

Meningoencefalite di origine sconosciuta nel cane: eziologia, patogenesi e presentazione clinica



Le “meningoencefaliti o meningoencefalomieliti ad eziologia sconosciuta” (*Meningoencephalitis of Unknown Origin: MUO*) costituiscono un gruppo di patologie infiammatorie del Sistema Nervoso Centrale (SNC) del cane accomunate da un’origine non infettiva e da un probabile meccanismo patogenetico immunomediato. Queste forme infiammatorie sembrano essere causate da una risposta aberrante del sistema immunitario rivolta contro le componenti del SNC.

Le MUO comprendono diverse malattie distinte sulla base delle caratteristiche istopatologiche in: Meningoencefalomielite Granulomatosa (*Granulomatous MeningoEncephalomyelitis: GME*), Meningoencefalite Necrotizzante (*Necrotizing MeningoEncephalitis: NME*), Leucoencefalite Necrotizzante (*Necrotizing LeukoEncephalitis: NLE*).

Queste forme infiammatorie non-infettive colpiscono soggetti di età giovane/adulta. Certe razze sembrano particolarmente predisposte. L’esordio dei sintomi è spesso acuto e il decorso progressivo. I deficit neurologici possono essere vari e dipendere dalla regione neuroanatomica che viene colpita.



Teresa Gagliardo
Med Vet, PhD, Dipl. ECVN

INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie del Sistema Nervoso Centrale (SNC) costituiscono un gruppo di patologie di comune riscontro nella clinica neurologica dei piccoli animali. A seconda che siano interessate rispettivamente le meningi, il parenchima cerebrale o il midollo spinale vengono classificate in meningiti, encefaliti, mieliti. Spesso le forme infiammatorie presentano un’estensione multifocale, e vengono dunque indicate come meningoencefaliti o meningoencefalomieliti (ME).¹

L’eziologia delle infiammazioni del SNC prevede la di-

Le MUO costituiscono un gruppo di patologie infiammatorie non infettive del SNC del cane molto più comuni rispetto alle forme infettive.

stinzione in due principali categorie: infettive e non infettive.²

Queste ultime, molto più comuni rispetto alle forme infettive, includono diverse malattie, tra cui la Meningoencefalomielite Granulomatosa (*Granulomatous MeningoEncephalomyelitis: GME*), la Meningoencefalite Necrotizzante (*Necrotizing MeningoEncephalitis: NME*), la Leu-

Centro Diagnostico Veterinario PalermoVet, viale regione siciliana 4111 sud est, Palermo, Italia.

Corresponding author: teresagagliardo@hotmail.it

Ricevuto: 15/12/2021 - Accettato: 1/4/2022

coencefalite Necrotizzante (*Necrotizing LeukoEncephalitis*: NLE), la Meningite Arterite Steroideo-Responsiva (*Steroid responsive meningitis-arteritis*: SRMA) e la Meningoencefalite Eosinofila (*Eosinophilic meningoencephalitis*: EME)³.

La distinzione tra queste patologie avviene sulla base di determinate caratteristiche istopatologiche.

Intra vitam, la diagnosi di queste varianti infiammatorie è spesso difficoltosa, viene in genere emessa grazie ad un approccio multimodale che integra i dati del segnalamento, delle caratteristiche cliniche, dei risultati dell'esame del liquido cerebrospinale, della diagnostica per

immagini avanzata e i test per le malattie infettive.^{3,4,5,6,7} Dal momento che la conferma istopatologica di tali forme infiammatorie è spesso assente, per riferirsi a soggetti con una diagnosi presunta di meningoencefalite non infettiva è preferibile utilizzare il termine ombrello "Meningoencefalite ad eziologia sconosciuta" (MUO).³

La definizione di MUO fa riferimento a tre ben precise forme di meningoencefalite ad eziologia sconosciuta: GME, NME e NLE, non sono incluse l'SRMA e l'EME (Schema 1).⁴ Queste ultime, pur avendo anch'esse un'origine non infettiva, posseggono specifiche caratteristiche cliniche e diagnostiche per le quali, nella letteratura veterinaria, vengono considerate separatamente.^{3,4,5,6}

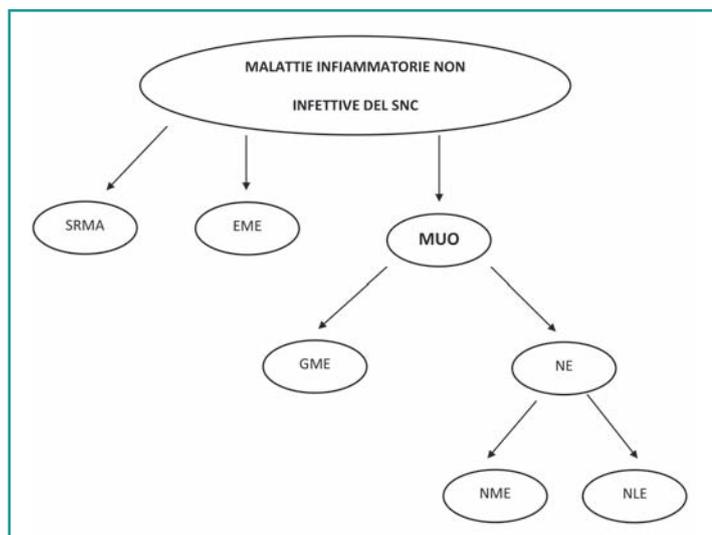
Di seguito saranno discussi gli aspetti eziopatogenetici e clinici comuni alle diverse MUO, definendo poi nello specifico gli aspetti peculiari delle diverse forme con classificazione istologica (Tabella 1).

