

ENCEFALITE DO CÃO PUG NO SUL DO BRASIL

ZAMBONI, Rosimeri¹;
SCHEID, Haide Valeska¹;
ALBERTI, Taina dos Santos¹;
MARCOLONGO-PEREIRA, Clairton²;
SCHILD, Ana Lucia Pereira³;
RAFFI, Margarida Buss⁴;
SALLIS, Eliza Simone Viégas⁴.

Recebido: 07/03/2018

Aceito: 18/12/2018

¹Pós-Graduada Programa de Pós-Graduação em Veterinária/UFPEL; ²Professor da UNESC/ES; ³Médica Veterinária do Laboratório Regional de Diagnóstico/UFPEL; ⁴Professora do Departamento de Patologia Animal/Faculdade de Veterinária/UFPEL.

RESUMO

Descreve-se a ocorrência de meningoencefalite necrosante em dois cães da raça Pug no Rio Grande do Sul. Os principais sinais clínicos incluíam convulsões, andar em círculos e ataxia. Os cães foram eutanasiados devido ao prognóstico desfavorável. Na necropsia, os hemisférios cerebrais apresentavam achatamento das circunvoluções cerebrais, áreas multifocais de necrose e pseudocistos no lobo piriforme. Microscopicamente, havia meningoencefalite não supurativa com necrose no córtex frontal, parietal, temporal e lobo piriforme. Havia, também, satelitose e neuroniofagia. Nas substâncias branca e cinzenta do cérebro havia áreas com cavitações. As lesões observadas no sistema nervoso central foram similares àquelas encontradas nas encefalites dos cães Malteses e em outros casos de encefalite do cão Pug (ECP). A reação astrocitária à proteína fibrilar glial ácida (GFAP) pode indicar um envolvimento imunomediado na patogênese dessa doença.

Palavras-chave: Canino. Cérebro. Histopatologia. Meningoencefalite. Pug.

INTRODUÇÃO

Meningoencefalite necrosante canina (MNC) é uma doença inflamatória e necrosante, idiopática, que afeta cães de pequeno porte, preferencialmente da raça Pug, sendo denominada nesta raça de encefalite do cão Pug (ECP). A doença pode afetar animais de outras raças, tais como: Maltês, Yorkshire, Terriers, Chihuahua, Lhasa apso e Shih Tzu (DE LAHUNTA; GLASS, 2009). A ECP geralmente ocorre em cães de seis meses a sete anos de idade, sendo mais frequente nos jovens (SUMMERS et al., 1995). Foi diagnosticada inicialmente nos Estados Unidos (DE LAHUNTA, 1983), mais tarde na Suíça e Itália (VANDEVELDE, 1990), Japão (KOBAYASHI et al., 1994) e no Brasil foram relatados casos da doença em São Paulo (DINIZ et al., 2006; ROMÃO et al., 2010). A etiologia da ECP, até o momento, não foi determinada, sendo sugerido ser de causa multifatorial (SUZUKI et al., 2003). Estudos recentes sugerem que a fisiopatologia da ECP esteja relacionada com uma suscetibilidade genética da raça, devido a síntese de anticorpos contra a proteína fibrilar glial ácida (GFAP) em associação a agentes infecciosos (GREER et al., 2009; ROMÃO et al., 2010).

A doença pode ter evolução aguda ou crônica, nos casos agudos, o início e a progressão dos sinais clínicos ocorrem em duas semanas, nos casos crônicos, o curso da doença varia de quatro a seis meses (KITAGAWA et al., 2007). Os principais sinais clínicos caracterizam-se por tremores musculares, convulsões, alterações de comportamento, andar em círculos e ataxia. A doença pode ter evolução de duas semanas a seis meses (DINIZ et al., 2006; SUZUKI et al., 2003).

Macroscopicamente, os giros dos hemisférios cerebrais podem apresentar-se levemente achatados e cortes transversais do cérebro indicam lesões comumente assimétricas (SUMMERS et al., 1995). Observa-se, ainda, dilatação leve a moderada dos ventrículos laterais, áreas amareladas de malácia e cavitações que se assemelham à formação de pseudocistos no córtex cerebral (DINIZ et al., 2006).

Microscopicamente ocorre meningoencefalite não-supurativa e necrosante envolvendo as substâncias branca e cinzenta do córtex cerebral. O infiltrado inflamatório é constituído principalmente por linfócitos, plasmócitos e histiócitos. Pode observar-se, ainda, neurônios

picnóticos, satelitose e neuroniofagia. Lesões no tronco cerebral, no cerebelo e na medula espinhal são menos frequentes e mais moderadas (SUMMERS et al., 1995).

