

## ALTERAÇÕES CLÍNICAS, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO DA MENINGOENCEFALITE NECROTIZANTE DO PUG

### CLINICAL CHANGES, DIAGNOSTIC METHODS AND TREATMENT OF NECROTIZING MENINGOENCEPHALITIS PUG

<sup>1</sup>ROMÃO F. G.; <sup>2</sup>MODESTO, W. F.; <sup>2</sup>BATISTA, M. H.; <sup>2</sup>NAUMES L. B.; <sup>2</sup>OLIVEIRA, S. L.; <sup>2</sup>SILVA L. E.;  
1Docente de Medicina Veterinária nas Faculdades Integradas de Ourinhos - FIO  
2Discentes em Medicina Veterinária nas Faculdades Integradas de Ourinhos –FIO

#### RESUMO

A encefalite do Pug é uma doença que se enquadra no complexo meningoencefalite necrotizante, que causa inflamação do sistema nervoso central afeta a área branca e cinzenta levando a uma necrose tecidual, de etiologia idiopática, a qual pode acometer cães jovens e adultos. Vários fatores devem ser analisados a fim de ter um diagnóstico definitivo, como: dados de anamnese, sinais clínicos (muitas vezes, inespecíficos e irreversíveis, como head tilt, andar compulsivo, ataxia e convulsões), análise do liquor, exame de imagens (tomografia computadorizada e ressonância magnética) e alterações *post mortem*. O diagnóstico definitivo é baseado no exame histopatológico do tecido nervoso (biópsia de cérebro ou post mortem). A terapia na maioria dos casos é ineficaz, mas que, quando feita, é realizada na forma de corticoides imunomoduladores, como a ciclosporina, na tentativa de aumentar a sobrevida e controlar os sinais clínicos. O prognóstico é ruim caso haja uma detecção tardia da doença, pois o quadro é progressivo e muito rápido. O objetivo do trabalho foi realizar uma revisão literatura sobre a meningoencefalite necrotizante do Pug, com foco nas alterações patológicas, sejam macroscópicas e microscópicas, sinais clínicos, métodos diagnósticos e tratamento da patologia referida.

**Palavras-chave:** Pug. Corticoides. Necrose.

#### ABSTRACT

Pug Encephalitis is a disease that falls within the complex necrotizing meningoencephalitis, causing inflammation of the central nervous system affecting the white and gray area leading to tissue necrosis, idiopathic, which can affect young dogs and adults. Several factors must be analyzed in order to have a definitive diagnosis, such as anamnesis, clinical signs (often non-specific and irreversible, as head tilt, compulsive walking, ataxia and seizures), analysis cerebrospinal fluid, image examination (computed tomography and magnetic resonance imaging) and changes *post mortem*. The definitive diagnosis is based on histopathology of the nervous tissue (Brain biopsy or post mortem). Therapy in most cases is ineffective, but, when done, is carried out as corticosteroids immunomodulators such as cyclosporine, in an attempt to increase the survival and control clinical signs. The prognosis is poor if there is a late detection of the disease, because the picture is progressive and very fast. The objective was to review literature on necrotizing meningoencephalitis Pug, focusing on pathological changes, are macroscopic and microscopic, clinical signs, diagnostic methods and treatment of this disease.

**Keywords:** Pug. Corticoids. Necrosis.

#### INTRODUÇÃO

A encefalite do Pug faz parte do complexo meningoencefalite necrotizante canina (SUZUKI, 2003; CAMPELO; LOBO, 2008), sendo uma encefalopatia causada por uma disfunção inflamatória de caráter necrotizante do sistema nervoso central, com etiologia ainda desconhecida, que acomete diversas raças de pequeno porte. Foi inicialmente descrita na raça Pug sendo conhecida como Encefalite do cão Pug (ECP) (VIOLIN et al.,

2008) ou Meningoencefalite necrotizante (MEN), sendo esta uma das raças mais acometidas e que apresenta a forma mais característica da doença. Esta patologia normalmente acomete animais jovens e adultos (GREER et al., 2008) e acredita-se haver predisposição genética, sendo a média de idade dos cães afetados de 16 meses de idade (GREER et al., 2008). Os cães Pugs acometidos mostram os sinais clínicos entre nove meses e sete anos de idade (NELSON; COUTO, 2001; PELLEGRINO; SURANITI; GARIBALDE, 2003; ETTINGER; FELDMAN, 2004; GAROSI, 2006).

