

Le meningoencefaliti ad eziologia sconosciuta nel cane: diagnosi, terapia e decorso



Le meningoencefaliti o meningoencefalomieliti ad eziologia sconosciuta (MUO) comprendono un gruppo di malattie infiammatorie non infettive del sistema nervoso centrale. Con il termine “MUO” si intende un gruppo di patologie che, seppur condividano caratteristiche cliniche simili, possono essere distinte tra loro solamente con un’analisi istopatologica. Generalmente, la diagnosi *ante-mortem* di MUO si basa sulla combinazione di segnalamento, anamnesi, reperti clinici all’esame neurologico, reperti di Risonanza Magnetica ed esame del liquido cerebrospinale. La prognosi per le MUO è considerata riservata, soprattutto se non viene tempestivamente intrapresa una terapia immunosoppressiva. Nell’ultimo decennio, numerosi studi hanno indagato le possibili terapie a disposizione, per valutarne efficacia ed effetti collaterali. Tuttavia, per la mancanza di studi adeguati, per la complessità etica nel proporre terapie diverse tra loro e per i diversi sottogruppi di MUO presenti, ad oggi non è ancora a disposizione un protocollo terapeutico che possa essere considerato univoco a livello internazionale.



Marika Menchetti
Med Vet, PhD, Dipl ECVN

INTRODUZIONE

Le meningoencefaliti o meningoencefalomieliti ad eziologia sconosciuta (*Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin* - MUO) comprendono un gruppo di malattie infiammatorie non-infettive, del sistema nervoso centrale (SNC).^{1,2,3,4}

Questo gruppo di malattie è conosciuto e descritto fin dagli anni '70. Inizialmente, si faceva riferimento alle MUO con il termine “reticolosi primaria”, indicando con il nome stesso la caratteristica istopatologica che definisce le MUO, ovvero la presenza massiva di cellule reticoloistocitarie disposte attorno ai vasi ematici cerebrali.^{5,6,7}

Il termine “MUO” è stato introdotto in un secondo mo-

Le MUO sono patologie infiammatorie non infettive del SNC, la cui prognosi è riservata se non si intraprende tempestivamente una terapia immunosoppressiva.

mento, con l’obiettivo di raggruppare sotto lo stesso termine “ombrello” una serie di patologie che, seppur condividano caratteristiche cliniche simili, possono essere distinte tra loro solamente con un’analisi istopatologica.^{3,4,8}

Generalmente, la diagnosi *ante-mortem* di MUO si basa sulla combinazione di segnalamento, anamnesi, reperti clinici all’esame neurologico, la presenza di lesioni in Risonanza Magnetica (RM) ed esame del liquido cerebrospinale (LCS).^{1,2,3,9,10}

Le MUO rappresentano un gruppo di patologie abba-

Dipartimento di Neurologia e Neurochirurgia, Clinica Veterinaria San Marco, 35030 Veggiano (PD)

*Corresponding Author (marika.menchetti@sanmarcovet.it)

Ricevuto: 12/12/2021 - Accettato: 23/02/2022

stanza diffuse in medicina veterinaria, seppur ad oggi non esista una chiara stima della loro incidenza nel cane.¹ In virtù della variabilità dei segni clinici, dei reperti di RM e LCS e della necessità di ricorrere ad una diagnostica per immagini avanzata per una corretta diagnosi, le MUO rappresentano una sfida continua per il medico veterinario.^{1,2}

La prognosi per le MUO è da sempre considerata riservata se non viene tempestivamente intrapresa una terapia immunosoppressiva.¹ Nell'ultimo decennio, numerosi studi hanno indagato le possibili terapie a disposizione, per valutarne efficacia ed effetti collaterali.² Tuttavia, per la difficoltà nell'avere un campione di pazienti prospettico e randomizzato, per la complessità etica nel proporre terapie diverse tra loro e per la diversità (intesa come gravità di malattia e risposta terapeutica) dei sottogruppi di MUO presenti, ad oggi non è ancora a disposizione un protocollo terapeutico che possa essere considerato univoco a livello internazionale.^{2,3}

DIAGNOSI

Come precedentemente accennato, la diagnosi *ante-mortem* di MUO si basa sulla combinazione di segnalamento, anamnesi, segni clinici neurologici, alterazioni in RM e all'esame del LCS.^{1,2}

In assenza di un esame istopatologico, i criteri per definire una diagnosi di MUO sono: 1) cani di età superiore ai 6 mesi; 2) la presenza in RM, di lesioni singole o multiple con segnale iperintenso (rispetto alla sostanza grigia adiacente) in sequenze T2 pesate; 3) la presenza di un LCS con pleocitosi caratterizzata da >50% di monociti/linfociti; 4) esclusione di malattie infettive che potrebbero causare segni clinici e alterazioni in RM simili a quelli evidenziati (da valutare in base all'area geografica considerata).^{1,8} Tuttavia, per una diagnosi certa il gold standard è rappresentato da un esame istopatologico.^{1,2,3}

Quando presenti, le alterazioni in RM sono generalmente multifocali e asimmetriche, con coinvolgimento variabile di prosencefalo, tronco encefalico e midollo spinale.