O objetivo deste trabalho foi divulgar a ocorrência de ECP no Estado do Rio Grande do Sul, bem como descrever as lesões características dessa enfermidade e o seu padrão de distribuição histológica.

RELATO DE CASO

Duas fêmeas da raça Pug, de dois e quatro anos de idade (cão 1 e cão 2), não castradas e com imunização atualizada, apresentaram crises convulsivas com intervalo de sete dias a um mês, após a primeira convulsão. Ambas apresentaram, também, ataxia, andar em círculos e compressão da cabeça contra objetos. A evolução do quadro clínico variou de quatro a seis meses e as crises foram se tornando mais frequentes e intensas. Devido ao prognóstico reservado os proprietários optaram pela eutanásia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante as necropsias realizadas no Laboratório Regional de Diagnóstico da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (LRD/UFPEL), foram coletados fragmentos de órgãos das cavidades abdominal e torácica, encéfalo e medula cervical. Os fragmentos foram fixados em formalina 10% tamponada, incluídos em parafina, cortados em seções de 5 µm de espessura e corados pela técnica de hematoxilina e eosina (HE). O sistema nervoso central (SNC), após a fixação, foi seccionado transversalmente, coletando-se fragmentos das regiões do córtex frontal, parietal, temporal e occipital, lobo piriforme, núcleos da base, tálamo, mesencéfalo na altura do colículo rostral, cerebelo, ponte, óbex e medula cervical. Para estudo imuno-histoquímico, cortes do SNC foram selecionados e colhidos em lâminas positivadas e incubados durante 16 h a 4 °C, com anticorpo policlonal primário anti-GFAP (Rabbit anti-cow GFA, Code Number 70334, Dako) na diluição de 1:100.

As lesões macroscópicas restringiram-se ao sistema nervoso central, sendo mais evidentes nos hemisférios cerebrais. Havia achatamento das circunvoluções cerebrais e áreas multifocais de malácia, principalmente no córtex frontal e no parietal. O lobo piriforme do

hemisfério direito de ambos os cães estava amolecido e diminuído de tamanho, mais acentuadamente no cão 1 (Figura 1A).

Nos cortes transversais do encéfalo havia assimetria dos hemisférios cerebrais. No hemisfério direito havia dilatação ventricular e um adelgaçamento do córtex parietal com áreas pseudocísticas no lobo piriforme, melhor evidenciada no cão 1 (Figura 1B e 1C).

Histologicamente, as lesões caracterizaram-se por meningoencefalite não supurativa, com acentuada necrose. Nas meninges, espaço perivascular e áreas multifocais do neurópilo havia infiltrado de linfócitos, plasmócitos e raros neutrófilos. Nas camadas profundas do córtex frontal, parietal e temporal e no lobo piriforme havia necrose neuronal com satelitose glial, espongirose, neuroniofagia e esferóides axonais. Nas substâncias branca e cinzenta do encéfalo havia rarefação do neurópilo, formando cavitações e, adjacente a essas áreas, observou-se reação astrocitária com presença de gemistócitos (Figura 1D) e raros macrófagos espumosos. Essas lesões variaram de intensidade de acordo com a localização no encéfalo. Na imuno-histoquímica observou-se marcação acentuada para GFAP em astrócitos nas áreas próximas às lesões (Figura 1E).

