

**Meningoencefalite Necrosante (MEN)***(Necrotizing meningoencephalitis (MEN))*ALVES, Lys<sup>1</sup>; BARBOSA, Jessica<sup>1</sup>; COSTA, Paula Priscila Correia<sup>2</sup><sup>1</sup> Discente de graduação do curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Ceará (UECE);<sup>2</sup> Professora de Clínica Médica de Pequenos Animais da Universidade Estadual do Ceará (UECE).\* Autor para correspondência [paulapriscilamv@yahoo.com.br](mailto:paulapriscilamv@yahoo.com.br)

Artigo enviado em 05/07/2016, aceito para publicação em 17/08/2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v3i1.32566>**RESUMO**

A Meningoencefalite Necrotizante idiopática (MEN) é uma encefalopatia causada por uma disfunção inflamatória não supurativa de caráter necrotizante do sistema nervoso central (SNC), com etiologia ainda desconhecida, que foi inicialmente descrita em cães da raça Pug como a Encefalite do cão Pug, entretanto, diversos estudos comprovam que a MEN ocorre em outras raças também, como Maltês, Yorkshire Terrier, Chihuahua e Shitzu. Acredita-se que a etiologia da doença esteja relacionada a infecção viral e presença de anticorpos contra a proteína glial ácida (GFAP) do cérebro. A literatura tem apontado como sinais clínicos da doença: convulsões, letargia, anorexia, cegueira, andar em círculos, dor e rigidez cervical. O diagnóstico ante mortem é difícil, sendo geralmente necroscópico. Não existe tratamento específico para a doença e sim de suporte.

**Palavras-chave:** Meningoencefalite; Necrosante; Encefalite**ABSTRACT**

The meningoencephalitis idiopathic Necrotizing (MEN) is an encephalopathy caused by an inflammatory disorder nonsuppurative necrotizing character central nervous system (CNS), with unknown etiology first described in Pug breed dogs such as the Pug dog encephalitis, however several studies show that the MEN occurs in other breeds as well as Maltese, Yorkshire Terrier, Chihuahua and Shitzu. It is believed that the etiology of the disease is related to viral infection and the presence of antibodies to glial acidic protein (GFAP) of the brain. The literature has identified as clinical signs of disease: seizures, lethargy, anorexia, blindness, circling, pain and neck stiffness. The ante-mortem diagnosis is difficult, usually autopsy. There is no specific treatment for the disease but support.

**Key-words:** Meningoencephalitis; Necrotizing; Encephalitis.**INTRODUÇÃO**

A meningoencefalite necrosante idiopática (MEN) foi descrita primariamente em cães da raça Pug; entretanto, diversos estudos comprovam que a MEN ocorre em outras raças como Maltês, Yorkshire Terrier, Chihuahua e Shitzu (CAMASSA, 2013). Apesar de a doença ainda ser de etiologia desconhecida, foi sugerido, em alguns estudos, um possível caráter genético ou auto-imune à doença em razão da síntese de anticorpos contra a proteína glial ácida (GFAP) e da presença de um agente infeccioso em casos diagnosticados (SILVA, 2001).

A MEN ocorre em cães jovens adultos, machos e fêmeas, com média de início aos 27,5 meses de idade. Entretanto, a idade não discrimina meningoencefalite necrosante de outras doenças intracranianas em Pugs (SILVA, 2001). De acordo com a literatura, a apresentação clínica é caracterizada por avulsões generalizadas e alterações mentais. Os sinais adicionais são letargia, anorexia, cegueira, andar em círculos, dor e rigidez cervical, além do comportamento de pressionar a cabeça contra obstáculos (CASIMIRO, 2015).

Para o diagnóstico definitivo da doença, é necessário o exame histopatológico do SNC, que deve indicar processo inflamatório não supurativo e focos de necrose na substância branca e cinzenta do cérebro (SILVA, 2001). A ressonância magnética é o único método de diagnóstico ante mortem, porém esse não é definitivo. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser realizada e se caracteriza por infiltrados linfocitários (GONÇALVES, 2016).