Risonanza Magnetica (RM)

La sensibilità e la specificità di esami di RM ad alto campo, nell'individuare alterazioni del parenchima encefalico di carattere infiammatorio, è riportata essere dell'86% e del 93%, rispettivamente.¹ Tuttavia, è da tenere in considerazione che la sensibilità della RM nell'evidenziare tutte le alterazioni encefaliche di tipo infiammatorio, sospettate dopo l'esame neurologico, ri-

sulta essere variabile a seconda dello studio considerato e, in taluni casi, può essere inferiore al 60%.^{1,8}

Le caratteristiche di RM in corso di MUO sono variabili e dipendono spesso dal sottogruppo di patologia considerata.^{1,2} In linea generale, le GME sono caratterizzate da lesioni encefaliche focali, multifocali o diffuse, localizzate a livello di prosencefalo, tronco encefalico o cervelletto, con segnale iperintenso (rispetto alla sostanza grigia adiacente) in sequenze pesate in T2 e FLAIR, ipointense in T1 (o a segnale misto) e con presa di contrasto variabile (da assente a moderato, spiccato o ad "anello") (Figura 1).¹ Tali lesioni appaiono solitamente a carattere infiltrativo con margini irregolari. Altri reperti che solitamente si evidenziano in RM in corso di GME sono l'effetto massa, la presenza di edema vasogenico ed una dilatazione del sistema ventricolare che può risultare asimmetrico e di grado variabile, solitamente come conseguenza di una ostruzione di quest'ultimo da parte dell'effetto massa delle lesioni.^{1,2,3} Solitamente nelle GME, la presa di contrasto meningeale è da minima ad assente.^{1,3,4}

Le encefaliti necrotizzanti presentano caratteristiche di RM che solitamente riflettono la loro sede anatomica di distribuzione, ovvero meningi, sostanza grigia e bianca (NME) oppure prevalentemente sostanza bianca encefalica (LNE). In RM, una NME si caratterizza per la presenza di lesioni multifocali asimmetriche che coinvolgono la sostanza encefalica grigia e bianca. Tali lesioni si localizzano prevalentemente nel prosencefalo, con segnale iperintenso in sequenze pesate in T2 e FLAIR e con presa di contrasto variabile. In corso di NME, è possibile osservare una presa di contrasto meningeale ed effetto massa.^{1,3}

Anche nel caso di NLE, le lesioni sono solitamente multifocali ed asimmetriche, ma in questo caso la loro distribuzione è prevalentemente alla sostanza bianca subcorticale di prosencefalo e tronco encefalico e la presa di contrasto meningeale è solitamente assente.^{1,2,9} Sia in corso di NME che di NLE, alcune lesioni possono apparire a segnale ipointenso in sequenze T1 pesate, indicando aree cistiche e/o necrotiche.^{1,2,9}

È fondamentale ricordare che, in alcuni casi di MUO, la RM potrebbe comunque risultare priva di alterazioni. In una review del 2010⁸, il 7% di cani con diagnosi di MUO (2/25 cani, uno con diagnosi di GME ed uno con diagnosi di MUO) non presentavano alterazioni di segnale nelle sequenze di RM T2 pesate.

Liquido Cerebrospinale (LCS)

L'analisi del LCS è utilizzata in concomitanza con lo studio di RM e devono essere considerati complementari nell'indagine di pazienti con sospetta malattia infiammatoria del SNC. Tuttavia, è importante ricordare che in alcune condizioni le MUO possono portare