EZIOPATOGENESI

Sebbene siano stati fatti numerosi sforzi per comprendere l'origine di queste forme infiammatorie, l'eziopatogenesi delle MUO rimane ancora poco chiara. Si ritiene che la maggior parte abbia un'origine autoimmune e sia quindi causata da una risposta aberrante del sistema immunitario rivolta contro le componenti del SNC.⁸

In condizioni normali, il sistema immunitario reagisce contro le molecole estranee all'organismo che potrebbero danneggiarlo, e riconosce invece come proprie (*self*) le strutture che lo costituiscono, che come tali vengono tollerate (*tolleranza immunitaria*). Quando il sistema immunitario fallisce e non riconosce come *self* le proprie componenti, può produrre anticorpi diretti contro parti dell'organismo stesso (autoanticorpi) provocando un'infiammazione che porta alla malattia autoimmune.^{9,10}

Il processo immunomediato in corso di MUO (nello spe-



Schema 1 - Classificazione schematica delle malattie infiammatorie non infettive del sistema nervoso centrale nel cane. SRMA, *Steroid responsive meningitis-arteritis*, Meningite Arterite Steroideo Responsiva, EME, *Eosinophilic Meningoencephalitis*, Meningoencefalite eosinofila, MUO, *Meningoencephalitis of Unknow Origin*, Meningoencefalite ad eziologia sconosciuta, GME, *Granulomatous MeningoEncephalomyelitis*, Meningoencefalomielite Granulomatosa, NE, *Necrotizing Encephalitis*, Encefalite Necrotizzante, NME, *Necrotizing MeningoEncephalitis*, Meningoencefalite Necrotizzante, NLE, *Necrotizing LeukoEncephalitis*, Leucoencefalite Necrotizzante.

Tabella 1 - Riassunto delle principali differenze cliniche e istopatologiche tra i vari sottotipi di MUO.

	Razze predisposte	Neurolocalizzazione	Caratteristiche istopatologiche
GME	Varie razze, incluse razze di grossa taglia	Prosencefalo, cervelletto, tronco encefalico e midollo spinale	Manicotti perivascolari caratterizzati da un infiltrato mononucleare prevalentemente della sostanza bianca dell'encefalo, del midollo spinale e delle meningi
NME	Razze di piccola taglia: Carlino, Papillon, Shih Tzu, Coton de Tulear, Brussel Griffon, Yorkshire terrier, Maltese; Chihuahua, Pechinese	Prosencefalo	Infiammazione e necrosi a carico della giunzione sostanza grigia/bianca associata ad estesa infiammazione leptomenigea
NLE	Più comune nello Yorkshire terrier e Bulldog francese	Prosencefalo e tronco encefalico	Infiammazione e necrosi prevalentemente a carico della sostanza bianca e minimo coinvolgimento meningeo

cifico ciò è stato descritto per la GME, ma il concetto può essere esteso a tutte le forme di MUO) è riconducibile ad una reazione di ipersensibilità ritardata.¹¹ Le reazioni di ipersensibilità ritardata dipendono dalla presenza in circolo di linfociti T autoreattivi. L'attivazione dei linfociti CD4+ porta al rilascio di citochine che innescano una serie di eventi pro-infiammatori nel SNC. Tali citochine attivando la microglia e richiamando altri leucociti nel sito infiammatorio, esacerbano il processo patologico.¹²

In generale, i fattori principali che contribuiscono allo sviluppo dell'autoimmunità sono la suscettibilità genetica e i fattori ambientali.

La predisposizione genetica sembrerebbe supportata dalla tendenza di determinate razze a sviluppare questo tipo di meningoencefaliti come nel caso della GME nei terrier, della NME nel Carlino e della NLE nello Yorkshire terrier.^{13,14,15,16,17,18}

Uno studio condotto nel 2009 ha confermato l'ereditabilità della NME nel carlino.¹⁹ Studi successivi hanno poi identificato loci di rischio genetico di NME associati al complesso dell'antigene leucocitario canino (DLA) di classe II sul cromosoma 12 in cani di razza Carlino.²⁰ Analogamente nei Maltesi, è stato dimostrato un fattore di rischio genetico legato al DLA nel cromosoma 15.²¹ Il ruolo che gli agenti infettivi potrebbero svolgere nell'indurre una risposta autoimmune attivando cellule autoreattive del SNC non è ancora stato dimostrato. Uno studio condotto nel 2012 ha valutato la presenza di mi-

coplasmi e agenti infettivi virali su campioni encefalici di cani con GME ed NME rilevando la positività al micoplasma in alcuni campioni. Tuttavia, data la scarsa significatività statistica, il loro ruolo resta dubbio.²²

Le MUO hanno un'origine autoimmune multifattoriale dipendente dalla predisposizione genetica e da fattori ambientali.

