

ACTUALIZACION EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS MENINGOENCEFALITIS ASÉPTICAS DEL PERRO

E. GUTIÉRREZ, B. BLANCO, M. NOVALES, R. LUCENA, E. HERNÁNDEZ, P.J. GINEL

RESUMEN

Las meningoencefalitis (ME) asépticas son un grupo de enfermedades de carácter inmunomediado que afectan al sistema nervioso central del perro. El diagnóstico presuntivo *ante-mortem* puede establecerse de forma fiable gracias al empleo de técnicas de diagnóstico por imagen avanzadas, en combinación con el estudio de las propiedades del líquido cefalorraquídeo (LCR). Combinando el análisis del LCR y la tomografía computerizada, se obtiene una sensibilidad del 93,75% en la detección de los cambios inflamatorios asociados a las ME asépticas. De acuerdo con nuestros datos, ninguna de nuestras razas autóctonas andaluzas tiene predisposición a padecer ME asépticas, ya que no hemos registrado ningún caso en estas razas en los últimos 5 años. El pronóstico es grave, menos grave cuando los signos clínicos son focales y afectan al telencéfalo y en los casos con una respuesta inicial favorable al tratamiento inmunosupresor. La aparición de focos hipodensos en el parénquima cerebral en la TC y la intensidad de captación del medio de contraste también son factores pronósticos negativos en perros con ME no infecciosas. El ácido micofenólico es un inmunosupresor de uso reciente en animales que parece eficaz en los casos de ME necrotizantes.

* Departamento de Medicina y Cirugía Animal; Facultad de Veterinaria; Universidad de Córdoba. Campus de Rabanales; 14014 Córdoba.

Correspondencia: Dr. Pedro José Ginel Pérez; Profesor Titular del Departamento de Cirugía y Medicina Animal, Facultad de Veterinaria; Universidad de Córdoba, Campus de Rabanales, 14014 Córdoba. Teléfono: 957218713; Fax 957211093, e-mail: pginel@uco.es

INTRODUCCIÓN

Las meningoencefalitis (ME) asépticas del perro, también llamadas no-infecciosas, son la causa más frecuente de ME en esta especie. Son procesos inflamatorios idiopáticos del sistema nervioso central especialmente frecuentes en razas de pequeño tamaño tan populares como el yorkshire terrier, bulldog francés, caniche, y en general todos los terriers. Este grupo de enfermedades fue descrito por primera vez como "*reticulos*" en 1962 (1), debido al incremento anormal de células del sistema reticuloendotelial, concretamente histiocitos, presentes en los focos lesionales. Más tarde ganó popularidad el término de meningoencefalitis granulomatosas (MEG) propuesto por Braund et al. (1978) (2). Esta denominación es puramente descriptiva de la histopatología del proceso inflamatorio caracterizado por el predominio de células mononucleares, pero con variaciones apreciables asociadas muchas veces con razas concretas. Así, se reconocieron más tarde formas de MEG asociadas a necrosis del tejido nervioso como la ME necrotizante de la raza Pug o Carlino y la leucoencefalitis necrotizante más frecuente en el Yorkshire terrier. A su vez, dentro de las MEG se reconocieron formas localizadas, difusas y oculares. Todos estos procesos tienen síntomas clínicos similares, son de origen no infeccioso y su diagnóstico específico requiere de estudios histopatológicos habitualmente disponibles solo tras la necropsia. Por estos motivos se recomienda emplear el término de ME no infecciosa o aséptica mientras no sea posible un estudio histopatológico (3,4).

ETIOPATOGENIA

En las ME asépticas las lesiones se localizan de forma predominante en la sustancia blanca, tanto en cerebro como en médula espinal, extendiéndose frecuentemente hacia las leptomeninges, con aparición de manguitos perivasculares compuestos por linfocitos, macrófagos en número variable y células plasmáticas, además de granulomas en parénquima e infiltrados a nivel de leptomeninges. Las lesiones se han caracterizado mediante estudios inmunohistoquímicos como poblaciones compuestas por linfocitos T CD3⁺ y en menor medida poblaciones heterogéneas de macrófagos activados que expresan complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, lo cual sugiere una hipersensibilidad mediada por linfocitos T o una reacción autoinmune (5).