O tratamento da MEN é de suporte, uma vez que a evolução da doença é progressiva. É indicada a terapia com corticosteroides em dose imunossupressora associada a determinados anticonvulsivantes como o fenobarbital em casos de convulsões (AMORIM, 2013; CASIMIRO, 2015). O curso da doença geralmente é fatal (SILVA, 2001).

### **Meningoencefalite**

A meningoencefalite refere-se à inflamação do cérebro e das meninges envolvidas e pode ter várias causas entre elas causas infecciosas e causas não-infecciosas, inflamatórias (AMORIM, 2013). O termo meningoencefalite de origem desconhecida (MOD) ou inflamatória, foi recentemente instituído de modo a designar os casos em que os achados clínicos sejam sugestivos de meningoencefalite de etiologia não infecciosa, mas que carecem de análise histopatológica para obtenção de um diagnóstico definitivo (AMORIM, 2013; GONÇALVES, 2016).

Neste grupo estão incluídas a meningoencefalomielite granulomatosa (MEG), meningoencefalite necrotizante (MEN) e leucoencefalite necrotizante (LEN) que se caracterizam por infiltrados inflamatórios assépticos, sendo estas clinicamente indistinguíveis entre si (CAMASSA, 2013). A etiopatogenia destas patologias permanece ainda por esclarecer, mas estudos sugerem a existência de um componente autoimune, mais concretamente uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por células T (AMORIM, 2013).

As causas infecciosas incluem as que são provocadas por vírus, bactérias, protozoários, parasitas

e fungos. Geralmente, as doenças inflamatórias tendem a ter um início agudo, com distribuição no multifocal ou difusa no SNC e, muitas vezes assimétrica. Os sinais neurológicos são variáveis e refletem a localização do foco inflamatório (GONÇALVES, 2016; CAMASSA, 2013).

### **Meningoencefalite necrosante ou encefalite do Pug**

A meningoencefalite necrosante (MEN) é uma doença inflamatória não infecciosa progressiva e crônica que causa lesões necrotizantes no SNC. Essa enfermidade era conhecida como encefalite dos Pugs. Atualmente, já foi relatada em várias outras raças como Maltês, Bichon, Chihuahua, Yorkshire, Shih-Tzu, Pápolon, Coton de Tulear (CAMASSA, 2013). Também já foram reportados casos esporádicos noutras raças pequenas, como os Shih Tzus (GONÇALVES, 2016). As lesões são tipicamente encontradas no cérebro, com o envolvimento coerente das leptomeninges (termo que indica o conjunto das duas meninges mais internas, a aracnóide e a pia-mater) (CASIMIRO, 2015). Geralmente, esta doença está associada a necrose não-suprativa, predominantemente no córtex, mas a substância branca subcortical também pode estar envolvida. Tem uma predisposição forte para os hemisférios cerebrais, apresentando cavitação cerebral extensa, com uma perda de demarcação entre a matéria cinzenta e branca (CASIMIRO, 2015).

### **Etiologia**

A sua etiologia é desconhecida, no entanto foram realizados estudos que sugeriam ser causada por um alfa-herpesvírus, baseando-se nas semelhanças histológicas com essa infecção em humanos (GONÇALVES, 2016). Contudo, nunca se conseguiu isolar o vírus.

Testes de PCR não conseguiram identificar o DNA viral associadas com esses distúrbios (CASIMIRO, 2015). Embora não se tenha conseguido isolar nenhum vírus, esta possibilidade não foi descartada, já que as lesões em associação à MEN são similares às observadas (PANIGASSI, 2011). A

etiopatogênese dessa doença pode estar relacionada a causas imunomediadas ou autoimunes. Já foi identificado no LCR (líquido cefalorraquidiano) de cães com MEN a presença de autoanticorpos contra a proteína ácida fibrilar glial que parece ser um marcador específico nesse tipo de inflamação (GONÇALVES, 2016).