Foi primeiramente descrita na Califórnia na década de 60 (CORDY; ROLLIDAY, 1989; GREER et al., 2008) e o primeiro relato no Brasil foi no ano de 2006 (ROMÃO et al., 2010). A doença já foi descrita com maior frequência nos Estados Unidos, como também em outros países (GREER et al., 2008), como por exemplo no Japão, onde os primeiros casos foram diagnosticados em 2004 (KOBAYASHI et al, 1994).

Além de uma anamnese detalhada sobre o problema neurológico, deve-se seguir a rotina normal de anamnese dos outros sistemas, já que muitas vezes o quadro neurológico é secundário a um problema em outro órgão ou sistema (FEITOSA, 2008; GREER et al., 2008).

A descrição completa do quadro do animal é fundamental para uma avaliação neurológica de qualquer paciente. É importante que se determine como foi a evolução da doença porque caso os sinais sejam progressivos e ocorra um aumento na severidade dos mesmos, sugere-se que esteja havendo inflamação, degeneração ou neoplasia do tecido nervoso que, enquanto não forem tratadas, evoluem progressivamente (FEITOSA, 2008)

O diagnóstico dessas doenças é quase sempre tardio, quando o animal já apresenta um quadro de lesões irreversíveis, com sintomas bem instalados. O tratamento é, por muitas vezes, ineficaz e deve ser administrado por toda a vida do animal (PANIGASSI, 2011). Na suspeita de um caso de meningoencefalite necrotizante, o diagnóstico deve ser feito com base no histórico do paciente, nos sinais clínicos observados e nos resultados laboratoriais (NELSON; COUTO, 2001; TIMMANN et al., 2007).

Não existe terapia específica para esta enfermidade, sendo recomendadas doses imunossupressoras de corticosteroides, como a prednisolona, administração de anticonvulsivantes e antimicrobianos em casos infecciosos concomitantes (NELSON; COUTO, 2001; ETTINGER; FELDMAN, 2004; GREER et al., 2008; PANIGASSI, 2011).

O prognóstico é ruim caso haja uma detecção tardia da doença, pois o quadro é progressivo e muito rápido. Os animais acometidos vêm a óbito naturalmente ou após opção pela eutanásia, em razão da severidade dos sinais clínicos (GAROSI, 2006; ROMÃO et al., 2010).

O objetivo do trabalho foi realizar uma revisão literatura sobre a doença Meningoencefalite necrotizante do Pug, com foco nas alterações desta doença, sendo macroscópicas e microscópicas, sinais clínicos, métodos diagnósticos e tratamento.

## REVISÃO DE LITERATURA

A MEN é uma doença inflamatória, caracterizada por meningoencefalite multifocal, não supurativa e idiopática, de curso agudo (cerca de duas semanas para o aparecimento dos sinais clínicos) ou crônico (cerca de seis meses), de caráter progressivo (VIOLIN et al., 2008; HUSOMI et al., 2009), vista mais comumente em cães da raça Pug (por isso foi conhecida primeiramente por Encefalite do cão Pug), Maltês e algumas outras raças de pequeno porte, como Shih-Tzu, Papillon e Yorkshire terrier (KITAGAWA et al., 1994; JUNG et al., 2007). Também já foi descrito um caso de MEN na raça Golden retriever (AMUDE; ALFIERI; ALFIERI, 2010).

O exame neurológico deve ser realizado para detectar possíveis déficits neurológicos, sugerindo ou confirmando as informações fornecidas na anamnese e por meio dele o clínico pode ser capaz de determinar se a disfunção do sistema nervoso é primária, tal como um processo infeccioso, ou secundária a uma doença em algum outro sistema, tal como uma alteração metabólica (FEITOSA, 2008).

As crises epilépticas recorrentes e progressivamente incontroláveis parecem estar sempre ligadas à essa enfermidade. Os cães portadores da forma mais lentamente progressiva da doença apresentam convulsões motoras generalizadas ou focais, mas não exibem alterações do ponto de vista neurológico após a crise (NELSON; COUTO, 2009). Ainda não há evidência de um agente etiológico específico, porém recentemente foi identificada a presença de um anticorpo anti-astrócito no líquido cefalorraquidiano de cães acometidos dessa enfermidade (SHIBUYA et al., 2007).