Se han realizado estudios con PCR para la detección de agentes infecciosos, obteniéndose resultados negativos para agentes primarios conocidos: virus, protozoos y bacterias (6). Con todo, no puede descartarse una posible etiología vírica pues, aunque la sensibilidad de los métodos de análisis es elevada, no se evalúan todos los agentes

víricos potenciales. Se sabe que la lista de agentes neurotrópicos es amplia y no está cubierta en su totalidad por los métodos laboratoriales existentes, aun siendo bastante fiables (7). Mediante el empleo de test IFA y electroforesis, se ha detectado un autoantígeno común en el LCR de perros con ME asépticas necrotizantes: el GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*) (8). Además, la mejoría clínica tras la administración de terapias inmunosupresivas con glucocorticoides, ciclosporina o citosina arabinósido también es compatible con un mecanismo patogénico inmunomediado (9), por lo que este tipo de ME canina constituye más probablemente una enfermedad autoinmune.

SÍNTOMAS

Las ME asepticas son enfermedades agudas y progresivas que representan entre el 5 y el 25% de los procesos que afectan al sistema nervioso central en el perro (10). Es mucho más frecuente en animales de razas pequeñas, especialmente “toys” o “terriers” (11): Yorkshire terrier, West highland white terrier, Jack russel terrier, Chihuahua, Bulldog frances, Shih-tzu, Pinscher miniatura, Maltés y Caniche miniatura. También se ha descrito en razas grandes como Dogo de Burdeos, Collie (12), Dobermann (13) o Labrador (9). La enfermedad se observa en un rango amplio de edades, desde jóvenes menores de un año a perros geriátricos de incluso 12 años, siendo la edad media de presentación de unos 5 años (14).

En Andalucía, las características de presentación de las ME no infecciosas son similares a las descritas en otros países en cuanto a las razas más afectadas, edad de presentación y distribución por sexos. De acuerdo con nuestros datos en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Córdoba, ninguna de nuestras razas autóctonas parece tener predisposición a padecer ME no infecciosa, ya que no tenemos ningún caso registrado en los últimos 5 años.

La sintomatología puede variar en función del tipo de ME que padezca el animal. En todas ellas suele ser de aparición aguda-subaguda y de carácter progresivo, empeorando los síntomas en el transcurso de pocos días o semanas. En las MEG, los síntomas varían en función de la localización y extensión de las lesiones, diferenciándose en base a esto tres formas de MEG: focal, multifocal y ocular.

Forma multifocal

En perros afectados con esta forma de MEG están dañadas más de una estructura funcional del sistema nervioso central y los signos clínicos son difusos. Pueden

indicar diversas localizaciones como nervio óptico, cerebro, cerebelo, tronco del encéfalo, médula espinal o meninges (15). Ocasionalmente puede aparecer fiebre e hiperestesia (10,12).

Forma focal

Existe una lesión única, que por efecto masa, provoca la aparición de los síntomas. Al igual que en la forma anterior, la hiperestesia puede venir asociada a esta segunda forma de presentación. Los signos clínicos variarán en función de su localización. La región del prosencéfalo se afecta con mayor frecuencia y podremos observar convulsiones, cambios de comportamiento, *status* mental alterado, ataxia, torneo, marcha compulsiva o déficit de visión con reflejos pupilares normales. Otras localizaciones posibles son el mesencéfalo y tronco de encéfalo, con síntomas muy variados: depresión, hemiparesia a tetraplejia, déficits de pares craneales y ataxia o incoordinación de origen vestibular, cerebelar o propioceptivo (12).

Forma ocular

La forma ocular es la que se presenta con menor frecuencia. Se caracteriza por una pérdida repentina de visión, unilateral o bilateral, con midriasis y ausencia de reflejo fotomotor, todo ello como consecuencia de una neuritis del nervio óptico (12).

En la meningoencefalitis necrotizante (MEN) y leucoencefalitis necrotizante (LEN), el patrón clínico y lesional es más grave, con la aparición de microcavitaciones, necrosis y esclerosis intensas (16). El curso de la MEN suele ser siempre agudo, muriendo por lo general el animal al poco tiempo, mientras que en la LEN y en la MEG podemos encontrar periodos de supervivencia más amplios (17).