Numerosi altri studi utilizzando tecniche di PCR, test sierologici, colture, tecniche immunostochimiche, sequenziamenti metagenomici hanno fallito nel rilevare la presenza di agenti infettivi virali potenzialmente coinvolti in malattie del SNC, come l'herpesvirus, l'adenovirus, il parvovirus, il virus della parainfluenza canina, il virus dell'encefalomiocardite, il bunyavirus, il coronavirus, l'enterovirus, il flavivirus, il paramyxovirus, il parvovirus, il bornavirus e l'astrovirus.^{22,23,24,25}

Il microbiota intestinale sembrerebbe essere in grado di modulare la risposta immunomediata influenzando la suscettibilità a sviluppare malattie immunomediate encefaliche. Uno studio recente ha dimostrato una significativa minore abbondanza di specifici costituenti del microbioma intestinale (Prevotellaceae) in cani con MUO rispetto a cani sani, ipotizzando che un'elevata abbondanza di tale microbiota intestinale sarebbe associato ad un ridotto rischio nello sviluppare malattie encefaliche immunomediate.²⁶

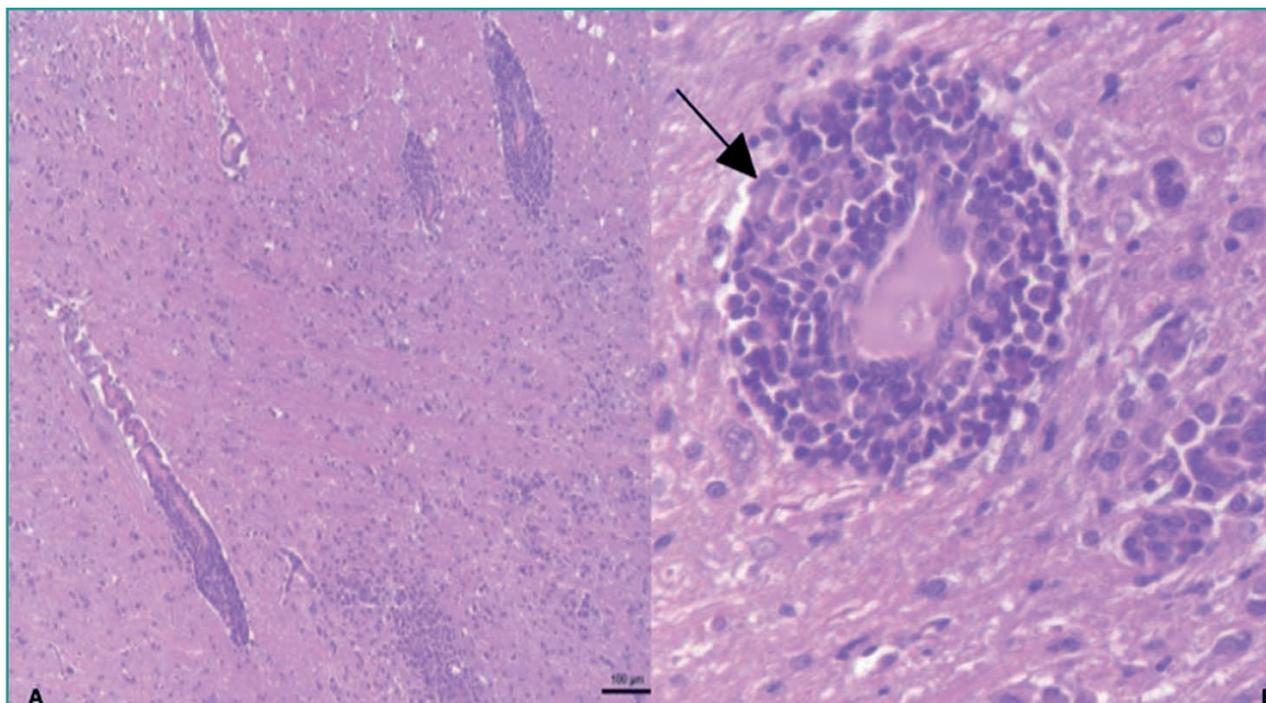


Figura 1 - Encefalo di cane con GME: **(A)** Lesioni infiammatorie perivascolari a carico della sostanza bianca composte da linfociti e macrofagi con parziale estensione nel neuroparenchima (E&E, 100x). **(B)** Raggruppamento eccentrico di alcuni macrofagi (freccia) rispetto al manicotto infiammatorio perivascolare, caratteristico di questa forma infiammatoria (E&E, 400x). Foto: Prof. Carlo Cantile - Dipartimento di Scienze Veterinarie - Università di Pisa.



Figura 2 - Bulldog francese con NME. Sezione trasversale dell'encefalo attraverso il talamo e l'ippocampo. Lesione corticale parieto-temporale destra caratterizzata da edema, confine sfumato tra sostanza grigia e sostanza bianca subcorticale, congestione delle meningi e dei vasi parenchimali. Foto: Prof. Carlo Cantile - Dipartimento di Scienze Veterinarie - Università di Pisa.

Questi dati preliminari seppur necessitano di ulteriori conferme, incoraggiano ad indagare il ruolo dei fattori ambientali nello sviluppo di queste malattie.

Ad oggi, l'ipotesi più accreditata riguardo l'eziopatogenesi delle MUO è che si tratti di una malattia autoimmune primaria.³

Dal punto di vista istopatologico le MUO comprendono diverse entità patologiche.