A fisiopatologia da MEN até então continua pouco explicada. Múltiplos estudos procuraram previamente as causas de base para o desenvolvimento da doença, tendo como exemplo infecções primárias por RNA vírus (cinomose, herpes vírus, e raiva); entretanto, não foi constatado o envolvimento de nenhum agente viral nos tecidos

cerebrais de animais acometidos por MEN submetidos ao teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) (UCHIDA et al., 1999; CUDDON, 2009; PARK et al., 2011).

Recentemente, a tese mais aceita em relação à fisiopatologia da MEN é a da existência de auto anticorpos que agem contra a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), assim sendo uma doença imunomediada. Esses anticorpos podem ser detectados quando realizada a avaliação do líquido cerebrospinal (LCE) de animais acometidos. Ainda há contradição a respeito da presença da GFAP no LCE como fator diagnóstico para a MEN, visto que foi possível verificar a presença desses 36 anticorpos também em outras enfermidades do SNC, inclusive em animais saudáveis (PARK et al., 2011; COUTO et al., 2013; MIYAKE et al., 2013).

Diferentemente da meningoencefalite granulomatosa (MEG) e da leucoencefalite necrotizante (LEN), e similarmente a doenças inflamatórias idiopáticas do SNC, a MEN é caracterizada por lesões em região do tálamo e cortical, especialmente em zona de transição entre substância branca e cinzenta, sendo incomuns lesões em região de tronco encefálico (TALARICO; SCHATZBERG, 2010; PARK et al., 2011). A MEN é uma patologia que envolve lesões não supurativas, com necrose bilateral e assimétrica do encéfalo, e perda da delimitação da transição de matéria branca para cinzenta geralmente, aspectos estes que podem ser observados no exame histopatológico (TALARICO; SCHATZBERG, 2010).

Animais acometidos apresentam geralmente sinais de rápida evolução, que refletem a localização das lesões nas regiões talâmicas e corticais, sendo as manifestações mais comuns: alterações comportamentais, head tilt, caminhar compulsivo, ataxia, convulsões focais ou generalizadas, amaurose, andar em círculos e depressão (UCHIDA et al., 1999; CUDDON, 2009; LECOURET, 2010; COSTA, 2013; COUTO et al., 2013). No exame neurológico constantemente notam-se sinais assimétricos mostrando o comprometimento tálamo-cortical (déficits proprioceptivos, redução da reação à ameaça e da sensibilidade nasal) (COSTA, 2013).

O diagnóstico é quase sempre tardio e se dá por um conjunto de fatores: dados da anamnese, sinais clínicos, análise do LCR e, se possível, exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) (TIMMANN et al., 2007).

Os achados hematológicos e bioquímicos séricos são insignificantes para esta patologia, enquanto a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode contribuir para o diagnóstico (NELSON; COUTO, 2001; TIMMANN et al., 2007). A amostra LCR coletada deve chegar ao laboratório o mais rápido possível, pois pode ocorrer a degradação e/ou

alterações morfológicas de hemácias, leucócitos e outros tipos celulares, diminuição da glicose, aumento de concentração das proteínas e de bactérias. E para a preparação da lâmina deve ser utilizada a amostra total ou o sedimento obtido por centrifugação em baixa rotação (COMAR et al., 2009). A análise do LCR rotineiramente inclui avaliação citológica, contagem diferencial de células e mensuração de proteínas se demonstra importante para direcionar o diagnóstico, mas não definir quais os diagnósticos diferenciais das encefalopatias (VIOLIN et al., 2008).

Na microscopia, são detectadas pleocitose mononuclear com grande predominância de linfócitos (>80%), (COSTA, 2013), trabécula gliovascular e destruição completa do tecido nervoso original com invasão de macrófagos, intensa proliferação celular e invasão de astrócitos, histiócitos e células mononucleares (CORDY; ROLLIDAY, 1989; VIOLIN et al., 2008; TERLIZZI; PLATT, 2009; TALARICO; SCHATZBERG, 2010). Os achados histopatológicos são distintos, consistindo em grandes focos de necrose nos hemisférios cerebrais (KOBAYASHI et al., 1994; GREER et al., 2008).