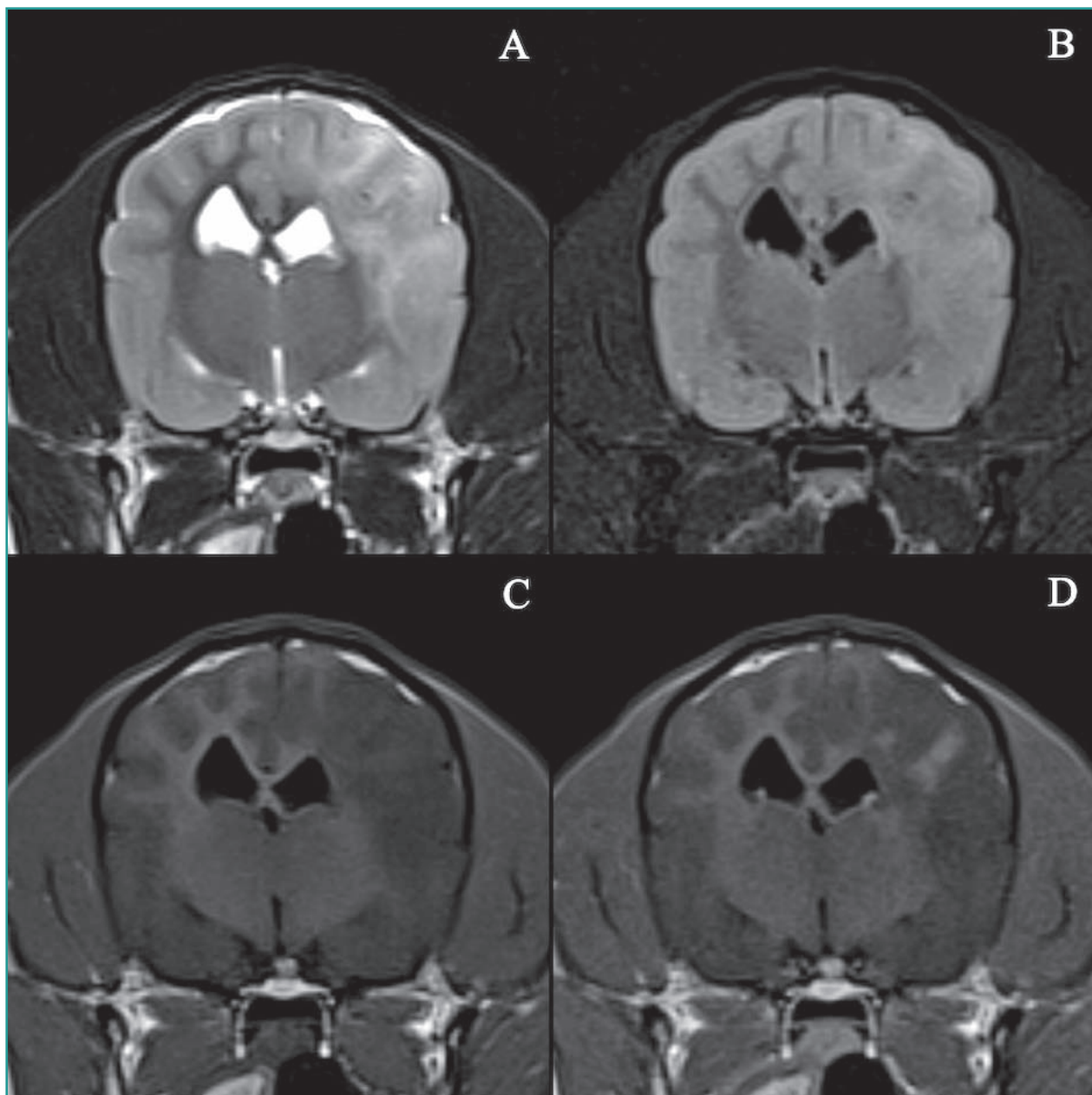


Figura 1 - Pinscher femmina di 4 anni con MUO; immagini trasverse di RM T2 pesate (A), FLAIR (B), T1 pre-contrasto (C) e T1 post-contrasto (D) a livello di talamo, che evidenziano una ampia area a margini scarsamente definiti in regione parieto-temporale sinistra, che appare disomogeneamente iperintensa in T2 (A) e FLAIR (B), ipointensa in T1 (C) con focale e disomogenea presa di contrasto paramagnetico (D) del parenchima encefalico e lieve meningeale; si osserva effetto massa con “midline shift” verso destra e parziale oblitterazione del ventricolo laterale sinistro.

ad aumento di pressione intracranica (ad esempio in corso di edema e/o di effetto massa), rendendo il prelievo di LCS una procedura non eseguibile per i rischi conseguenti alla procedura stessa.

Quando si procede all'esame del LCS, si devono considerare il colore e l'aspetto del LCS (esame qualitativo) e il numero, il tipo e la conta differenziale delle cellule nucleate presenti (esame quantitativo), così come la presenza di proteine totali e albumine.¹ Solitamente, un LCS è considerato “patologico” quando il numero totale

di cellule nucleate (*total nucleated cell count* - TNCC) è >5 cell/ml e quando la concentrazione proteica è >25 mg/dl, se prelevato da cisterna magna, o >40 mg/dl se prelevato da cisterna lombare.²

L'esame del liquido cerebrospinale, quando possibile, deve far parte del protocollo diagnostico delle MUO; il riscontro più frequente è una pleocitosi ovvero un aumento delle cellule nucleate.

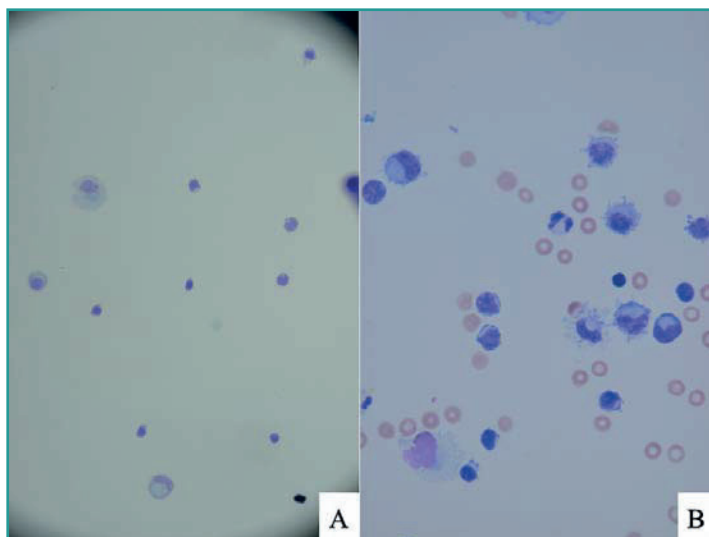


Figura 2 - Liquido cerebrospinale con evidenza di pleocitosi prevalentemente linfocitica **(A)** (10x) e pleocitosi prevalentemente mononucleare **(B)** (50x); colorazione Diff Quick.