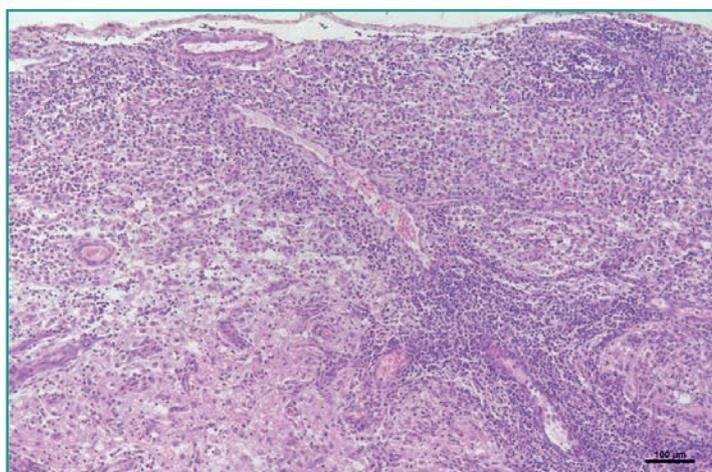


Figura 3 - Immagine a piccolo ingrandimento di cane con NME (E&E, 100x). Marcata infiltrazione infiammatoria linfocito-macrofagica a livello delle meningi, del parenchima corticale e subcorticale associata a rarefazione del tessuto (necrosi), reattività microgliale e ipertrofia dell'endotelio capillare (E&E, 100x). Foto: Prof. Carlo Cantile - Dipartimento di Scienze Veterinarie - Università di Pisa.

FORME ISTOPATOLOGICAMENTE CONFERMATE DI MUO

GME

La prima descrizione di GME risale probabilmente al 1936, ma è solo nel 1962 che è stato introdotto il termine "reticolosi" per indicare una meningoencefalite istopatologicamente compatibile con la GME.^{27,5} Nel 1972, la reticolosi del SNC del cane è stata suddivisa in tre categorie: infiammatoria, neoplastica e microgliomatosi. Successivamente, nel 1980, la reticolosi neoplastica è stata riclassificata come linfoma del SNC a cellule B, conseguentemente la terminologia utilizzata fino a quel momento per indicare la reticolosi infiammatoria è stata sostituita con la denominazione GME per riferirsi a quella stessa condizione.⁵

Dal punto di vista istopatologico la GME si caratterizza per la presenza di un infiltrato mononucleare attorno ai vasi sanguigni (manicotti perivascolari), prevalentemente a carico della sostanza bianca dell'encefalo e del midollo spinale.⁸ L'infiltrato cellulare è costituito primariamente da istiociti, linfociti, monociti e plasmacellule^{5,8} (Figura 1).

In base alle caratteristiche patologiche, tradizionalmente la GME viene distinta in tre forme: disseminata, focale e oculare. La forma disseminata consiste in lesioni sparse nel prosencefalo, nel tronco encefalico, nel midollo spinale cervicale e nelle meningi. La forma focale di GME si comporta come una vera e propria massa, risultato della coalescenza di infiltrati cellulari perivascolari. La forma oculare è invece caratterizzata da un infiltrato cellulare perivascolare localizzato alla retina e/o al nervo ottico/chiasma.⁵

Encefaliti necrotizzanti

Le encefaliti necrotizzanti sono state inizialmente identificate in determinate razze canine quali il Carlino e lo Yorkshire terrier. Ritenendole specifiche di queste razze sono state in passato descritte come l'encefalite del Carlino e l'encefalite necrotizzante dello Yorkshire terrier.^{5,14,15,16,17,18,19,20,28} In tempi più recenti, la presenza di queste due malattie è stata osservata in entrambe le razze e in numerose altre razze canine, pertanto si è ritenuto più opportuno chiamare queste forme infiammatorie encefaliti necrotizzanti (Necrotizing Encephalitis, NE) distinguendo due sottotipi quali la meningoencefalite necrotizzante (Necrotizing Meningo Encephalitis, NME) e la leucoencefalite necrotizzante (Necrotizing Leuko Encephalitis, LNE).

Dal punto di vista neuropatologico le meningoencefaliti necrotizzanti sono caratterizzate da lesioni infiammatorie non suppurative associate a necrosi asimmetrica del tessuto cerebrale, localizzate prevalentemente negli emisferi cerebrali e nella sostanza bianca subcorticale (Figura 2). L'infiltrato infiammatorio, costituito preva-

lentemente da linfociti, plasmacellule ed occasionali istiociti, generalmente si estende dalle leptomeningi attraverso la corteccia cerebrale nella corona radiata¹² (Figura 3). Nei casi di NLE si osserva invece la presenza di focolai necrotici multipli nella sostanza bianca del prosencefalo e del tronco encefalico⁵ (Figura 4).

In corso di NLE le cavitazioni risultano più estese rispetto alla NME per la coalescenza di aree necrotiche multiple. I neuroni della sostanza grigia appaiono in genere normali nonostante la circostante infiammazione. Nelle aree malaciche della sostanza bianca possono essere presenti assoni degenerati e distrofici, marcata astrocitosi gemistocitica, numerose gitter cells e reattività microgliale⁵ (Figura 5).