Alguns estudos também têm demonstrado um forte padrão de herança familiar e fatores genéticos associados ao desenvolvimento de MEN em cães de raças pequena (CAMASSA, 2013). A hipótese de causa autoimune pode ser reforçada pelo fato de que anticorpos anti-GFAP já foram encontrados no LCR (líquido cefalorraquidiano) de animais acometidos por MEN, assim como os acometidos por MEG (PANIGASSI, 2011).

### **Sinais clínicos**

A MEN ocorre mais frequentemente em cães jovens a adultos. Os principais sinais clínicos são convulsões, dor cervical, andar em círculos, andar compulsivo e déficits visuais e outros sinais de disfunção no prosencéfalo (CAMASSA, 2013). Também pode estar presente dor no pescoço como uma manifestação da inflamação nas meninges e sinais vestibulares centrais que são muitas vezes manifestados pelos animais de forma isolada ou em conjunto com outros sinais neurológicos (GONÇALVES, 2016).

Cães com a doença aguda apresentam um início súbito de convulsões e sinais neurológicos associáveis ao cérebro e às meninges. Esses sinais neurológicos progridem rapidamente e, no decorrer de cinco a sete anos, os cães desenvolvem convulsões incontroláveis ou ficam em decúbito, impedidos de andar e em coma, podendo progredir para o óbito em questão de dias a meses (COUTO, 2001; CAMASSA, 2013).

Cães com a forma da doença mais lentamente progressiva apresentam uma convulsão motora generalizada ou parcial, mas costumam mostrar-se

neurologicamente normais após o episódio convulsivo. As convulsões podem recidivar a intervalos variáveis de poucos dias a poucas semanas, seguidas do desenvolvimento de outros sinais clínicos atribuíveis ao córtex cerebral. Em geral, a sobrevida tem sido de apenas poucas semanas, no máximo menos de 6 meses a partir do momento da apresentação (COUTO, 2001; VIOLIN, 2006).

Os sinais clínicos de disfunção do cérebro anterior (convulsões, circulando, obnubilação, déficits visuais com reflexo pupilar normais, cabeça - pressionando, etc.) predominam (CASIMIRO, 2015). Essa enfermidade possui rápida progressão e alta mortalidade (CAMASSA, 2013).

### **Prognóstico**

O prognóstico tende a ser melhor para animais que apresentem a forma focal desta patologia, exceto quando se verifica a presença de convulsões. A administração de anticonvulsivantes está altamente recomendada em animais diagnosticados com epilepsia sintomática. Em geral o prognóstico é reservado, e não estando disponível nenhum tratamento definitivo, normalmente é fatal (AMORIM, 2013; GONÇALVES, 2016).

### **Diagnóstico**

As meningoencefalites inflamatórias idiopáticas devem ser diferenciadas de doenças infecciosas, anomalias genéticas, doenças metabólicas, enfermidades idiopáticas, neoplasia e intoxicação através de exames laboratoriais e de imagem (CAMASSA, 2013).

Em muitos casos o diagnóstico ante mortem é presuntivo, baseado nos sinais neurológicos, localização neuroanatômica da lesão e análise dos exames. É ideal realizar um exame oftalmológico a todos os animais com sinais neurológicos, de forma a encontrarem-se alterações no fundo do olho ou uveíte, compatível com doença inflamatória (GONÇALVES,

2016). Os exames hematológicos, em geral, são normais.

Os achados hematológicos e bioquímicos séricos são insignificantes (COUTO, 2001). Por isso em alguns casos, as doenças inflamatórias idiopáticas do SNC também são chamadas e tratadas como meningoencefalites de etiologia desconhecida, mesmo não havendo confirmação histopatológica antemortem (CAMASSA, 2013).

Para além destes exames, pode-se ainda proceder à citologia do LCR uma vez que esta fornece mais alguma informação importante, como a presença e o tipo de pleocitose. Depois da citologia podem ainda realizar-se culturas do LCR para bactérias e fungos, titulação de anticorpos e antígenos, e PCR (Polymerase chain reaction) do LCR (GONÇALVES, 2016).