In corso di MUO, il LCS può presentare una TNCC normale, oppure può presentare un aumento variabile di cellule nucleate, chiamata *pleocitosi*. In alcuni casi è possibile riscontrare la cosiddetta “dissociazione albuminocitologica”, caratterizzata da un normale TNCC ma da un aumento della quota proteica del LCS. La dissociazione albuminocitologica è una evenienza che può riscontrarsi in numerose patologie infiammatorie, degenerative, neoplastiche e compressive. Pertanto, essa non ha alcun carattere patognomonico nella diagnosi di MUO.^{1,2}

La presenza di pleocitosi è uno dei criteri diagnostici di MUO.^{1,2,8} Tuttavia, la presenza di pleocitosi e la sua successiva caratterizzazione (neutrofilica, linfocitica, mononucleare, eosinofila, mista) varia in letteratura a seconda dello studio considerato e la TNCC può risultare normale dal 3 al 57% di cani con MUO.^{1,2,8} In generale, nella maggior parte dei casi, la pleocitosi evidenziata è di carattere mononucleare o misto (Figura 2).¹

Istopatologia

Considerando la variabilità delle lesioni evidenziabili in RM e delle alterazioni riscontrabili all’esame del LCS, l’unica indagine ad oggi considerata gold standard per una corretta diagnosi di MUE rimane l’analisi istopatologica.²

Da un punto di vista istopatologico, la distribuzione delle lesioni riscontrate varia leggermente tra i vari sottogruppi di MUO, ma in linea generale sono accomunate dal riscontro di infiammazione non suppurativa (cosiddetta “sterile”) spesso associata a pattern granulomatoso ed infiltrazione di cellule miste caratterizzate da macrofagi, linfociti e plasmacellule.¹² Tali cellule hanno una distribuzione tendenzialmente perivascolare, andando a formare i cosiddetti manicotti perivascolari (“perivascular cuffs”) (Figure 3 e 4).^{1,2,3,12} All’interno dei manicotti perivascolari, nelle fasi iniziali della malattia, si può assistere ad un accumulo/proliferazione cellulare a disposizione nodulare di cellule istiocitiche.¹² L’infiammazione può essere tale da portare ad una infiltrazione e conseguente distruzione del parenchima cerebrale (Figura 3).^{3,12}

TRATTAMENTO

Nonostante la letteratura veterinaria sia molto ricca di studi sulla popolazione canina affetta da MUO, ad oggi non esiste ancora un protocollo terapeutico considerabile univoco a livello internazionale. Le linee guida prese in considerazione dalla maggioranza dei veterinari che si occupano di neurologia, si basano su studi considerati non “ideali”, in quanto privi di randomizzazione e gruppo controllo con placebo.^{1,2} La mancanza di studi scientifici adeguati nasce dalla prognosi riservata che caratterizza i pazienti canini affetti da MUO in cui la terapia non venga iniziata tempestivamente, rendendo non etico l’impiego di protocolli con gruppo controllo.^{1,2,13,14} Inoltre, la variabilità di studi disponibili in letteratura veterinaria vede la presenza di diversi criteri di

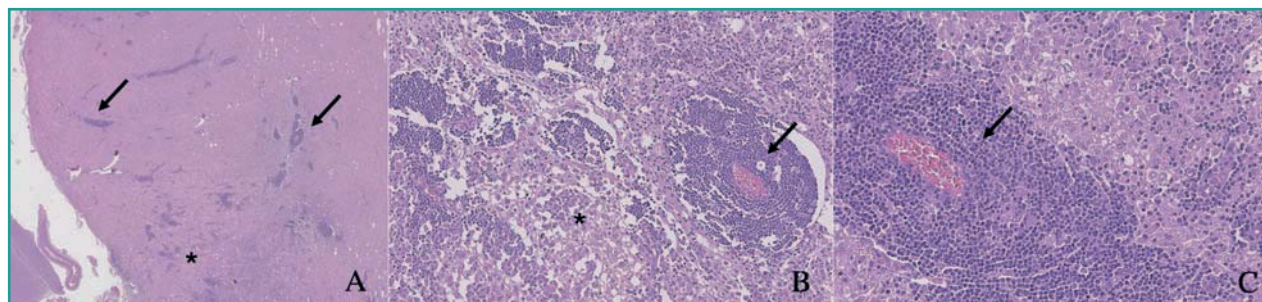


Figura 3 - Mesencefalo in cane con MUO; **(A)** Manicotti perivascolari degli spazi di Virchow-Robin (freccie nere) e status spongiosus della sostanza bianca (asterisco). Ingrandimento 40x.; **(B)** Manicotti perivascolari linfocitari con macrofagi a corpi tingibili (freccia nera) e aggregati istiocitari (asterisco). Ingrandimento 200x.; **(C)** Manicotti perivascolari di piccoli linfociti a prevalente immunofenotipo B. Ingrandimento 400x.