Il coinvolgimento meningeo è generalmente minimo.^{5,8,12}

PRESENTAZIONE CLINICA

Le MUO si manifestano più frequentemente in animali giovani/adulti, specialmente tra i 3 e i 7 anni di età. I cani con GME istologicamente confermata tendono ad essere più anziani rispetto quelli con NE.³ L'esordio dei sintomi è generalmente acuto e il decorso progressivo⁵. Sebbene le femmine siano sovra rappresentate non c'è differenza statistica tra maschi e femmine.³

Alcune razze sembrano essere particolarmente predisposte, ad esempio nei terrier e nelle razze toy è frequente la GME, nel carlino la NME. In ogni caso, cani di qualsiasi razza ed età possono sviluppare queste forme infiammatorie, inclusi cani di grossa taglia (>15 kg) che rappresentano il 25% dei casi.²⁹

Questi ultimi, rispetto ai cani di piccola/media taglia, vengono più frequentemente portati in visita per alterazione dello stato mentale.²⁹

In generale in corso di MUO i sintomi sono variabili e le alterazioni all'esame neurologico riflettono la localizzazione neuroanatomica delle lesioni.

Le lesioni sono frequentemente multifocali anche se le forme necrotizzanti hanno una predilezione per il prosencefalo.^{3,4,5,12} In caso di GME è possibile riscontrare anche un interessamento del midollo spinale.³⁰

All'esame neurologico possono essere dunque presenti deficit prosencefalici come pleurotono, head-pushing, compulsione, alterazioni propriocettive, deficit della risposta alla minaccia o possono essere riscontrati segni dovuti al coinvolgimento del tronco encefalico come alterazione dello stato mentale (depressione, stupor, coma), tetraparesi, deficit multipli dei nervi cranici, sintomi vestibolari.

In corso di MUO spinale la neurolocalizzazione è spesso focale, più frequentemente toraco-lombare. In molti casi l'unico sintomo presente è dolore alla palpazione del rachide.³¹

Sintomi extraneurologici sono poco frequenti, occa-



Figura 4 - Chihuahua, con NLE con segni prosencefalici lateralizzati a sinistra, ipovisione e crisi convulsive parziali. Sezione trasversale dell'encefalo attraverso il talamo e il complesso amigdaloidale. Lesioni malaciche multifocali a livello della sostanza bianca del lobo parietale sinistro e del talamo. Foto: Prof. Carlo Cantile - Dipartimento di Scienze Veterinarie - Università di Pisa.

L'assenza di ipertermia e di leucocitosi è un riscontro estremamente comune in corso di MUO.

sionalmente può esserci ipertermia.³ Gli esami ematobiochimici, incluso il leucogramma, non mostrano generalmente alcuna alterazione.

Le proteine sieriche di fase acuta, tra cui la proteina C reattiva, risultano spesso nella norma.³² Sebbene i dati disponibili riguardo al loro comportamento in cani con MUO siano estremamente limitati, tali informazioni sono

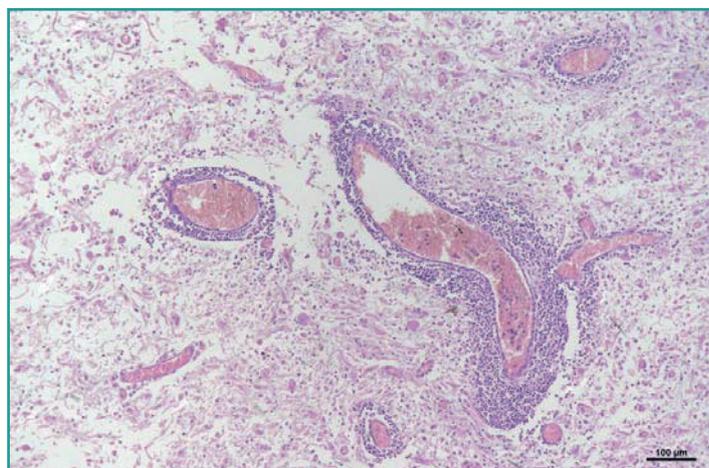


Figura 5 - Immagine a piccolo ingrandimento di cane con NLE (E&E, 100x). Marcate lesioni infiammatorie linfocitarie perivascolari in un'area di sostanza bianca necrotica con spiccata proliferazione di astrociti reattivi (gemistociti). Foto: Prof. Carlo Cantile - Dipartimento di Scienze Veterinarie - Università di Pisa.