Diagnóstico

Como para cualquier tipo de patología neurológica, el diagnóstico debe realizarse siguiendo un protocolo ordenado y metódico. La anamnesis puede orientarnos hacia una posible ME aséptica en función de la edad, la raza y la aparición aguda de una sintomatología nerviosa localizada en el SNC (convulsiones, síndrome vestibular, torneo, ceguera, ataxia, etc.), que aumenta en frecuencia e intensidad en un periodo breve de tiempo (11). Para descartar patologías de origen metabólico o sistémico, es imprescindible realizar un perfil general completo, que contemple hemograma, bio-

química y urianálisis, así como radiografías de cráneo, columna y tórax para descartar neoplasias primarias con posibles metástasis en SNC. Un estudio ecográfico debe realizarse igualmente, para descartar masas de localización abdominal. En las ME asépticas los resultados obtenidos para los exámenes complementarios anteriormente citados suelen ser normales o inespecíficos, en caso de presentar alteraciones (18). Según la experiencia de los autores, los signos multifocales, el curso progresivo y la exclusión de las ME infecciosas, permiten hacer un diagnóstico presuntivo fiable de ME no infecciosa en el perro.

El diagnóstico definitivo de MEG (antemortem) puede establecerse mediante el estudio de la composición del LCR de animales afectados, conjuntamente con un estudio de las estructuras intracraneales con la ayuda de técnicas como la tomografía computerizada (TC) y especialmente la resonancia magnética (RM) (19).

En casos de ME asépticas, el análisis del LCR generalmente revela una elevada concentración de proteínas y de células (20), pudiendo ambos parámetros oscilar entre un rango de valores bastante amplio, e incluso encontrarse dentro de los rangos fisiológicos en aquellos casos en los que las lesiones se localizan a nivel del parénquima y no comunican con las leptomeninges, el espacio subaracnoideo o la superficie ependimal (21). En consecuencia, no podemos descartar la enfermedad en caso de obtener un LCR sin alteraciones. Los valores fisiológicos de proteínas y células en el LCR son de hasta 25 mg/dl y 5 células/ μ l respectivamente. En los casos de MEG, las células suelen ser predominantemente mononucleares, incluyendo linfocitos (60-90%), monocitos (10-20%) y macrófagos. Los neutrófilos representan por lo general del 1 al 20% de la población, siendo ocasionalmente el tipo celular predominante, alcanzando porcentajes del 50-60% (12,15). Una pleocitosis mononuclear suele ser común en formas diseminadas de MEG, aunque existen estudios donde se ha llegado a presentar pleocitosis neutrofílica en el 17% de los perros, lo cual pone de manifiesto la variabilidad de hallazgos para esta patología.

Los signos de ME detectados mediante RM consisten en lesiones simples o múltiples hiperintensas en secuencias T2 y de leve a moderadamente hipointensas en secuencias T1 (Figura 1). Del mismo modo puede observarse captación de contraste evidente a nivel de meninges (22). En caso de afectación de los nervios o el quiasma óptico, la apreciación de los mismos suele ser más marcada de lo normal (11).

La TC no es tan sensible como la RM en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias a nivel de SNC, mostrando lesiones inespecíficas (23), tales como cambios a nivel de ventrículos laterales, desviación de la hoz del cerebro, edema, cambios focales en la densidad del parénquima, captación focal de contraste, fijación periventricular



Figura 1: Sección coronal de RM en T1 de un Yorkshire terrier con MEG. Se aprecian focos de inflamación dispersos y dilatación focal del ventrículo lateral derecho debido a pérdida de sustancia en la región frontoparietal derecha.

de contraste y trayectos con fijación de contraste (24) (Figura 2). El efecto masa de las formas focales de MEG se observa indirectamente por el desplazamiento de los tejidos cerebrales subyacentes a la lesión (25) (Figura 3). Las meninges y el nervio óptico tam-



