do hemograma costumam se manter dentro da normalidade. Já o LCR costuma estar alterado, com aumento de proteínas (50 a 200mg/dL) e de células nucleadas (70 a 600/tJL), prevalecendo os linfócitos, e com menor predominância de neutrófilos.[10] Na RM das

ENs, pode-se encontrar lesões hiperintensas em imagens ponderadas em T2 e de isointensas a hipointensas em imagens ponderadas em T1.[22]

Assim como na MEG, o diagnóstico definitivo da MEN é por meio da análise histopatológica. A marca registrada da doença é a necrose extensa, que varia em gravidade, desde necrose neuronal microscópica e gliose nos estágios iniciais da evolução da lesão até cavitação macroscópica do parênquima em casos mais crônicos.[25] É encontrado inflamação não purulenta das meninges e do cérebro, estendendo para a substância branca subcortical (corona radiata) e profunda (cápsula interna e tálamo), além de gerar danos na delimitação entre a substância branca e cinzenta. Há também áreas necróticas cerebrocortical com ou sem cavitação.[22]

A LEN, anteriormente conhecida como a meningoencefalite necrosante da raça Yorkshire Terrier, é caracterizada por uma meningoencefalite não purulenta crônica, sendo mais acometidos cães com idade média de quatro anos e meio.[23]

Suas lesões costumam estar localizadas no prosencéfalo, gerando sinais cerebrotalâmicos, como também no tronco encefálico. Dentre os sinais clínicos apresentados, incluem crises epilépticas, andar em círculos, sinais vestibulocerebelares e déficits visuais.[22]

O LCR de pacientes com LEN apresenta pleocitose, com aumento principalmente de células mononucleares e com moderada elevação de proteínas.[26] A RM, com imagens ponderadas em T2 e FLAIR, apresenta lesões hiperintensas na substância branca do prosencéfalo. Essas lesões são hipointensas ou isointensas em imagens ponderadas em T1.[27]

Na análise histopatológica de animais com LEN pode-se observar ampla cavitação multifocal necrótica no córtex cerebral ou no tronco encefálico, junto a inflamação, com cuffs perivasculares com linfócitos, plasmócitos e uma a reação glial. O grau de necrose vai determinar o prognóstico da doença.[23]

O tratamento das MODs é baseado na imunossupressão. Glicocorticoides administrados em doses imunossupressoras podem auxiliar, reduzindo reações inflamatórias e imunes durante o estágio inicial da doença. Apesar disso, seu uso a longo prazo acarreta uma série de efeitos colaterais, como poliúria, polidipsia, polifagia, ganho de peso e letargia, além de predispor a formação de úlceras gastrintestinais, pancreatite e hiperadrenocorticismo iatrogênico, supressão da

glândula adrenal, infecções secundárias, resistência à insulina e diabetes mellitus secundário.[28]

O corticoide de primeira escolha é a prednisolona, sendo utilizada com o seguinte protocolo: 1,5mg/kg (duas vezes ao dia) por três semanas; 1mg/kg (duas vezes ao dia) por seis semanas; 0,5mg/kg (duas vezes ao dia) por três semanas; 0,5mg/kg (uma vez ao dia) por três semanas; 0,5mg/kg (em dias alternados) até reduzir a dose para 0,25mg/kg por três semanas. A dose é reduzida conforme as semanas se avançam até ser identificada a menor dose que mantenha a remissão dos sinais clínicos.[29]

Os imunomoduladores de escolha para associação são: azatioprina, ciclosporina, arabinosídeo de citosina, lomustina, procarbazina, leflunomida e micofenolato de mofetil.[10]

A azatioprina oferece várias vantagens, como baixo custo, administração oral domiciliar e menor necessidade de monitoramento laboratorial, com um tempo médio de sobrevida de 1834 dias. Os efeitos adversos incluem ganho de peso, afinamento do cabelo e aumento das enzimas hepáticas, possivelmente ligados ao uso de corticosteróides. Os efeitos adversos menos comuns incluíram diabetes mellitus, ceratoconjuntivite seca, adenoma da glândula mamária, linfoma e massas hepáticas.[30]

O tratamento com ciclosporina tem um tempo médio de sobrevida de 930 dias e risco menor de mielossupressão e disfunção hepática, se comparado com o arabinosídeo de citosina e procarbazina. No entanto, como efeitos colaterais, pode ocorrer excreção excessiva, hiperplasia gengival e hipertricose. Sua desvantagem é a baixa capacidade de atravessar a BHE, acumulando-se no compartimento intracelular. Entretanto, durante o processo inflamatório nas doenças autoimunes, a BHE torna-se mais permeável. Além disso, a ativação das células T acontece nos órgãos linfóides periféricos, podendo não haver necessidade de atravessar a BHE.[31, 32]