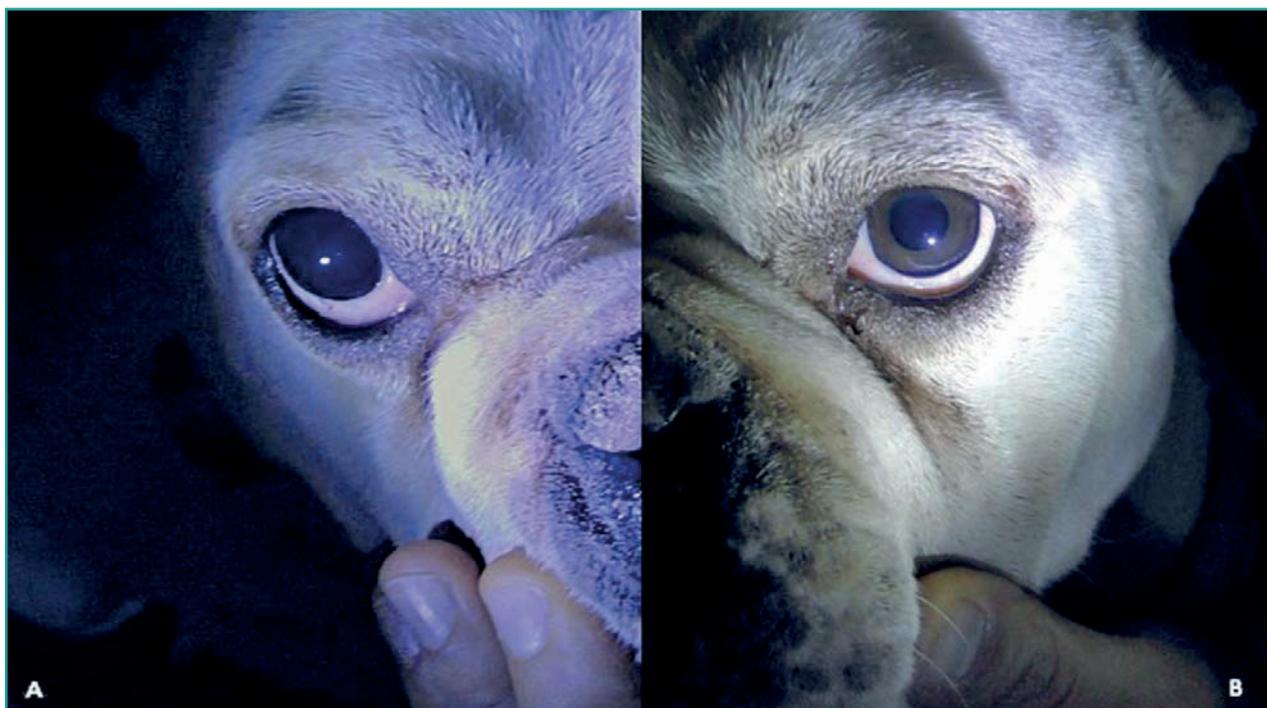


Figura 6 - Bulldog francese con riflesso pupillare diretto assente a destra (A) presente a sinistra (B) per la presenza di una lesione al nervo ottico destro secondaria a sospetta GME multifocale. Foto: Prof. Gualtiero Gandini - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie - Università di Bologna.

state indirettamente tratte da uno studio che ne ha indagato la concentrazione sierica e nel liquor in cani con SRMA rispetto a cani con altre forme infiammatorie, inclusi soggetti con MUO. Secondo questo studio nei cani affetti da MUO la proteina c reattiva risultava solo moderatamente e inconsistentemente aumentata rispetto ai cani con SRMA, pertanto ritenuta di scarsa utilità diagnostica.³³

Queste malattie se non trattate hanno un decorso progressivo e fatale. Secondo uno studio condotto su 116 cani con MUO circa il 26%, nonostante un trattamento appropriato, soccombe entro la prima settimana dalla diagnosi.³⁴

Le MUO sono particolarmente frequenti in determinate razze canine ma possono manifestarsi anche in razze atipiche.

GME - rappresenta il 25% di tutte le forme infiammatorie del SNC². Cani di piccola taglia quali terrier, toy, maltesi sono i più colpiti.⁴ Le femmine sembrano essere maggiormente predisposte. L'età media di insorgenza è di 55 mesi. I sintomi neurologici non sono specifici ma dipendono dalla sede della lesione. Sintomi più frequentemente riportati in aggiunta alle crisi epilettiche e ai deficit visivi sono deficit neurologici riferibili alla fossa cranica caudale (sintomi vestibolo-cerebellari) e de-

ficit dell'andatura per il coinvolgimento del midollo spinale⁵ (Video 1).

Tra le varie forme di GME, quella *disseminata* è la forma più comune. Si presenta con una notevole varietà di manifestazioni ad esordio tipicamente acuto e rapidamente progressivo che includono sintomi vestibolo-cerebellari, crisi epilettiche, deficit visivi, atassia, paresi e spesso dolore spinale per il coinvolgimento meningeo.⁵

La *GME focale* è la presentazione meno frequente. I sintomi hanno in genere un esordio insidioso e lentamente progressivo. Il granuloma, si comporta come una lesione occupante spazio, raggiungendo a volte notevoli dimensioni e inducendo sintomi sovrapponibili a quelli di una forma tumorale. In questa forma di GME,

il granuloma solitario può svilupparsi a livello prosencefalico o di strutture della fossa caudale o del midollo spinale. I sintomi prosencefalici sono più frequenti in questa forma di GME.^{4,5,35,36}

La *GME Oculare* si caratterizza per l'insorgenza



Video 1

Esame neurologico di un bulldog francese, femmina, 2 anni con cecità destra e atassia spinale degli arti posteriori per lesioni multifocali (nervo ottico destro e lesione intramidollare toraco-lombare) compatibili con GME.

<https://www.scivac.it/it/v/22835/1>

acuta di deficit visivi causati da una neurite ottica che causa dilatazione pupillare non responsiva alla stimolazione luminosa, edema del disco ottico e occasionalmente corioretinite. La GME oculare può essere riscontrata in associazione alla forma disseminata, o può successivamente progredire nella stessa^{36,37,38} (Figura 6).