Figura 2. Sección transversal de TC a nivel de las bullas timpánicas en un Pitbull terrier con MEG. Son evidentes áreas radiodensas en ambos hemisferios cerebrales que representan captación multifocal del medio de contraste.

bién pueden manifestar captación de contraste en imágenes de alta definición. Lesiones localizadas a nivel del prosencéfalo pueden mostrar, del mismo modo, captación de contraste (26), sin embargo, las alteraciones que se producen a nivel del tronco del encéfalo son más difíciles de visualizar, debido al artefacto producido por la porción petrosa del temporal. No obstante, según los resultados obtenidos en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Córdoba, el valor diagnóstico de la TC en perros con ME no infecciosa puede considerarse alto, pues en el 87,5 % de los casos se aprecian signos radiológicos compatibles con un proceso inflamatorio. Combinada con el análisis del LCR, ambas pruebas alcanzan una sensibilidad del 93,75% en la detección de los cambios inflamatorios asociados a este tipo de patologías inflamatorias.

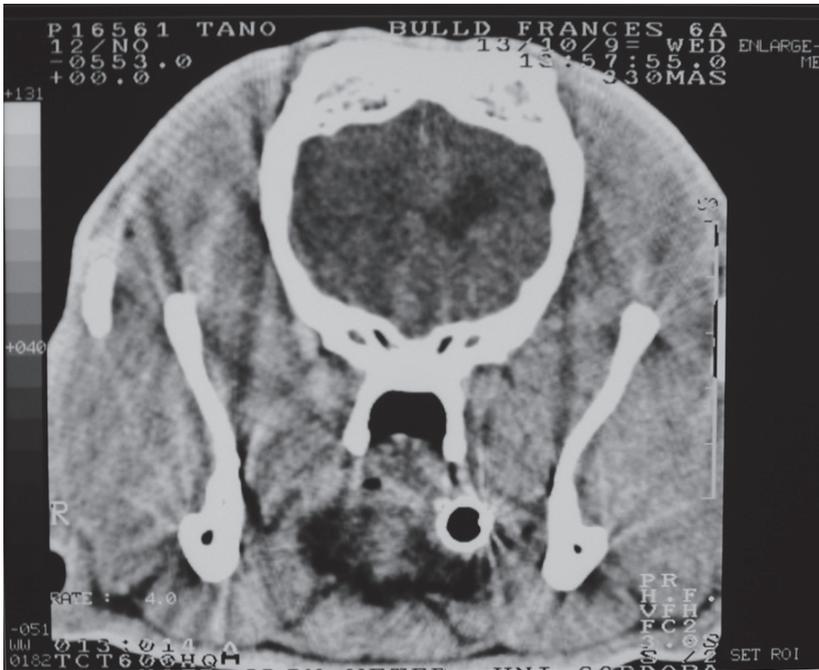


Figura 3: Sección transversal de TC en un Yorkshire terrier con LEN. Se aprecia asimetría ventricular (el ventrículo lateral derecho no es visible), focos hipodensos en hemisferio cerebral derecho compatibles con áreas de edema y necrosis así como efecto de masa (desviación de la hoz del cerebro).

TRATAMIENTO

El tratamiento de las ME asépticas tiene como objetivo suprimir la respuesta inmune del animal empleando una combinación de dosis inmunosupresores de glu-

cocorticoides junto con otros fármacos inmunomoduladores. La respuesta es variable y es frecuente el desarrollo de efectos secundarios (11).

Los *glucocorticoides* administrados a dosis inmunosupresoras, son el tratamiento de primera elección. Se usa particularmente la prednisona, a razón de 2 mg/kg/día vía oral para reducirla progresivamente en el transcurso de algunos meses hasta la mínima dosis efectiva para el control de la sintomatología clínica (27). La respuesta suele ser variable y los signos clínicos con frecuencia recurren rápidamente al reducir la dosis. El pronóstico en animales tratados exclusivamente con corticoides es malo a medio plazo por los efectos secundarios graves asociados a la administración de dosis inmunosupresoras. Suele emplearse prednisona/prednisolona a una dosis inicial de 1,5-2 mg/kg/12h. La respuesta al tratamiento es menos efectiva en animales afectados con la forma multifocal de MEG (15). La tendencia actual es combinar los glucocorticoides con otros fármacos inmunomoduladores no esteroideos. De esta forma nos beneficiamos de la acción rápida del glucocorticoide para, una vez controlados los síntomas, reducir su dosis hasta interrumpirlos completamente y continuar el tratamiento exclusivamente con fármacos no esteroideos.