O tratamento com procarbazina tem uma média de expectativa de vida de 14 meses. Devido às suas propriedades lipofílicas, esse fármaco atravessa a BHE e, em comparação ao arabinosídeo de citosina, administrado por via subcutânea, oferece a vantagem de ser administrado por via oral, com rápida absorção gastrointestinal e equilíbrio entre o plasma e o LCR em 30 a 90 minutos. O rim é o principal excretor, com meia-vida de uma hora, liberando metabólitos inativados na

urina. Mesmo sendo eficaz, a procarbazina pode causar mielossupressão, com trombocitopenia e leucopenia, exigindo ajustes na dose ou interrupção. Outros efeitos adversos incluem distúrbios gastrointestinais, disfunção hepática e neurotoxicidade, como parestesia, neuropatia e coma. Além disso, tanto o tratamento com procarbazina, como com leflunomida, é de alto custo para o tutor.[32]

O uso isolado da prednisolona ou em combinação com a lomustina tem resultados semelhantes. A combinação em doses elevadas pode gerar intoxicação hepática e toxicose gastrointestinal, devendo-se seguir a dose recomendada. Um ponto negativo da lomustina é a leucopenia, que frequentemente ocorre. O tempo de sobrevida em pacientes com MEG tratados com essa combinação de fármacos é de 457 dias, superior aos 329 dias em pacientes com LEN.[33]

O tratamento com micofenolato de mofetil resulta em tempo médio de sobrevida de 118 dias e pode ocorrer, como efeito colateral, diarréia hemorrágica, que diminui com a redução da dose ou descontinuação do medicamento. Já pacientes tratados com citosina arabinosídeo têm tempo médio de expectativa de vida de 531 dias e possuem, como possíveis efeitos colaterais, mielossupressão, vômitos, diarréia e queda de pelos.[10]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento sobre meningoencefalites de origem desconhecida é de extrema relevância para os médicos veterinários de pequenos animais, uma vez que o diagnóstico precoce e o tratamento assertivo têm relação direta com a expectativa de vida dos animais acometidos. Entretanto, o alto custo dos exames de imagem avançados na medicina veterinária, especialmente a ressonância magnética, é um importante limitador na investigação do diagnóstico definitivo de doenças neurológicas, incluindo as inflamatórias. Sendo assim, muitas vezes as meningoencefalites são diagnosticadas tardiamente, implicando em péssimo resultado ao tratamento e prognóstico desfavorável.

REFERÊNCIAS

1. Lymana M, Lloyda GD, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation: The role and consequences. Neuroscience Research. 2014; 79: 1-12.

2. Coates JR, Jeffery ND. Perspectives on Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practise. 2014; 22 (6): 1013-264.

3. Thomas WB. Inflammatory Diseases of the Central Nervous System in Dogs. Clinical Techniques in Small Animal Parctise. 1998; 13 (3): 167-78

4. Lamb CR, Capello R, Cherubini GB. Magnetic resonance imaging findings in 25 dogs with inflammatory cerebrospinal fluid. Veterinary Radiology & Ultrasound. 2005; 24 (1): 17-22.

5. Granger N, Smith PM, Jeffery ND. Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. Veterinary Journal. 2010; 184 (3): 290-7.

6. Galer J, Forward AK, Hughes J, Crawford AH, Behr S, Cherubini GB, et al. Clinical features, treatment, and outcome of juvenile dogs with meningoencephalitis of unknown etiology. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2024; 38(4): 2214-20.

7. Jericó MM, de Andrade Neto JP, Kogika MM. Tratado de medicina interna de cães e gatos. Rio de Janeiro: Roca; 2015.

8. Ettinger SJ, Feldman EC, Cótê E. Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato. 5a ed. Rio de janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

9. Munanã KR. Encephalitis and meningitis. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 1996; 26: 138-49.

10. Talarico LR, Schatzberg SJ. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: A review and future perspectives. Journal of Small Animal Practice. 2010; 51(3): 138-49.

11. Kent M, Platt SR, Schatzberg SJ. The neurology of balance: function and dysfunction of the vestibular System in dogs and cats. The Veterinary Journal. 2010; 185(3): 247-58.