A ressonância magnética é o único método de diagnóstico ante mortem, porém esse não é definitivo. Para o diagnóstico definitivo da doença, é necessário o exame histopatológico do SNC, que deve indicar processo inflamatório não supurativo e focos de necrose na substância branca e cinzenta do cérebro (SILVA, 2001; CASIMIRO, 2015).

O diagnóstico definitivo de doença inflamatória é baseado no aumento dos leucócitos, ou na distribuição anormal da linha leucocitária, juntamente com aumento da concentração de proteína no LCR (CASIMIRO, 2015).

#### **Análise do LCR**

Em alguns casos, a análise de LCR pode estar normal em casos confirmados de doença inflamatória, se a inflamação não atingir as meninges ou o sistema ependimário, ou se o animal tiver sido tratado com corticosteroides antes da colheita de LCR (GONÇALVES, 2016). A análise do líquido cérebro espinhal (LCE) juntamente com exames de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética) podem fornecer informações importantes sobre uma disfunção inflamatória no SNC e sugerir uma possível causa (CAMASSA, 2013).

Achados do LCR são muitas vezes anormais; geralmente, uma pleocitose predominantemente ou exclusivamente mononuclear (70 a 600/tJL) com níveis elevados de proteínas (50 a 200mg/dL) é evidente (FERNANDES, 2010; CASIMIRO, 2015), com predominância de linfócitos. Os neutrófilos são incomuns (CAMASSA, 2013).

#### **Exames de imagem**

As imagens podem revelar herniação do cerebelo através do forame magno e efeito de massa, causando compressão e aumento ventricular (CAMASSA, 2013). A TC (tomografia computadorizada) poderá mostrar um foco hipodenso no parênquima cerebral correspondente à área de necrose (GONÇALVES, 2016). Na ressonância magnética é possível observar lesões hiperintensas, normalmente na substância branca (CAMASSA, 2013). Essas lesões assimétricas e multifocais no prosencéfalo, afetando a substância branca e cinzenta, diminuem a demarcação entre estas, com variação de contraste aumentado em imagens. Estas lesões deformam o volume dos ventrículos, e podem também provocar desvios na linha média, podendo haver a formação de cavidades (FERNANDES, 2010; GONÇALVES, 2016).

#### **Histopatológico**

O diagnóstico definitivo requer necropsia ou biopsia cerebral (COUTO, 2001). Os achados histopatológicos incluem inflamação não supurativa das meninges e do cérebro, caracterizada principalmente por sua natureza necrotizante, com extensão para a substância branca subcortical (corona radiata), substância branca cortical profunda (cápsula interna, tálamo), causando perda da delimitação entre substância branca e cinzenta nos hemisférios cerebrais. É possível observar também extensa astrogliose e intensa necrose cortical com perda neuronal variável (CAMASSA, 2013).

No exame histopatológico, observa-se meningoencefalite não-supurativa, caracterizada

principalmente, por sua natureza necrotizante, pela presença de manguitos perivasculares, microgliose, neuronofagia e evidência de intenso sofrimento neuronal, representado pelos neurônios fantasmas, envolvendo substância cinzenta e branca do córtex (VIOLIN, 2006). Por meio do exame necroscópico, podem ser visualizadas áreas pseudocísticas no córtex cerebral. Com a realização de cortes coronais, pode-se observar aumento ventricular, achatamento cortical e malácia (VIOLIN, 2006).

### **Tratamento**

Não existe tratamento específico para essa doença. O tratamento instituído tem por base a terapia imunossupressora, mesmo sem a obtenção de um diagnóstico definitivo (AMORIM, 2013). O prognóstico é variável e depende da causa de inflamação, da sua extensão e da gravidade dos défices neurológicos. Alguns défices neurológicos podem persistir apesar do tratamento, devido aos danos irreversíveis que possam ter ocorrido (GONÇALVES, 2016). A resposta à corticoterapia é altamente variável e insuficiente em muitos dos casos, mas animais não sujeitos a tratamento imunossupressor agressivo apresentam prognóstico desfavorável (AMORIM, 2013).