La *citostina arabinósido* o citarabina es un principio activo antineoplásico con efecto inmunosupresor. Ha demostrado ser efectiva administrada de forma exclusiva, o conjuntamente con prednisona, en ciertos casos de MEG (4,28,29). La citarabina actúa sobre las células en división, insertándose en el ADN molecular, causando la finalización prematura de la cadena. Debido a su capacidad para atravesar la BHE y a su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, se ha propuesto como posibilidad terapéutica útil para el tratamiento de la MEG, administrada vía subcutánea a razón de 50 mg/m² dos veces al día durante dos días consecutivos. Esta posología se repite cada 3 semanas y se combina con prednisona (1 mg/kg/12h) al inicio del tratamiento; reduciéndose la dosis tras el segundo ciclo de administración de citarabina. Cada diez días o dos semanas debe realizarse un perfil general completo, además de periódicamente durante el curso del tratamiento (una vez cada 2 o 3 meses). Los efectos secundarios que se presentan con mayor frecuencia incluyen mielosupresión, vómitos, diarrea y alopecia (29). Scott-Moncrieff et al., (1991) (30), publicaron un estudio experimental sobre la farmacodinamia de la citarabina, en el que no aparecieron efectos adversos tras tres semanas de administración a dosis de 600 mg/m² vía intravenosa. En otro estudio más reciente (29), se trataron con citarabina 10 perros con MEG, 8 de ellos recibieron además prednisona a dosis de 1,7 mg/kg/12h, y a los 2 restantes se les administraron de forma conjunta otros agentes inmunosupresores tales como procarbazona y leflunomida; alcanzándose un tiempo medio de supervivencia de 531

días (rango de 46 a 1025 días); además, 5 de los 10 perros permanecían aún con vida al finalizar dicho estudio.

Finalmente, Menaut et al., (2008) (4) publican un estudio sobre la seguridad y eficacia de la combinación de citarabina y prednisolona en el tratamiento de la meningoencefalomielitis de origen idiopático en 11 perros. El protocolo empleado consistió en la administración de citarabina subcutánea a razón de 50 mg/m² en intervalos de 12 horas durante 2 días, con repetición cada 3 semanas y prednisolona a dosis inicial de 2 mg/kg/12h, para reducirla progresivamente hasta una dosis mínima eficaz o hasta retirarla por completo. El tiempo de supervivencia es superior al observado en estudios anteriores, siendo la probabilidad acumulada de supervivencia a los 2 años de aproximadamente un 59% de los casos. El porcentaje de recidivas en este estudio fue de un 63,3%, estando asociado, en la mayoría de los casos, a la reducción de la dosis de corticoide.

La *procarbazina* es un fármaco antineoplásico con acción en múltiples niveles, inhibiendo la producción de precursores tanto de ADN como de ARN, y por consiguiente, la síntesis de proteínas. Del mismo modo, puede dañar directamente el ADN mediante reacciones de alquilación (28). Se ha empleado de forma exclusiva o en terapia conjunta con prednisona (31), donde se estudió su eficacia en 20 perros sospechosos de padecer MEG, comparándose los resultados con un grupo control de 11 perros (con MEG diagnosticada mediante estudio histopatológico post-mortem). La prednisona fue reducida o interrumpida en 17 perros, y el tiempo medio de supervivencia fue de 15 meses. La procarbazina se administró vía oral a dosis de 25-50 mg/m²/día, observándose como principal efecto secundario (usualmente asociado a dosis altas) una mielosupresión importante en el 30% de los casos en este estudio. El seguimiento propuesto para cada paciente contempla la realización semanal de un perfil general completo durante el primer mes, pasando a un control semanal posteriormente. Otros efectos secundarios observados son principalmente de naturaleza digestiva: gastroenteritis hemorrágica, náuseas, vómitos y disfunción hepática (28).