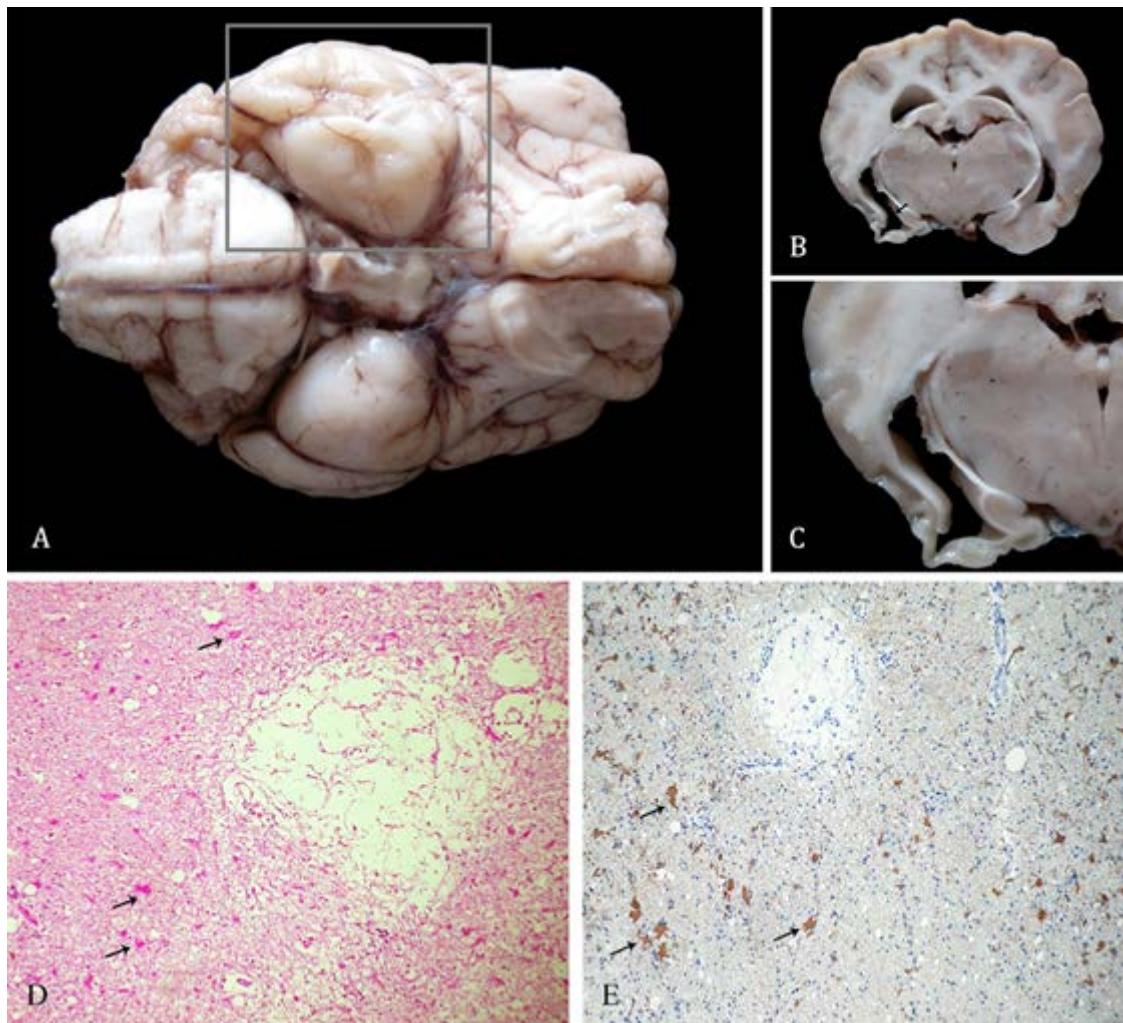


Figura 1 - ECP. (A) Superfície ventral do encéfalo: lobo piriforme com perda da consistência e diminuído de tamanho. (B) Corte transversal do cérebro: assimetria dos hemisférios, adelgaçamento do córtex parietal com dilatação ventricular e pseudocisto (seta). (C) Detalhe da Figura B, pseudocisto no lobo piriforme. (D) Rarefação do neurópilo com formação de pseudocisto e gemistócitos ao redor (setas), HE, obj.10x. (E) Astrócitos, marcação positiva para GFAP (setas), obj. 10x.

O diagnóstico de ECP foi realizado com base no histórico clínico, epidemiologia e lesões macroscópicas e histológicas no SNC, semelhantes ao descrito em outros relatos da enfermidade em cães da raça Pug e da raça Maltês (CORDY; HOLLIDAY, 1989; DINIZ et al., 2006; VIOLIN et al., 2008). Por outro lado, em outras raças de pequeno porte como Yorkshire Terrier, Chihuahua e Shih Tzu, as lesões histológicas são observadas principalmente na substância branca do encéfalo (DE LAHUNTA; GLASS, 2009).

A etiologia da ECP, até o momento, não foi determinada e provavelmente a causa seja multifatorial. Fatores genéticos, ambientais e mecanismos imunomediados podem estar

envolvidos (PARK et al., 2012). A predileção por uma raça sugere que existe um componente genético na enfermidade e a maioria dos estudos e casos descritos envolvem cães de raças pequenas com ancestrais comuns, sugerindo fortemente um fator hereditário na etiologia da doença (GREER et al., 2009). Tem sido demonstrado, também, um possível envolvimento autoimune na patogênese dessa enfermidade (SHIBUYA et al., 2007), e até mesmo a possibilidade do desenvolvimento de uma resposta autoimune secundária a uma exposição prévia a vírus (OLDSTONE, 1998), porém não foi identificada a presença de agentes infecciosos (GREER et al. 2009). Em outro estudo foi descrito que na ECP há uma base genética ligada aos genes DLA (*dog leukocyte antigen*) da classe II (MHC), os quais estão relacionados ao reconhecimento de antígenos pelo sistema imune, justificando com isso a presença de anticorpos anti-AST e GFAP no SNC de cães afetados, similar ao que ocorre na esclerose múltipla de humanos (GREER et al., 2009).