O tratamento feito com glicocorticóides e anticonvulsivantes (se apresentar convulsões) deve ser tentado (CASIMIRO, 2015). A combinação terapêutica com outros imunomoduladores (ciclosporina, procarbazina, citosina arabinosídeo, lomustina, micofenolato mofetil, azatioprina) ou radioterapia na forma focal, aumentam o sucesso da terapia implementada, permitindo ainda a redução da dose de corticosteróides a longo prazo (AMORIM, 2013).

Nos casos de meningoencefalite infecciosa deve-se escolher o antibiótico adequando a cada micro-organismo. Se concluir que a etiologia não é infecciosa, ou se o animal não responder à antibioterapia, deve-se iniciar corticoterapia (GONÇALVES, 2016). A dose anti-inflamatória pode ser suficiente para aliviar os

sinais clínicos, mas podem ser necessárias doses imunossupressoras para resolver os casos de doença imunomediada (CASIMIRO, 2015). Em geral, protocolos terapêuticos que incluam imunossupressores aliados aos corticosteróides apresentam uma taxa de sucesso marcadamente superior (COUTO, 2001).

Um estudo revelou que cães tratados com citosina arabinosídeo (CA) em combinação com corticosteróides atingiam remissão parcial ou total e apresentavam uma taxa de sobrevivência média de 531 dias (AMORIM, 2013). Estudos adicionais demonstraram que de 11 cães sujeitos a protocolos com CA (50 mg/m<sup>2</sup> SC BID, dois dias consecutivos) a cada três semanas e prednisona (1-2 mg/kg PO BID), 10 deles responderam positivamente ao tratamento, apresentando uma taxa de sobrevivência de 58% ao fim de dois anos de terapia (AMORIM, 2013). Alguns autores obtiveram sucesso inédito com o tratamento de vários casos de suspeita de MEN com o uso do micofenolato de mofetil (CASIMIRO, 2015).

Em relação aos corticoides, é importante salientar que eles não alteram a evolução da doença. Conforme a doença progride, o tratamento passa a ser ineficaz ou os sinais interictais tornam-se muito graves e o cão tem de ser sacrificado (COUTO, 2001).

### **Meningoencefalites necrosantes (MEN e LEN)**

Esta categoria de encefalite inflamatória não-infecciosa, inclui dois distúrbios patologicamente distintos referidos como meningoencefalite necrosante (NME) e leucoencefalite necrosante (NLE) (CASIMIRO, 2015). Historicamente eram referidas como encefalite do cão Pug e encefalite necrosante do Yorkshire Terrier, respectivamente, tendo sido já reportadas em outras raças de pequeno porte, daí a utilização da nomenclatura associada a alterações existentes no SNC sejam as mais recomendadas (FERNANDES, 2010). Auto-anticorpos dirigidos contra antígenos astrocíticos foi demonstrada durante a meningoencefalite necrosante. Ambos os distúrbios são semelhantes, são caracterizados por lesões múltiplas

*Rev. Ciên. Vet. Saúde Públ., v. 3, n. 1, p. 023-029, 2016*

não supurativas necróticas cavitárias inflamatórias cerebrais que envolvem a matéria cinzenta e branca (FERNANDES, 2010).

Em MEN, as lesões são tipicamente encontrados no cérebro, com o envolvimento coerente das leptomeninges (termo que indica o conjunto das duas meninges mais internas, a aracnóide e a pia-mater). A apresentação da cavitação cerebral é extensa, com uma perda de demarcação entre a matéria cinzenta e branca é tipicamente vista na MEN (CASIMIRO, 2015). No caso da MEN os sinais neurológicos poderão ser evidentes a partir dos seis meses até os sete anos, com uma média de 29 meses de idade (LEVINE et al., 2008). Enquanto na LEN poderá variar entre os quatro meses e dos dez anos, sendo a média de ocorrência nos quatro a cinco anos de idade (FERNANDES, 2010).