El empleo de *ciclosporina* en el tratamiento de la MEG se ha recomendado tras la publicación de series clínicas donde ha mostrado su eficacia. La ciclosporina se caracteriza por poseer un potente efecto inmunosupresor, inhibiendo la respuesta inmune mediada por linfocitos T, con el consecuente cese en la producción de interleucina 2 y otras citocinas. La permeabilidad de la BHE a la ciclosporina suele ser baja; sin embargo, este hecho no representa ningún inconveniente debido a la naturaleza inflamatoria de la enfermedad, que altera el funcionamiento fisiológico de la misma, alcanzándose la concentración terapéutica en las áreas afectadas del SNC (32). En

un estudio retrospectivo (11), 10 perros con sospecha de MEG fueron tratados con ciclosporina de forma exclusiva o en combinación con corticoides. La respuesta al tratamiento fue favorable, observándose una mejoría manifiesta del proceso inflamatorio en todos los pacientes. Los efectos adversos derivados del empleo de ciclosporina a dosis terapéuticas incluyen caída excesiva de pelo, hiperplasia gingival e hipertrichosis. En casos de sobredosificación pueden aparecer otros síntomas como anorexia, vómitos y diarrea. El tiempo medio de supervivencia en días fue de 930, dentro de un rango comprendido entre 60 y más de 1290 días, permaneciendo 5 de los pacientes aún con vida en el momento de finalización del estudio. En base a los resultados anteriores, se recomienda el empleo de ciclosporina a razón de 6 mg/kg cada 12 horas (11).

La *leflunomida* es un importante inmunomodulador que se ha empleado para el tratamiento de lesiones cerebrales degenerativas e inflamatorias de causa desconocida en perros, mostrando un aumento significativo en el tiempo de supervivencia (superior a 12 meses desde el inicio del tratamiento) respecto a la terapia inicialmente planteada con corticoides. Actúa inhibiendo la proliferación de células T y B, suprimiendo la producción de inmunoglobulinas e interfiriendo en la adhesión celular (33). Braund (1985) (12), publica un estudio sobre la eficacia del tratamiento con leflunomida en meningoencefalomielitis aséptica multifocal no supurativa en 5 perros; donde se aprecia una mejoría notable de los déficit neurológicos tras varios meses de tratamiento y una resolución parcial o incluso total de las lesiones corticales apreciadas en las imágenes de RM. Los efectos adversos más frecuentes derivados de la administración de este principio activo suelen incluir disminución del apetito, letargia, anemia, hematoquecia o hematemesis, siendo frecuentes los dos últimos en los casos de terapias combinadas con otros agentes inmunomoduladores, principalmente corticoides. El principal inconveniente de este fármaco es su elevado precio que limita su utilización en pequeños animales.

Del mismo modo, se han realizado ensayos clínicos con distintos inmunomoduladores, de los cuales destacaremos el micofenolato. Aunque hasta la fecha no se ha publicado ningún artículo sobre su utilidad en el tratamiento de las ME no infecciosas, otros autores (35) y nosotros mismos en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Córdoba, hemos comprobado su eficacia en un número reducido de casos clínicos. El ácido micofenólico parece especialmente útil en el tratamiento de la LEN del Yorkshire terrier, siendo posible interrumpir completamente la administración de glucocorticoides sin la aparición de recidivas. El ácido micofenólico en forma de sales como el micofenolato de mofetilo es un inmunomodulador, usado en primera instancia en humana, en 1970, para el tratamiento de la psoriasis. En la actualidad se han publicado estudios (34), demostrando su eficacia en enfermedades inflamatorias