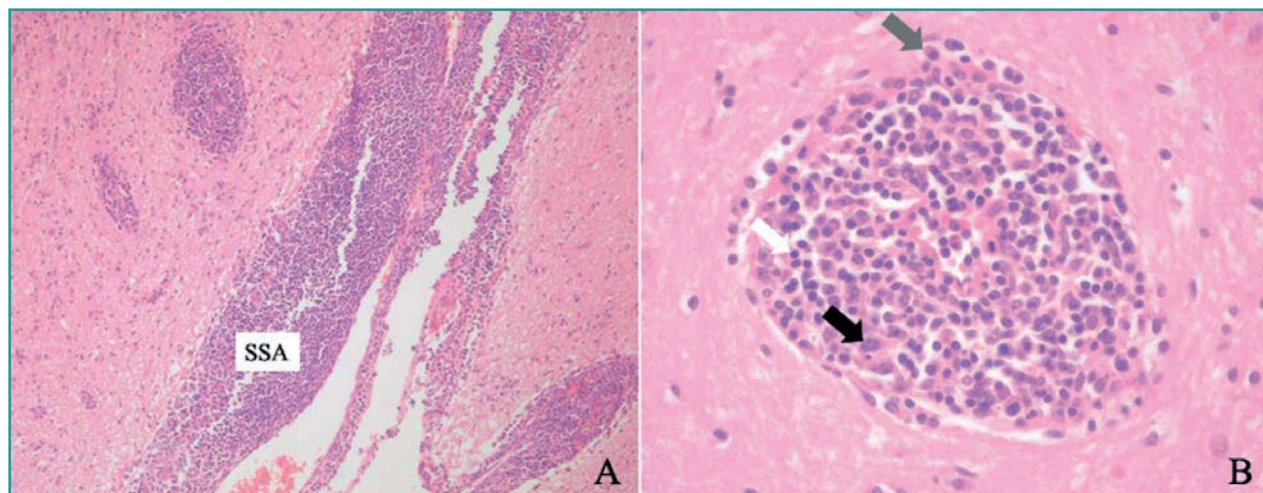


Figura 4 - (A) Lo spazio subaracnoideo (SSA) e la sostanza grigia della corteccia cerebrale presentano una marcata infiltrazione angiocentrica di cellule mononucleari lungo gli spazi di Virchow-Robin. Si accompagnano un moderato stato spongioso del parenchima nervoso, moderata astrocitosi ed astrogliosi e moderata attivazione della microglia. Forma diffusa di meningoencefalite granulomatosa. Colorazione con ematossilina ed eosina, ingrandimento 10x. **(B)** Particolare di un infiltrato infiammatorio nella sostanza grigia cerebrale; si apprezza un infiltrato cellulare angiocentrico misto composto da macrofagi di tipo epitelioidi (freccia nera), linfociti (freccia bianca) e plasma cellule (freccia grigia). Quadro indicativo di meningoencefalite granulomatosa. Colorazione con ematossilina ed eosina, ingrandimento 40x.

inclusione, diversi tempi intercorsi tra la diagnosi e l'inizio della terapia, diverse molecole impiegate e diversi tempi di somministrazione, rendendo l'interpretazione dell'efficacia e dei tempi di sopravvivenza difficoltosa e controversa.^{1,2,13,14,15,16,17} Come precedentemente evidenziato, l'esatta eziologia e patofisiologia delle MUO rimane non chiara, ma non vi sono dubbi sulla necessità di intraprendere una terapia immunosoppressiva (Video 1).¹ In generale, l'efficacia del trattamento viene valutata monitorando la sintomatologia neurologica del paziente e, idealmente, ripetendo un esame di RM e LCS.^{1,2,3} Tuttavia, la ripetizione delle indagini diagnostiche non sempre risulta possibile durante il decorso della malattia, sia per i rischi anestesiologici a cui alcuni soggetti con MUO possono essere sottoposti, sia per i costi solitamente elevati delle procedure. La terapia prevede principalmente l'utilizzo di glucocorticoidi, come il prednisolone, che nel lungo termine si associano ad altri farmaci ad attività immunosoppressiva.^{1,2} I vantaggi nell'associazione di un secondo

Ad oggi non esiste un protocollo terapeutico standardizzato; la terapia a carattere immunosoppressivo prevede l'utilizzo di prednisolone associato ad altri farmaci immunosoppressivi, come la citarabina.

immunosoppressore ai glucocorticoidi consistono nel ridurre dosi e durata del trattamento cortisonico, riducendone conseguentemente gli effetti collaterali indesiderati, rispetto alla singola terapia steroidea.

Numerosi farmaci sono stati descritti in associazione ai glucocorticoidi nella terapia delle MUO (Tabella 1), inclusi citarabina (o citosina arabinoside), ciclosporina, azatioprina, procarbazine, lomustina, vincristina, ciclofosfamide, leflunomide, micofenolato mofetil.^{1,2,3}

Gli effetti collaterali riportati variano da molecola a molecola, e possono spaziare da mielosoppressione a sintomi gastroenterici (Tabella 1).^{1,2,3}