NME - è una patologia ad esordio acuto e decorso rapidamente progressivo riscontrata, oltre che nel Carlino, anche nello Yorkshire Terrier, nel Maltese e sporadicamente in altre razze di piccola taglia quali Chihuahua, Pechinese, West Highland White Terrier, Papillon, Shih Tzu, Coton de Tulear, Brussels Griffon.³⁹

Si riscontra in cani giovani/adulti di età solitamente compresa tra i 6 mesi e i 7 anni. Poiché le lesioni infiammatorie si localizzano principalmente a livello di corteccia cerebrale, il sintomo clinico più frequentemente riportato in corso di NME è rappresentato dalle crisi epilettiche¹². Altri sintomi che possono essere presenti includono: letargia, anoressia, cecità, circling, pleurotono e head-pressing (Video 2).

Talvolta, se il processo infiammatorio si estende coin-



Video 2

Esame neurologico di uno Shih-tzu, maschio, 10 anni con sintomi prosencefalici secondari a sospetta NME. Da notare il lieve disorientamento e la compulsione con tendenza al circling destro. Le reazioni posturali, la risposta al gesto di minaccia e il test del batuffolo di cotone risultano diminuiti a sinistra.

<https://www.scivac.it/it/v/22835/2>

volgendo le leptomeningi può essere presente dolore cervicale¹².

NLE - è descritta principalmente negli Yorkshire terrier e nei Bulldog francesi.^{16,17,18,40,41}

La NLE può manifestarsi in un'età compresa tra i 4 mesi e i 10 anni. I sintomi sono tipicamente cronici e tendono progressivamente a peggiorare nell'arco dei mesi. I segni clinici più comuni sono perdita della vista, crisi epilettiche, andatura compulsiva. Con il progredire della patologia possono comparire deficit dei nervi cranici, atassia e sintomi vestibolari causati da un'estensione al tronco encefalico.¹

PUNTI CHIAVE

- Le MUO costituiscono le forme infiammatorie più comuni nel cane.
- L'ipotesi più accreditata riguardo l'eziopatogenesi delle MUO è che si tratti di una malattia autoimmune primaria.
- I sintomi clinici, generalmente ad esordio acuto e progressivo, variano in base alla neurolocalizzazione delle lesioni.
- Le GME si manifestano frequentemente con sintomi vestibolo-cerebellari, le forme focali possono mimare lesioni neoplastiche.
- Le manifestazioni cliniche in corso di NME sono spesso caratterizzate da sintomi prosencefalici.
- La NLE è un'encefalite non suppurativa con focolai necrotici multipli prevalentemente a carico della sostanza bianca.

Canine meningoencephalitis of unknown origin - etiology, pathogenesis and clinical presentation