Uma característica importante da MEN é a presença de pleocitose mononuclear. O diagnóstico definitivo pode ser obtido pela necropsia ou exame histopatológico cerebral (NELSON; COUTO, 2001; ROMÃO et al., 2010). Em cortes transversais, observa-se que essas lesões são geralmente assimétricas, e ocorrem predominantemente no córtex cerebral e substância branca subcortical. Perde-se a limitação entre a área de substância branca e cinzenta e, também, encontra-se dilatação dos ventrículos e áreas de malácia. A inflamação e necrose tecidual são assimétricas e mais intensas na substância branca e a necrose é uma característica marcante desta doença, com severidade variada, desde necrose neuronal microscópica e glicose em casos recentes, até grandes cavitações parenquimatosas em casos crônicos (VIOLIN et al., 2008).

De forma bem descrita, o exame histopatológico demonstra uma meningoencefalite necrotizante não supurativa que acomete principalmente os hemisférios cerebrais com leptomeningite disseminada, que se caracteriza por acúmulos perivascularres de linfócitos, plasmócitos e macrófagos (NELSON; COUTO, 2001; VIOLIN et al., 2008; BARBER et al., 2011), mais abundantes nos sulcos cerebrais e fissuras (VIOLIN et al., 2008).

Os achados macroscópicos de necropsia são perdas de cavitações, hidrocefalia e várias áreas de malácia no cérebro, além de áreas de congestão hepática e pulmonar

(KUWABARA; TANAKA; FUJIWARA, 1998; UCHIDA et al., 1999; DINIZ et al., 2006; KITAGAWA et al., 2007; VIOLIN et al., 2008).

A necrose ocorre predominantemente dentro da substância branca e cinza do prosencéfalo sem afetar o rombencéfalo (cerebelo e tronco cerebral). Podem ocorrer lesões císticas nessas substâncias sendo essas acompanhadas por uma resposta inflamatória não supurativa e uma reação glial ao redor da região necrosada, principalmente em casos crônicos (HINRICHU; TOBIAS; BAUMGARTNER, 1996).

O tratamento acaba sendo ineficaz ou tendo que ser administrada a vida toda do animal (PANIGASSI, 2011). O tratamento é feito pela administração de glicocorticoides sendo de primeira escolha nos casos de animais com MEN. O tratamento contínuo e prolongado pode levar a efeitos colaterais, como poliúria, polidipsia, ganho de peso, hiperadrenocorticismos iatrogênicos, letargia, ulcerações gastrointestinais e pancreatite (GAROSI, 2006).

Pesquisas recentes sugerem que a administração de ciclosporina é uma terapia efetiva para esta doença, e pode ser associada aos glicocorticoides. A ciclosporina não mostra efeitos adversos, como hepatotoxicidade ou nefrotoxicidade, mas pode apresentar distúrbios gastrointestinais. A associação deste fármaco com esteroides apresenta ser eficiente no aumento da sobrevida do paciente com MEN em comparação com tratamento apenas com esteroides (JUNG et al., 2011; LECOUREUR, 2011).

A necessidade de utilização do fenobarbital também é comum e pode ajudar reduzindo a gravidade e frequência de convulsões, mas por curto período de tempo (NELSON; COUTO, 2001; PELLEGRINO et al, 2003; ROMÃO et al, 2010).

## **CONCLUSÃO**

O referido trabalho proporcionou uma gama de informações sobre a MEN, no entanto como os estudos da neurologia veterinária é uma área pouco explorada, tendo limitações financeiras e profissionais qualificados, mesmo assim, houve um avanço nas pesquisas com o envolvimento genético identificando a proteína GFAP em cães com a MEN. Por ser uma enfermidade de sistema nervoso central, não acomete o tronco encefálico, e sim em regiões talâmicas corticais especialmente em zona de transição entre substância branca e cinzenta. Os primeiros sinais são de rápida evolução sendo eles inespecíficos ou não são observados pelos proprietários. O diagnóstico é quase sempre tardio e para ser definitivo, o resultado se obtém através da necropsia ou exame histopatológico cerebral. O tratamento de escolha é a utilização de glicocorticoides,