Uno dei protocolli più frequentemente utilizzati, prevede l'impiego di prednisolone a dosaggio immunosoppressivo, associato a citarabina, in cui il prednisolone viene ridotto progressivamente nell'arco di diversi mesi.¹⁵ Questo protocollo terapeutico prevede la somministrazione di multiple dosi di citarabina per via sottocutanea, che vengono ripetute ad intervalli di 3 settimane e via via maggiori, per una durata totale di 72 settimane (18 mesi).¹⁵ Secondo uno studio del 2016¹⁶, effettuare la somministrazione di citarabina per via endovenosa in CRI (constant rate infusion) al momento della diagnosi, permette di ottenere un incremento dei tempi di sopravvivenza a 3 mesi dalla diagnosi di MUO



Video 1

Barboncino maschio di 5 anni con MUO; nel filmato si osserva una postura da decubellazione con decubito laterale, ipertono degli arti anteriori con arti posteriori leggermente flessi, stato mentale lievemente depresso e nistagmo verticale; 24 ore dopo l'inizio della terapia, il paziente è in grado di mantenere la stazione e lo stato mentale è notevolmente migliorato.
<https://www.scivac.it/it/v/22735/1>

Tabella 1- Meccanismi d'azione, dosaggi ed effetti avversi dei farmaci utilizzati nella terapia delle MUO.

Farmaco	Meccanismo d'azione	Dosaggio	Effetti avversi
Azatioprina	Analogo delle purine, inibisce la sintesi del DNA	2 mg/kg PO q24h per 2 settimane poi passare a q48h	Soppressione midollare (tutte le linee cellulari), sintomi GE, pancreatite, epatotossicità
Ciclosporina	Blocca la trascrizione di citochine prevenendo l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T	10 mg/kg PO SID per 6 settimane, poi 5 mg/kg PO SID; tuttavia i dosaggi possono variare in base allo studio considerato	Vomito e/o diarrea, rari sanguinamenti GE, problematiche dermatologiche, iperplasia gengivale
Citarabina (citosina arabinoside)	Anti-metabolita (analogo nucleosidico sintetico), viene incorporato nel DNA e ne previene la replicazione	100 mg/m ² CRI 24h, oppure 200 mg/m ² CRI 8-24h, oppure 50 mg/m ² SC q12h per 2 giorni ad intervalli crescenti (totale 72 settimane)	Soppressione midollare, sintomi GE, calcinosi sottocutanea per somministrazioni SC, interstiziopatia polmonare farmaco-indotta
Leflunomide	Anti-metabolita, inibisce la proliferazione di linfociti T e B inibendo la sintesi delle pirimidine	2-4 mg/kg PO q24h	Riduzione dell'appetito, letargia, anemia, ematemesi, sanguinamenti gastroenterici
Lomustina	Agente alchilante, sopprime i linfociti B e la proliferazione dei linfociti T	44-88 mg/m ² oppure 60 mg/m ² PO ogni 6 settimane	Soppressione midollare, epatotossicità, tossicità GE
Micofenolato mofetil	Inibisce la sintesi delle purine, selettivo per linfociti (T e B)	dose iniziale 10-20 mg/kg PO q12h dopo 1 mese passare a 5-10 mg/kg PO q12h	Raramente vomito e disappetenza, diarrea emorragica in caso di dosaggi alti
Procarbazine	Agente alchilante, inibisce le monoaminossidasi, produce radicali liberi, inibisce la metilazione del DNA	25-50 mg/m ² PO q24h	Soppressione midollare, enterite emorragica
Vincristina con ciclofosfamide e prednisone	Vincristina: inibisce la funzione dei microtubuli, arresto in metafase e citotossicità Ciclofosfamide: agente alkilante	Vincristina: 0,5 mg/m ² EV q7 giorni per 8 settimane poi ogni 14 giorni Ciclofosfamide: 50 mg/m ² PO q48h per 8 settimane poi q48h a settimane alterne; Prednisone 40 mg/m ² PO q24h per 7 giorni poi 20 mg/m ² PO q48h per 7 settimane poi q48h a settimane alterne	Vincristina: tossicità GE, soppressione midollare, neurotossicità periferica Ciclofosfamide: cistite emorragica, soppressione midollare

rispetto a pazienti trattati con sole somministrazioni sottocutanee. Secondo uno studio recente, i cani con MUO trattati con singola somministrazione di citarabina in CRI, presentano tempi di sopravvivenza e recidiva sovrapponibili ai pazienti trattati con il protocollo completo di somministrazioni sottocutanee, mettendo in discussione l'utilità terapeutica del trattamento completo di 72 settimane.¹⁷

La prognosi delle MUO è variabile e generalmente riservata; la presenza di crisi epilettiche come sintomo clinico rappresenta un fattore prognostico negativo.