que no responden a las terapias convencionales y es el fármaco de elección para el tratamiento de la *miastenia gravis* inmunomediada en el perro. Dewey et al., (2000) (35), fueron los primeros en publicar su eficacia en un caso de *miastenia gravis* canina. Se obtuvieron resultados satisfactorios tras la administración de micofenolato mofetilo, llegando a remitir los signos clínicos a los ocho meses del inicio de los síntomas. El micofenolato actúa inhibiendo la formación de nucleótidos, afectando consecuentemente a la síntesis tanto de ADN como de ARN. Los linfocitos T y B dependen de esta síntesis para desarrollar sus funciones, de ahí el interés de su empleo en el tratamiento de la MEG, asumiendo un origen inmunomediado o autoinmune. Los efectos secundarios derivados de su empleo son principalmente de tipo gastrointestinal (nauseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal), del mismo modo, pueden aparecer alteraciones hematológicas y genitourinarias de forma menos frecuente. Para minimizar la aparición de los mismos, se aconseja su administración con las comidas. En el perro, es predecible la aparición de diarreas hemorrágicas si no se reduce a la mitad la dosis inicial de 20 mg/kg/12h después del primer mes de tratamiento (36).

PRONÓSTICO

Por lo general suele ser grave, conllevando en muchos casos la muerte del animal o su sacrificio a petición de los propietarios. Los factores asociados con un mejor pronóstico fueron presencia de signos clínicos focales, especialmente cuando la zona afectada era el telencéfalo (15), y una respuesta inicial favorable al tratamiento inmunosupresor (29). En nuestra experiencia, Determinadas lesiones visibles mediante TC (focos hipodensos en el parénquima cerebral) así como el grado de intensidad de las mismas (captación del medio de contraste) pueden considerarse factores determinantes en el pronóstico de las ME no infecciosas. El resto de signos radiológicos detectables por TC no parecen tener valor pronóstico.

REFERENCIAS

1. Koestner, A., Zeman, W. Primary reticulosis of the central nervous system in dogs. Am. J. Vet. Res. (1962) 23:381.
2. Braund, K.G., Vandavelde, M., Walker, T. Granulomatous meningoencephalitis in six dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. (1978) 172:1195-1200.
3. Higginbotham, M.J., Kent, M., Glass, E.N. Non-infectious Inflammatory Central Nervous System Diseases in Dogs. Comp. Cont. Educ. (2007) 29:488-497.
4. Menaut, P., Landart, J., Behr, S., Lanore, D., Trumel, C: Treatment of 11 dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin with a combination of prednisolone and cytosine arabinoside. Vet. Rec. (2008) 162:241-245.