12. Diogo CC, Camassa JAA. Doenças inflamatórias não infecciosas no sistema nervoso central de cães. Veterinária em foco. 2013. 11(1): 32-43.

13. Kitagawa M, Kanayama K, Satoh T, Sakai T. Cerebellar focal granulomatous meningoencephalitis in a dog: Clinical findings and MR imaging. Journal of Veterinary Medicine. 2004; 51(6): 277-9.

14. Kitagawa M, Okada M, Watari T, Sato T, Kanayama K, Sakai T. Ocular granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog: Magnetic resonance images and clinical findings. The Journal of Veterinary Medical Science. 2008; 29: 233-7.

15. Griffin JF, Levine JM, Levine GJ, Fosgate GT. Meningomyelitis in dogs: A retrospective review of 28 cases (1999 to 2007). Journal of Small Animal Practice. 2008; 49(10): 509-17.

16. Ohlerth S, Scharf G. Computed tomography in small animals – Basic principles and state of the art applications. The Veterinary Journal. 2007; 173(2): 254-71.

17. Cherubini GB, Platt SR, Anderson TJ, Rusbridge C, Lorenzo V, Mantis P, et al. Characteristics of magnetic resonance images of granulomatous meningoencephalomyelitis in 11 dogs. Journal of the British Veterinary Association. 2006; 159(4): 110-5.

18. Panigassi LFN. Encefalopatias não infecciosas em cães: avaliação anatomopatológica e imunohistoquímica [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2011.

19. Timmann D, Konar M, Howard J, Vandevelde M. Necrotising encephalitis in a French bulldog. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 2007; 48(6): 339-42.

20. Maeda H, Ozaki K, Horikiri K, Koguchi A, Kawai Y, Narama I et al. Histological and topographical characteristics of canine granulomatous leptomeningitis. Journal of Comparative Pathology. 1994; 111(1): 55-63.

21. Munanã KR, Luttgen PJ. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). Journal of the American Veterinary Medical Association. 1998; 212 (12): 1902-6.

22. Cooper JJ, Schatzberg SJ, Vernau KM, Summers BA, Porter BF, Siso S, Young BD, et al. Necrotizing Meningoencephalitis in Atypical Dog Breeds: A Case Series and Literature Review. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2014; 28(1): 198-203.

23. Tipold A, Fazter R, Jaggy A, Zurbriggen A, Vandevelve M. Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. Journal of Small Animal Practice. 1993; 34: 623-8.

24. Miyake H, Inque A, Tanaka M, Matsuki N. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein as a Specific Marker for Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. Journal of Veterinary Medical Science. 2013; 75(11): 1543–5.

25. Levine JM, Fosgate GT, Porter B, Schatzberg SJ, Greer K. Epidemiology of necrotizing meningoencephalitis in pug dogs Journal of Veteterinary Internal Medicine. 2008; 22 (4): 961-8.

26. Lotti D, Capucchio MT, Gaidolfi E, Merlo M. Necrotizing encephalitis in a yorkshire terrier: Clinical, imaging and pathologic findings. Veterinary Radiology & Ultrasound. 1999; 40 (6): 622-6.

27. Von Praun F, Matiasek K, Grevel V, Alef M, Flegel T. Magnetic resonance imaging and pathologic findings associated with necrotizing encephalitis in two yorkshire terriers. Veterinary Radiology & Ultrasound. 2006; 47 (3): 260-4.

28. Viviano KR. Update on immununosuppressive therapies for dogs and cats. Journal of Small Animal Practice. 2013; 43(5):1149-70.

29. Zarfoss M, Schatzberg S, Venator K, Cuddon P, Scarlett J, Delahunta A et al. Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. Journal of Small Animal Practice. 2006; 47(10): 588-95.

30. Wong MA., Hopkins AL, Meeks JC, & Clarke JD. 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. 2010; 237(8): 929-35.

31. Adamo PF, Rylander H, Adams WM. Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. The Journal of Small Animal Practice. 2007; 48(9): 486–96.

32. Coates, J. R., Barone, G., Dewey, C. W., Vitale, C. L., Holloway-Azene, N. M., & Sessions, J. K. Procarbazine as adjunctive therapy for treatment of dogs with presumptive antemortem diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis: 21 cases (1998-2004). Journal of Veterinary Internal Medicine. 2007; 21(1): 100–6.

33. Flegel T, Boettcher IC, Matiasek K, Oevermann A, Doherr MG, Oechtering G et al. 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. 2011; 238(3): 337–45.