Summary

Meningoencephalitis or meningoencephalomyelitis of unknown origin (MUO) is a common inflammatory CNS disease in dogs of non-infectious origin. MUO has assumed to have an autoimmune pathogenesis, and it seems to involve aberrant immune responses directed against CNS constituents. MUO includes several diseases distinguished on the basis of histopathological characteristics in Granulomatous MeningoEncephalomyelitis: GME, Necrotizing MeningoEncephalitis: NME, Necrotizing LeukoEncephalitis: NLE. These non-infectious inflammatory diseases affect young/adult dogs, some breeds appear to be predisposed. The onset of signs is generally acute and progressive. Neurological deficits can be varied and depend on the neuroanatomical region affected.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernardini M. Malattie infiammatorie. In: Bernardini M. Ed. Neurologia del Cane e del Gatto. Poletto 2010, pp 144-189.
2. Tipold A. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9: 304-314, 1995.
3. Vitale S, Foss K. Immune-Mediated Central Nervous System Disease-Current Knowledge and Recommendations. *Topics in Companion Animal Medicine* 34:22-29, 2019.
4. Cornelis I, Van Ham L, Gielen I *et al*. Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin: A review. *The Veterinary Journal* 244:37-44, 2019.
5. Talarico LR, Schatzberg SJ. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *Journal of Small animal practice* 51: 138-149, 2010.
6. Granger N, Smith PM, Jeffery ND. Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systemic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *The Veterinary Journal* 184: 290-297, 2010.
7. Adamo PF, Rylander H, Adams WM. Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 48:486-496, 2007.
8. Uchida K, Park E, Tsuboi M *et al*. Pathological and immunological features of canine necrotizing meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalitis. *The Veterinary Journal* 213:72-77, 2016.
9. Gershwin LJ. Autoimmune diseases in Small Animals. *Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice* 40:439-457, 2010.
10. Kennedy MA. A brief Review of the Basic of Immunology: The Innate and Adaptive Response. *Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice* 40:469-379, 2010.
11. Kipar A, Baumgartner W, Vogl C *et al*. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells in brains of dogs with granulomatous meningoencephalitis. *Veterinary Pathology* 35:43-52, 1998.
12. Coates JR, Jeffery ND. Perspectives on Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin. *Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice* 44:1157-1185, 2014.
13. Munana KR, Luttgren PJ. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). *Journal of American Veterinary Medical Association* 212:1902-1906, 1998.
14. Levine JM, Fosgate GT, Porter B *et al*. Epidemiology of necrotizing meningoencephalitis in Pugs dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22:961-968, 2008.
15. Young BD, Levine JM, Fosgate GT *et al*. Magnetic resonance imaging characteristics of necrotizing meningoencephalitis in Pugs dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:527-535, 2009.
16. Kuwamura M, Adachi T, Yamate J *et al*. Necrotizing encephalitis in the Yorkshire terrier: a case report and literature review. *Journal of Small Animal Practice* 43: 459-461, 2002.
17. Sawashima Y, Sawashima K, Aura Y *et al*. Clinical and pathological findings of a Yorkshire terrier affected with necrotizing encephalitis. *Journal of Veterinary Medical Science* 58:659-661, 1996.
18. Tipold A, Fatzer R, Jaggy *et al*. Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *Journal of Small animal Practice* 34:623-628, 1993.
19. Greer KA, Schatzberg SJ, Porter BF *et al*. Heritability and transmission analysis of necrotizing meningoencephalitis in the Pug. *Research in Veterinary Science* 86:438-442, 2009.
20. Barber RM, Schatzberg SJ, Corneveaux JJ *et al*. Identification of risk loci for necrotizing meningoencephalitis in Pugs dogs. *Journal of Heredity* 102 Suppl 1: S40-46, 2011.
21. Schrauwen I, Barber RM, Schatzberg SJ *et al*. Identification of Novel Genetic Risk Loci in Maltese Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis and Evidence of a Shared Genetic Risk across Toy Dog Breeds. *Plos One* 9: e 112755, 2014.
22. Barber RM, Porter BF, Li Q *et al*. Broadly Reactive Polymerase Chain Reaction for Pathogen Detection in Canine Granulomatous Meningoencephalomyelitis and Necrotizing Meningoencephalitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26: 962-968, 2012.
23. Schatzberg SJ, Li Q, Porter BF *et al*. Broadly reactive pan-paramyxovirus reverse transcription polymerase chain reaction and sequence analysis for the detection of Canine distemper virus in a case of canine meningoencephalitis of unknown etiology. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 21:844-849, 2009.
24. Hoon-Hanks LL, McGrath S, Tyler KL *et al*. Metagenomic Investigation of Idiopathic Meningoencephalomyelitis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32: 324-330, 2018.
25. Collinet A, Garcia G, Wellehan J *et al*. Investigation of astrovirus and bornavirus in the cerebrospinal fluid of dogs clinically diagnosed with meningoencephalitis of unknown etiology. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1-5,2019.
26. Jeffery ND, Barker AK, Alcott CJ *et al*. The association of specific constituents of the fecal microbiota with immune-mediated brain disease in dogs. *PLoS One* 12:e0170589, 2017.
27. Vandeveld M, Higgins, EJ, Oevermann. Inflammatory diseases. In: Vandeveld M, Higgins, EJ, Oevermann A. Ed. *Veterinary Neuropathology Essentials of Theory and Practice*. John Wiley & Sons, 2012, pp 48-80.
28. Cordy DR, Holliday TA. A necrotizing meningoencephalitis of Pug dogs. *Veterinary Pathology* 26:191-194, 1989.
29. Cornelis I, Volk HA, De Decker S. Clinical presentation, diagnostic findings and long-term survival in large breed dogs with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Veterinary Record* 179: 147, 2016.
30. Granger N, Smith PM, Jeffery N. Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systemic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *The Veterinary Journal* 184; 290-297, 2010.
31. Cornelis I, Volk HA, Van Ham L, De Decker S. Clinical presentation, diagnostic findings and outcome in dogs diagnosed with presumptive spinal only meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Journal of Small Animal Practice* 58:174-182, 2017.
32. Andersen-Ranberg E, Berendt M, Gredal H. Biomarkers of non-infectious inflammatory CNS diseases in dogs - Where are we now? Part I: Meningoencephalitis of unknown origin. *The Veterinary Journal* 273:105678, 2021.
33. De la Fuente C, Monreal, L, Cerón, J *et al*. Fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid of dogs with different neurological disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26: 1365-1373, 2012.
34. Cornelis I, Volk HA, Van Ham L *et al*. Prognostic factors for 1-weeks survival in dogs diagnosed with meningoencephalitis of unknown aetiology. *The Veterinary Journal* 214:91-95, 2016.
35. Braund KG. Granulomatous meningoencephalitis. *Journal of American Veterinary Medical Association* 186: 138-141, 1985.
36. O'Neill EJ, Merrett D, Jones B. Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs: A review. *Irish Veterinary Journal* 58: 86- 92, 2005.
37. Kitagawa M, Okada M, Warari T *et al*. Ocular granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog: magnetic resonance images and clinical findings. *Journal of Veterinary Medical Science* 71:233-237, 2009.
38. Smith SM, Westermeyer HD, Mariani CL *et al*. Optic neuritis in dogs: 96 cases (1983-2016). *Veterinary Ophthalmology* 21:441-451, 2018.
39. Cooper JJ, Schatzberg SJ, Vernau KM *et al*. Necrotizing Meningoencephalitis in atypical dog breeds: a case series and literature review. *Journal of Veterinary Internal medicine* 28:198-203, 2014.
40. Timmann D, Konar M, HowardJ *et al*. Necrotising encephalitis in a French bulldog. *Journal of Small Animal Practice* 48:339-342, 2007.
41. Spitzbarth I, Schenk HC, Tipold A *et al*. Immunohistochemical characterization of inflammatory and glial responses in a case of necrotizing leucoencephalitis in a French bulldog. *Journal Comparative Pathology* 142: 235-241, 2010.