5. Jubb, K.V., Huxtable, C.R. Inflammation in the central nervous system. In: Pathology of Domestic Animals. (1993). Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C., Palmer, N. eds, 4th ed. Academic Press: San Diego, CA. 426-431.
6. Daly, P., Drudy, D., Chalmers, W.S., Baxendale, W., Fanning, S., Callanan, J.J. Greyhound meningoencephalitis: PCR-based detection methods highlight an absence of the most likely primary inducing agents. *Vet. Microbiol.* (2006) 118:189-200.
7. Kennedy, P.G. Viral encephalitis. *J. Neurol.* 2005; 252: 268-272.
8. Shibuya, M., Matsuki, N., Fujiwara, K. Autoantibodies against Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in Cerebrospinal Fluids from Pug Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis. *J. Vet. Med. Sci.* (2007) 69:241-245.
9. Fliegner, R.A., Holloway, S.A., Slocombe, R.F. Granulomatous meningoencephalomyelitis with peripheral nervous system involvement in a dog. *Aust. Vet. J.* (2006) 84:358-361.
10. Cuddon, P.A., Smith-Maxie, L. Reticulosis of the central nervous system in the dog. *Comp. Cont. Educ.* (1984) 6:23-32.
11. Adamo, P.F., Adams, W.M., Steinberg, H. Granulomatous Meningoencephalomyelitis in dogs. *Comp. Cont. Educ.* (2007) 29:678-690.
12. Braund, K.G. Granulomatous meningoencephalomyelitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* (1985) 186:138-141.
13. Mackay, B.M., Curtis, N. Adipsia and hypernatraemia in a dog with focal hypothalamic granulomatous meningoencephalitis. *Aust. Vet. J.* (1999) 77:14-17.
14. Summers, B.A., Cummings, J.F., DeLahunta, A. Granulomatous meningoencephalomyelitis, in *Veterinary Neuropathology*. (1995) St Louis: Mosby p. 110-114.
15. Muñana, K.R., Luttgren, P.J. Prognosis factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* (1998) 212:1902-1906.
16. Lotti, D., Capucchio, M.T., Gaidolfi, E., Merlo, M. Necrotizing encephalitis in a Yorkshire terrier: clinical, imaging and pathologic findings. *Vet. Radiol. Ultrasound* (1999) 40:622-626.
17. Suzuki, M., Uchida, K., Morozumi, M. A comparative pathological study on necrotizing meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalomyelitis. *J. Vet. Med. Sci.* (2003) 65:1233-1239.
18. Bailey, C.S., Higgins, R.J. Characteristics of cerebrospinal fluid associated with canine granulomatous meningoencephalomyelitis: A retrospective study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* (1986) 18: 418-421.
19. Bohn, A.A., Wills, T.B., West, C.L., Tucker, R.L., Bagley, R.S. Cerebrospinal fluid analysis and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neurologic disease in dogs: a retrospective study. *Vet. Clin. Pathol.* (2006) 35: 315-320.
20. Sorjonen, D.C. Clinical and histopathological features of granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* (1990) 26:141-147.
21. Cook, J.R., DeNicola, D.B. Cerebrospinal fluid. *Vet. Clin. North Am.* (1988) 18:475-499.
22. Mellena, L., Samii, V., Vernau, K. Meningeal enhancement of magnetic resonance imaging in 15 dogs and 3 cats. *Vet. Radiol. Ultrasound* (2002) 43:10-15.
23. Wolf, M., Pedroia, V., Higgins, R.J., Koblik, P.D., Turrel, J.M., Owens, J.M. Intracranial ring enhancing lesions in dogs: a correlative CT scanning and neuropathologic study. *Vet. Radiol. Ultrasound* (1995) 36:16-20.
24. Plummer, S.B., Wheeler, S.J., Thrall, D.E., Kornegay, J.N. Computed tomography of primary inflammatory brain disorders in dogs and cats. *Vet. Radiol. Ultrasound* (1992) 33: 307-312.
25. Speciale, J., Van Winkle, T.J., Steinberg, S.A. Computed tomography in the diagnosis of focal granulomatous meningoencephalitis: Retrospective evaluation of three cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* (1992) 28:327-332.

26. Dzyban, L., Tidwell, A. Imaging diagnosis-granulomatous meningoencephalitis in a dog. *Vet. Radiol. Ultrasound* (1996) 37:428-430.
27. Platt, S. Recommendations for corticosteroid use in neurological diseases. (2002) *Proc 20th ACVIM Forum* p. 370-372.
28. Cuddon, P., Coates, J., Murray, M. New treatment for granulomatous meningoencephalitis. (2002) *Proc 20th ACVIM Forum* p. 319-321.
29. Zarfoss, M., Schatzberg, S., Venator, K. Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. *J. Small Anim. Pract.* (2006) 47: 588-595.
30. Scott-Moncrief, J.C., Chan, T.C., Samuels, M.L. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of cytosine arabinoside in dogs. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* (1991) 29:13-18.
31. Coates, J., Barone, G., Dewey, C. Procarbazine for treatment of suspected granulomatous meningoencephalomyelitis: 20 cases (1998-2004). (2005) *Proc 23rd AC VIM Forum* p. 912.
32. Adamo, P.F., O'Brien, R. Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* (2004) 225:1211-1226.
33. Sturges, B., LeCouteur, R.A., Gregory, C. Leflunomide for treatment of inflammatory or malacic lesions in three dogs: A preliminary clinical study. (1998) *Proc 16th ACVIM Forum* p. 40.
34. Palaniappan, S., Ford, A.C., Greer, D. Mycophenolate mofetil therapy for refractory inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* (2007) 13:1488-1492.
35. Dewey, C.W., Boothe, D.M., Rinn, K.I., Coates, J.R., Burkholder, W.J. Treatment of a Myasthenic Dog with Mycophenolate Mofetil. *J. Vet. Emergency and Critical Care* (2000) 10:177-187.
36. Zwerner, J., Fiorentino, D. Mycophenolate mofetil. *Dermatologic Therapy* (2007) 20:229-238.