atualmente esta associando o fármaco com a ciclosporina obtendo uma maior sobrevida do animal. O prognóstico é de reservado a desfavorável, tanto pelo diagnóstico tardio, quanto pela baixa resposta a terapia.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMUDE, A.M.; ALFIERI, A.F.; ALFIERI A. A. The role of viruses in encephalites of unknown origin in dogs. **Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology**. 2 ed. Espanha: A. Méndez-Vilas, 2010. p. 714-722.
- BARBER, R.M.; SCOTT, B.; SCHATZBERG, S.J.; CORNEVEAUX, J.J.; ALLEN, A.N.; PORTER, B.F.; PRUZIN, J.J.; PLATT, S.R.; KENT, M.; HUENTELMAN, M.J. Identification of risk loci for necrotizing in pug dogs. **Journal of Heredity**. v. 102, 2011. p. S40-S46.
- CAMPELO, A.O.; LOBO, C. **Relato de encefalite do cão Pug no Rio Grande do Sul: aspectos clínicos**. In: Anais do 35º Congresso Brasileiro de Veterinária – Gramado/Universidade Federal de Pelotas, 2008.
- COMAR S.R; MACHADO N. A; DOZZA T. G; HAAS P. Análise citológica do líquido cefalorraquidiano. **Estudo Biológico**. 2009 p.93-102.
- CORDY, D.R.; HOLLIDAY, T.A. A necrotizing meningoencephalitis of pug dogs. **Veterinary Pathology**, v.26, 1989. p. 191-194.
- COSTA, R. C., **Neurologia Veterinária**, 2013. Disponível em: [http://neuronaldo.com.br/wp-content/uploads/2013/07/Meningoencefalites\\_nao\\_infecciosas.pdf](http://neuronaldo.com.br/wp-content/uploads/2013/07/Meningoencefalites_nao_infecciosas.pdf)>. Acessado em: 24 mar. 2016.
- COUTO, R.M., FRANÇA, S. A., RIOS, M. A., ROSADO, I. R., COSTA, P. M., ECCO, R. Clinical and Pathological Findings os Necrotizing Meninencephalitis in a Maltese Dog. **Braz. J. Vet. Pathol.**, v. 6, n. 1, p. 31– 36, 2013.
- CUDDON, P. **The Neurologic Examination in Small Animals– Pratical Tips for Correct Interpretatiton**. European Veterinary Conference, Amsterdam, 2009.
- DINIZ, S. A.; ANDRADE-NETO, J. P.; HOSOMI, F. Y. M.; VIOLIN, K. B.; RAMOS, A. T.; MACHADO, G. F.; MAIORKA, P. C. Encefalite do cão pug: primeiro diagnóstico no Brasil. **Clínica Veterinária**, v.9, n. 64, p. 76-78, 2006.
- ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Doenças do cérebro**. Tratado de Medicina Interna Veterinária. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 104, p. 634.
- FEITOSA, F.L.F. Sistema nervoso. IN: **Semiologia Veterinária: a Arte do Diagnóstico**. 2. Ed. São Paulo: Roca, cap. 10, 2008. p. 469-544.
- GAROSI, L.S. CNS inflammatory (UK) problems: the neurologist’s viewpoint, clinical approach and treatment. Anais... do 62º International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians. p. 31-32, maio 2006.

GREER K.A.; SCHATZBERG S.J.; PORTER B.F.; JONES K.A.; FAMULA T.R.; MURPHY K.E. Heritability and transmission analysis of necrotizing meningoencephalitis in the Pug. **Research in Veterinary Science**. v. 86, p. 438-42, 2008.

HINRICHS, U.; TOBIAS, R.; BAUMGARTNER, W. A case of necrotizing meningoencephalitis in a pug dog (pug dog encephalitis). **Tierarztl Prax.** v. 24, p. 489-492, 1996.

HOSOMI, F. Y.M; RAMOS, A. T; MASUDA, E. K; TROST, M. E; GRAÇA, D. L; MAIORKA, P. C. Aspectos Clínicos-patológicos em casos de Meningoencefalite Necrosante em Cães. **Clínica Veterinária**. v. 13, n. 18, p. 62-68; 2009.

JUNG, D. I; KANG, B. T; PARK, C; YOO, J. H; GU, S. H; JEON, H. W; KIM, J. W; HEO, H. Y; SUNG, H. J; EOM, K. D; LEE, J. H; WOO, E. J; PARK, H. M. A Comparison of Combination Therapy (Cyclosporine plus Prednisolone) with Sole Prednisolone Therapy in 7 Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 69, n. 12, p. 1303-1306, 2007.