FATTORI PROGNOSTICI

Le MUO sono generalmente caratterizzate da una prognosi riservata/inafausta.^{1,2} Numerosi studi hanno cercato di identificare fattori prognostici associati a segni clinici, reperti di RM, di LCS e di risposta alla terapia medica.¹

In uno studio del 2017¹⁸ comprendente 52 cani con MUO, il tempo di sopravvivenza risultava statisticamente associato all'età dei pazienti al momento della diagnosi, dove cani giovani presentavano una prognosi più favorevole con tempi di sopravvivenza maggiori. Anche il numero e la localizzazione delle lesioni sembrerebbe avere un ruolo nella prognosi, dove cani con lesioni focali e con segni neurologici prosencefalici risultano avere un tempo di sopravvivenza maggiore rispetto a cani con lesioni multifocali e a cani con lesioni focali ma con segni neurologici compatibili con disfunzione del tronco encefalico.^{1,19} Tuttavia, secondo studi più recenti, la presenza di lesioni focali rispetto a multifocali non sembrerebbe essere associata ad un maggior tempo di sopravvivenza, mettendo nuovamente in luce la necessità di una letteratura più cospicua ed adeguata.^{14,15,20}

Tra i segni clinici associati ad una prognosi peggiore, la presenza di crisi epilettiche risulta essere un fattore prognostico importante, dove i pazienti con questa presentazione neurologica hanno un minor tempo di sopravvivenza ed un maggior rischio di morte entro la prima settimana dalla diagnosi di MUO.^{1,20} Inoltre, i pazienti la cui diagnosi di MUO viene eseguita entro la prima settimana dall'insorgenza dei sintomi, sembrerebbero avere tempi di sopravvivenza maggiori, indicando l'importanza di una diagnosi tempestiva.²¹ Anche le alterazioni a carico del LCS sono state ampiamente indagate, seppur con risultati contrastanti.¹ Secondo alcuni autori, la presenza di pleocitosi può essere associata a minori tempi di sopravvivenza¹⁸, seppur altri studi smentiscano una associazione tra alterazioni del LCS e prognosi.^{14,20} La presenza di alterazioni all'esame del LCS a tre mesi dalla diagnosi risulterebbe associata ad un maggior rischio di recidiva e prognosi peggiore.¹⁵ Altrettanti studi hanno indagato le alterazioni in RM per individuarne le caratteristiche prognostiche, compreso lo spostamento della linea mediana ("midline shift"), i margini delle lesioni, il numero e caratteristiche delle le-

sioni (focale vs multifocale vs diffuse), la localizzazione anatomica delle lesioni, la presenza di effetto massa, la presenza di erniazioni encefaliche e la presenza di acquisizione di mezzo di contrasto in sequenze T1 pesate del parenchima encefalico, delle meningi e delle lesioni stesse.^{1,18,20,22} Ad oggi, la presenza di effetto massa, la presenza di solchi cerebrali non ben identificabili (come conseguenza di edema cerebrale) e la presenza di erniazione cerebellare trans-foraminale (ovvero attraverso il *foramen magnum*) evidenziabili in RM, sono associati ad un aumento del rischio di mortalità in cani con MUO entro i tre mesi dalla diagnosi.¹⁵ Tuttavia, nessuna di queste alterazioni rappresenta un fattore prognostico predittivo per l'outcome nel lungo termine.^{15,16}

La mortalità è maggiore entro i primi 3 mesi dalla diagnosi; i cani che sopravvivono il primo anno hanno una prognosi migliore nel lungo termine.

DECORSO

Secondo gli studi pubblicati, circa il 15% dei cani con GME muore prima dell'inizio della terapia.¹ A seconda dello studio considerato, la mortalità delle MUO oscilla in generale tra il 25% e il 60%.^{1,15,20} La mortalità dei cani con MUO è maggiore entro i primi 3 mesi dalla diagnosi.^{13,15} I cani che sopravvivono al primo anno dalla diagnosi hanno generalmente una prognosi migliore nel lungo termine.¹ La recidiva di MUO è variabile a seconda del sottogruppo e dello studio considerato. In uno studio del 2013¹⁵, il 65% dei cani con MUO presentava una recidiva entro un tempo medio di 210 giorni dalla diagnosi. Come precedentemente descritto, ripetere uno studio di RM e analisi di LCS durante il corso della terapia può essere utile nell'individuare i pazienti in cui una sospensione del protocollo terapeutico potrebbe portare ad una recidiva della sintomatologia neurologica.¹⁵ I tempi di sopravvivenza riportati in letteratura veterinaria variano a seconda dello studio considerato. Quando si considera la terapia con soli glucocorticoidi, i tempi di sopravvivenza variano da 1 a 1215 giorni.^{16,19} Quando ai glucocorticoidi si associa un secondo farmaco, i tempi di sopravvivenza oscillano da 26 a 2469 giorni.¹⁶

PUNTI CHIAVE

- Le meningoencefalomieliti ad eziologia sconosciuta (MUO) comprendono un gruppo di malattie infiammatorie, non infettive, del sistema nervoso centrale.
- La diagnosi *ante-mortem* di MUO si basa sulla combinazione di segnalamento, anamnesi, reperti clinici all'esame neurologico, la presenza di lesioni in Risonanza Magnetica ed esame del liquido cerebrospinale.
- Quando presenti, le alterazioni in RM sono generalmente multifocali e asimmetriche, con coinvolgimento variabile di prosencefalo, tronco encefalico e midollo spinale; tali reperti variano in base al sottogruppo di MUO considerato.
- Pur non essendoci un protocollo terapeutico standardizzato, la terapia immunosoppressiva prevede solitamente l'impiego di glucocorticoidi, come il prednisolone, ed altri farmaci immunosoppressivi, di cui la citarabina rappresenta la principale molecola impiegata.
- La prognosi risulta variabile ma tendenzialmente riservata; il riconoscimento di alcune caratteristiche in RM può aiutare nell'individuare i pazienti con prognosi peggiore.