A reação autoimune aos astrócitos poderia explicar as lesões nas substâncias branca e cinzenta na MNC, como a observada no presente caso, em que astrócitos reativos foram fortemente marcados na imuno-histoquímica para GFAP em áreas com malácia. Tem sido observado em cães com MNC a presença de auto anticorpos contra GFAP, que é um marcador específico nesse tipo de inflamação (MIYAKE et al., 2013). Nos casos aqui relatados, houve forte marcação positiva para GFAP, demonstrando a presença de anticorpos anti AST na doença. Outros estudos têm encontrado linfócitos T positivos para CD3 em contato com astrócitos e em seus processos em cães de raças pequenas, como Pug (PARK et al., 2012). Justificando, com isso, lesões inflamatórias e necróticas mais acentuadas do que as observadas em outras doenças do sistema nervoso central de caninos e humanos (GREER et al., 2009; PARK et al., 2012).

O diagnóstico definitivo de MNC é feito somente pelo exame histopatológico. É importante realizar o diagnóstico diferencial de outras doenças do SNC de cães de pequenas raças, incluindo outras encefalopatias caninas que cursam com sinais clínicos nervosos semelhantes, tais como, cinomose e toxoplasmose. No entanto, do ponto de vista anatomopatológico, principalmente em relação à lesão histológica, essas enfermidades são facilmente distinguíveis de ECP, pois na cinomose, a principal lesão histológica observada é a

desmielinização na substância branca do tronco encefálico e cerebelo, sendo a necrose de ocorrência rara nessa doença, e quando ocorre é observada em estruturas do rinencéfalo. Na ECP há necrose em qualquer parte do córtex cerebral, com acentuada destruição tecidual, formando cavitações no neurópilo e intensa reação inflamatória. Além disso, a cinomose apresenta um curso clínico mais curto quando comparado com o curso da ECP, que é progressivo e crônico (CORDY; HOLLIDAY, 1989).

Em relação à toxoplasmose, as lesões podem ser focais ou multifocais e observam-se os protozoários (ZACHARY, 2012). As lesões histológicas relatadas neste trabalho permitiram, também, diferenciar ECP de meningoencefalomielite granulomatosa. Nessa enfermidade, as lesões ocorrem preferencialmente na substância branca do cérebro, cerebelo, tronco encefálico e medula espinhal com necrose neuronal e reação granulomatosa angiocêntrica (SUZUKI et al., 2003). Chama a atenção que no Brasil, ECP tem sido relatada no estado de São Paulo (DINIZ et al., 2006; ROMÃO et al., 2010), mas não em outros Estados, mesmo com o aumento da popularidade da raça nos últimos anos, o que sugere que a mesma possa estar sendo sub diagnosticada.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a ECP está presente no Sul do Rio Grande do Sul e seu provável componente genético demonstra a necessidade da identificação de casos para que os profissionais da área evitem o cruzamento de cães com histórico familiar de ocorrência da mesma.

PUG DOG ENCEPHALITIS IN SOUTHERN BRAZIL

ABSTRACT

The occurrence of necrotizing meningoencephalitis in two Pug dogs is described in Southern Brazil. The main clinical signs were convulsions, circling and ataxia. The dogs were euthanized due to the poor prognosis. At necropsy the cerebral hemispheres showed flattening of the cerebral convolutions, multifocal areas of necrosis and pseudocysts in the piriform lobe. Histologically, there were non-suppurative meningoencephalitis with necrosis in the frontal, parietal, temporal and piriform lobes; satellitosis and neuronophagia. In the gray and white matter of the brain areas with cavitations were observed. The lesions

observed in the central nervous system, were similar to those found in Maltese dogs encephalitis and other cases of Pug dog encephalitis. The astrocytic reaction to glial fibrillary acidic protein (GFAP) may indicate an immune-mediated involvement in the pathogenesis of the Pug dog encephalitis.

Keywords: Canine. Cerebrum. Meningoencephalitis. Histopathology. Pug.