JUNG, D., KIM, J., PARK, H. Long-Term Immunosuppressive Therapy with Cyclosporine plus Prednisolone for Necrotizing Meningoencephalitis in a Pekingese Dog. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 74, n. 6, p. 765–769, 2011.

KITAGAWA, M; OKADA, M. KANAYAMA, K; SATO, T; SAKAI, T. A Canine Case of Necrotizing Meningoencephalitis for Long-term Observation: Clinical and MRI Findings. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.69, n.11, p. 1195-1198, 2007.

KOBAYASHI, Y.; OCHIAI, K.; UMEMURA, T.; GOTO, N.; ISHIDA, T.; ITAKURA, C. Necrotizing meningoencephalitis in pug dogs in Japan. **Journal of Comparative Pathology**. v. 110, p. 129-136, 1994.

KUWABARA, M.; TANAKA, S.; FUJIWARA, K. Magnetic resonance imaging and histopathology of encephalitis in a Pug. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.60, n.12, p.1353-1355, 1998.

LECOUTEUR, R. A. **Inflammatory Brain Diseases**. Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA, Barcelona, 2010.

LECOUTEUR, R. A. Use and Misuse of Glucocorticoids in Neurology/Neurosurgery. **Anais...** do World Small Animal Veterinary Congress, Korea, 2011.

MIYAKE, H., INOUE, A., TANAKA, M., MATSUKI, N. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein as a Specific Marker for Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, 2013.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Encefalite, mielite e meningite**. Medicina Interna de Pequenos Animais. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.71, 2001. p. 791-292.

NELSON, R.W.; COUTO C.G. **Encephalitis, myelitis and meningitis**. Small Animal Internal Medicine. 4th ed. Missouri: Mosby Elsevier; 2009. cap. 69, p. 1057-1058.

PANIGASSI, L. F. N. **Encefalopatias não infecciosas em cães: avaliação anatomopatológica e imunohistoquímica.** Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre de Ciências, 2011. p. 23-24.

PARK, E. S., UCHIDA, K., NAKAYAMA, H. **Comprehensive Immunohistochemical Studies on Canine Necrotizing Meningoencephalitis (NME), Necrotizing Leukoencephalitis (NLE), and Granulomatous Meningoencephalomyelitis (GME).** Tokyo, 2011.

PELLEGRINO, F.; SURANITI, A.; GARIBALDI, L. **Encefalite, mielite e meningite.** Síndromes Neurológicas em Cães e Gatos. São Paulo: Interbook, cap. 16, 2003. p. 243.

ROMÃO, F. G. et al. **Encefalite do cão pug: relato de caso.** Veterinária e zootecnia. v. 17(1), p. 37-42, 2010.

SHIBUYA, M. et al. Autoantibody against glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluids from pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. **Journal of Veterinary Medical Science.** v. 69, p. 241-245, 2007.

SUZUKI, M. et al. A Comparative Pathological Study on Canine Necrotizing Meningoencephalitis and Granulomatous Meningoencephalomyelitis. **Journal of Veterinary Medical Science,** v. 65, n. 11, p. 1233-1239, 2003.

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

TERLIZZI R.D.; PLATT, S.R. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: Part II – Analysis. **The Veterinary Journal.** v. 180, p. 15–32, 2009.

TIMMANN D. et al. Necrotizing encephalitis in a french bulldog. **Journal of Small Animal Practice.** v. 48, p. 339–342, 2007.

UCHIDA, K.; HASEGAWA, T.; IKEDA, M.; YAMAGUCHI, R.; TATEYAMA, S. Detection of an autoantibody from pug dogs with necrotizing meningoencephalitis (Pug dog encephalitis). **Veterinary Pathology,** v. 36, p. 301-307, 1999.

VIOLIN K.B.; QUEIROZ N.G.T.; HOSOMI F.Y.M.; RAMOS A.T.; AMARAL H.A.; KOGIKA M.M.; MACHADO, G.F.; MAIORKA, P.C. Meningoencefalite necrotizante de cão Maltês. **Ciência Rural,** Santa Maria. v. 38, n. 3, p. 836-838, Mai-Jun 2008.