Meningoencephalitis of unknown origin in dogs - diagnosis, therapy and outcome

Summary

The meningoencephalitis or meningoencephalomyelitis of unknown origin (MUO) are a group of inflammatory non-infectious diseases of the central nervous system. The term "MUO" has been introduced to cover the three specific subtypes of MUO that can only be confirmed based on histopathology, including the granulomatous meningoencephalomyelitis (GME), the necrotizing meningoencephalitis (NME) and the necrotizing leukoencephalitis (NLE). Generally, a diagnosis of MUO is made based on a combination of signalment, neurological examination results, magnetic resonance imaging (MRI) findings and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. The prognosis for MUO is considered generally poor and the cornerstone treatment modality is a multimodal immunosuppressive therapy. To date, there is no consensus on the best treatment options for MUO.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Vitale S, Foss K. Immune-Mediated Central Nervous System Disease-Current Knowledge and Recommendations. *Topics in Companion Animal Medicine* 34:22-29, 2019.
3. Coates JR, Jeffery ND. Perspectives on Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin. *Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice* 44:1157-1185, 2014.
4. Talarico LR, Schatzberg SJ. Idiopathic granulomatous and necrotizing inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *Journal of Small Animal Practice* 51: 138-149, 2010.
5. Fankhauser R, Fatzer R, Luginbühl H. Reticulosis of the central nervous system (CNS) in dogs. *Advances in Veterinary Sciences and Comparative Medicine*; 16:35-71, 1972.
6. Braund KG, Vandeveld M, Walker TL, *et al.* Granulomatous meningoencephalomyelitis in six dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* May 15;172:1195-200, 1978.
7. Vandeveld M. Primary reticulosis of the central nervous system. *Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice* Feb:57-63, 1980.
8. Granger N, Smith PM, Jeffery ND. Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: a systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *Veterinary Journal* 184:290-7, 2010.
9. Flegel T. Breed-Specific Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Necrotizing Encephalitis in Dogs. *Frontiers in Veterinary Sciences* Dec 4;4:203, 2017.
10. Wolff CA, Holmes SP, Young BD, *et al.* Magnetic resonance imaging for the differentiation of neoplastic, inflammatory, and cerebrovascular brain disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26(3):589-97, 2012.
11. Lamb CR, Croson PJ, Cappello R, *et al.* Magnetic resonance imaging findings in 25 dogs with inflammatory cerebrospinal fluid. *Veterinary Radiology Ultrasound* 46(1):17-22, 2005.
12. Vandeveld M, Higgins RJ, Oevermann A. Inflammatory diseases. In: Vandeveld M, Higgins RJ, Oevermann A. Ed. *Veterinary Neuropathology*. Wiley-Blackwell 2012, pp 72-77.
13. Smith PM, Stalin CE, Shaw D, *et al.* Comparison of two regimens for the treatment of meningoencephalomyelitis of unknown etiology. *Journal Veterinary Internal Medicine* 23:520-6, 2009.
14. Coates JR, Barone G, Dewey CW, *et al.* Procarbazine as adjunctive therapy for treatment of dogs with presumptive antemortem diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis: 21 cases (1998-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:100-6, 2007.
15. Lowrie M, Smith PM, Garosi L. Meningoencephalitis of unknown origin: investigation of prognostic factors and outcome using a standard treatment protocol. *Veterinary Record* 18;172(20):527, 2013.
16. Lowrie M, Thomson S, Smith P, *et al.* Effect of a constant rate infusion of cytosine arabinoside on mortality in dogs with meningoen-

- cephalitis of unknown origin. *Veterinary Journal* 213:1-5, 2016.
17. Stee K, Broeckx BJG, Targett M, *et al.* Cytosine arabinoside constant rate infusion without subsequent subcutaneous injections for the treatment of dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Veterinary Record* 8;187(11):e98, 2020.
 18. Oliphant BJ, Barnes Heller HL, *et al.* Retrospective study evaluating associations between midline brain shift on magnetic resonance imaging and survival in dogs diagnosed with meningoencephalitis of unknown etiology. *Veterinary Radiology Ultrasound* 58(1):38-43 2017.
 19. Muñana KR, Luttgen PJ. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). *Journal of American Veterinary Medical Association* 15;212(12):1902-6, 1998.
 20. Cornelis I, Volk HA, Van Ham L, *et al.* Prognostic factors for 1-week survival in dogs diagnosed with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Veterinary Journal* 214:91-5, 2016.
 21. Barnoon I, Shamir MH, Aroch I, *et al.* Retrospective evaluation of combined mycophenolate mofetil and prednisone treatment for meningoencephalomyelitis of unknown etiology in dogs: 25 cases (2005-2011). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)*. 26(1):116-24, 2016.
 22. Young BD, Levine JM, Fosgate GT, *et al.* Magnetic resonance imaging characteristics of necrotizing meningoencephalitis in Pug dogs. *Journal Veterinary Internal Medicine* 23(3):527-35, 2009.



VET CHANNEL

EV
scivac
SIVAE
SIVE
sivar
ANMVI

È ONLINE!

VetChannel.it
il canale Veterinario
dove vuoi, quando vuoi.