A LEN é caracterizada por lesões semelhantes que frequentemente envolvem o tronco cerebral, para além do cérebro, com o envolvimento menos consistente das leptomeninges e córtex cerebral (isto é, principalmente matéria branca) (CASIMIRO, 2015). Yorkshire Terriers com LEN têm sido relatados entre as idades de um e dez anos. Estes cães geralmente experimentam uma doença crônica, progressiva piora da disfunção neurológica ao longo de vários meses. Além de sinais clínicos de disfunção do cérebro anterior e dor de garganta, Yorkshire Terriers com LEN muitas vezes exibem sinais clínicos de disfunção do tronco cerebral (doença vestibular, por exemplo, central) (CASIMIRO, 2015). Já no caso dos Yorkshire Terriers, para além dos sinais prosencefálicos, esta também se pode manifestar através de sinais que apontam para lesão no tronco cerebral (GONÇALVES, 2016).

### CONCLUSÕES

Conclui-se que a MEN pode ocorrer em cães sem doenças neurológicas anteriormente relatadas e que apresentam bom estado nutricional, assim como a enfermidade pode ocorrer isoladamente, pois os demais do canil, pertencentes à mesma raça, podem não

manifestar sinais clínicos. Muitos estudos ainda são necessários para se conhecer melhor a fisiologia da doença. Considerando que essa ainda não foi reproduzida experimentalmente, é de grande importância relatar casos de animais que são cometidos de forma natural. Os profissionais médicos-veterinários, em sua maioria, ainda não estão familiarizados com os sinais clínicos da MEN. Muitos diagnósticos podem ser negligenciados ou até mesmo equivocados, considerando que a maioria das doenças neurológicas se manifesta com sinais clínicos que muitas vezes se entrecruzam.

### REFERÊNCIAS

- AMORIM, C.A.A. Relatório final de estagio mestrado integrado em medicina veterinária. **Medicina e cirurgia de animais de companhia**. Instituto de ciências biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto, 2013
- CAMASSA, J.A.A. Diogo, C.C. **Doenças inflamatórias não infecciosas no sistema nervoso central de cães**. Veterinária em Foco, v.11, n.1, jul./dez. 2013
- CASIMIRO, R. **Practical Guide to Canine and Feline Neurology**. 3ª edição. EUA: Curtis W Dewey DVM M.S, 2015. 209p. Wiley-Blackwell
- COUTO, C.G. Oncologia. In: NELSON, R. W.; **Medicina interna de pequenos animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001, p. 791 e 792.
- FERNANDES, F.A.N. **Convulsões secundárias em cães**. Mestrado integrado de medicina veterinária. Ciências veterinárias. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro Vila Real. 2010.
- GONÇALVES, C.N.C.B. **Síndrome vestibular em animais de companhia: estudo retrospectivo de 29 casos clínicos**. Universidade de Lisboa. Faculdade de medicina veterinária. Lisboa, 2016.
- PANIGASSI, L.F.N. **Encefalopatias não infecciosas em cães: avaliação anatopatológica e imunohistoquímica**. Dissertação (pós-graduação) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011

SILVA, G.M.M; et al. **Meningoencefalite necrosante em cão pug: relato de caso.** Anais III SIMPAC – Volume 3 – n1 – Viçosa-MG – jan.-dez.-2001 – p310-316

VIOLIN, K.B.; QUEIROZ, N.G.T.; HOSOMI, F.Y.M.; RAMOSI, A.T.; AMARALI, H.A.;

KOGIKAI, M.M.; MACHADO, G.F.; MAIORKA, P.C. **Meningoencefalite necrotizante de cão Maltês.** Departamento de clínica médica. São Paulo-SP. Brasil. Maio. 2006.