ENCEFALITIS DEL PERRO PUG EN EL SUR DE BRASIL

RESUMEN

Se describe la ocurrencia de meningoencefalitis necrosante en dos perros de la raza Pug en Rio Grande do Sul. Los principales signos clínicos incluían convulsiones, caminar en círculos y ataxia. Los perros fueron eutanasiados debido al pronóstico desfavorable. En la necropsia, los hemisferios cerebrales presentaban aplanamiento de las circunvoluciones cerebrales, áreas multifocales de necrosis y pseudocistos en el lobo piriforme. Microscópicamente había meningoencefalitis no supurativa con necrosis en la corteza frontal, parietal, temporal y lobo piriforme. Había, también, satelitosis y neuroniofagia. En la sustancia blanca y gris del cerebro había áreas con cavitación. Las lesiones observadas en el sistema nervioso central fueron similares a las encontradas en las encefalitis de los perros Malteses y en otros casos de encefalitis del perro Pug (ECP). La reacción astrocitaria a la proteína fibrilar glial ácida (GFAP) puede indicar una implicación inmunomediada en la patogénesis de esta enfermedad.

Palabras clave: Perro. Cerebro. Histopatología. Meningoencefalitis. Pug.

REFERÊNCIAS

CORDY, D. R.; HOLLIDAY, T. A. A necrotizing meningoencephalitis of Pug dogs. **Veterinary Pathology**, v. 26, p. 191-194, 1989.

DE LAHUNTA, A. Chronic encephalitis of Pugs dogs. In: DE LAHUNTA, A.; GLASS, E.; KENT, M. **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1983. P. 384-385.

DE LAHUNTA, A.; GLASS, E. Development of nervous system: malformation. In: DE LAHUNTA, A.; GLASS, E.; KENT, M. **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**. 3. ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2009. Cap. 14, p. 389-432.

DINIZ, S. A.; ANDRADE-NETO, J. P.; HOSOMI, F. Y. M.; et al. Encefalite do cão Pug: Primeiro diagnóstico no Brasil. **Clínica Veterinária**, v. 64, p. 76-78, 2006.

GREER, K. A.; SCHATZBERG, S. J.; PORTER, B. F.; et al. Heritability and transmission analysis of necrotizing meningoencephalitis in the Pug. **Research in Veterinary Science**, v. 86, n. 3, p. 438-442, 2009.

KITAGAWA, M.; KANAYAMA, K.; SATO, T.; SAKAI, T. A Canine of Necrotizing Meningoencephalitis for Long-Term Observation: Clinical and MRI Findings. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 69, n. 12, p. 1303-1306, 2007.

KOBAYASHI, Y.; OCHIAI, K.; UMEMURA, T.; et al. Necrotizing meningoencephalitis in pug dogs in Japan. **Journal of Comparative Pathology**, v. 110, n. 2, p. 129-136, 1994.

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**, v. 75, n. 11, p. 1543-1545, 2013.

OLDSTONE, M. B. A. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. **The FASEB Journal**, v. 12, p. 1255-1265, 1998.

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

ROMÃO, F. G.; ANTUNES, M. I. P. P.; HECKLER, M. C. T.; et al. Encefalite do cão Pug: Relato de Caso. **Veterinária e Zootecnia**, v. 17, n. 1, p. 37-42, 2010.

SHIBUYA, M.; MATSUKI, N.; FUJIWARA, K.; et al. Auto antibodies against glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluids from Pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 69, n. 3, p. 241-245, 2007.

SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F.; DE LAHUNTA, A. **Veterinary Neuropathology**. Baltimore: Mosby, 1995. 527p.

SUZUKI, M.; UCHIDA, K.; MOROZUMI, 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.

VANDEVELDE, M. Neurologic diseases of suspected infectious origin. In: GREENE, C. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. Philadelphia: Saunders, 1990. P. 862-870.

VIOLIN, K. B.; QUEIROZ, N. G. T.; HOSOMI, F. Y. M.; et al. Meningoencefalite necrotizante de cão Maltês. **Ciência Rural**, v. 38, n. 3, p. 836-838, 2008.

ZACHARY, J. F. Nervous system. In: ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D. (Eds), **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. 5. ed. Saint Louis: Elsevier/Mosby, 2012. P. 846-847.

Autor para correspondência:
Rosimeri Zamboni.
Rua Manoel Lucas de Oliveira, n. 980, apto. 501/bloco 6, Fragata, Pelotas/RS, CEP 96030-370.
rosi_zamboni@yahoo.com.br