

# ISTIOCITOSI MALIGNA MENINGOENCEFALICA IN UN CANE PASTORE BERNESE: QUADRI TC ED ANATOMOPATOLOGICO

MARIO DOLERA<sup>1</sup>, MONICA MUNDA<sup>2</sup>, CHIARA GIUDICE<sup>3</sup>,  
GIORGIO CAMMARATA<sup>3</sup>, CRISTINA CANEPA<sup>4</sup>, OTTAVIANO POZZA<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Medico Veterinario Libero Professionista, Romanengo - CR

<sup>2</sup> Centro Diagnostico Veterinario CDV, Milano

<sup>3</sup> Sezione di Anatomia Patologica Veterinaria e Patologica Aviare, Milano

<sup>4</sup> Libero Professionista, Novara

<sup>5</sup> Istituto di Patologia Speciale e Clinica Medica Veterinaria, Milano

## Riassunto

Vengono illustrati per la prima volta i reperti TC di istiocitosi maligna intracranica in un cane Pastore Bernese. I quadri rilevati in TC sono confrontati con i corrispondenti aspetti anatomopatologici e la diagnosi è confermata dall'esame istopatologico.

## Summary

*In this report we describe CT findings of a meningoencephalic form of malignant histiocytosis in the Bernese mountain dog. CT and gross pathology are compared and the diagnosis is histologically confirmed.*

I disordini proliferativi istiocitari costituiscono una condizione di frequente riscontro nei cani di razza Pastore Bernese. Le forme cliniche nonché le lesioni sottostanti sono state ampiamente descritte in letteratura, ma i sintomi di ordine neurologico encefalico, per quanto frequentemente riportati, non sono mai stati oggetto di circostanziate indagini neuroradiografiche<sup>1-12</sup>. Nel presente lavoro vengono illustrati per la prima volta i reperti TC di istiocitosi maligna intracranica in un soggetto di questa razza.

## CASO CLINICO

Un cane Pastore del Bernese maschio di 8 anni è stato presentato per consulto neurologico in seguito a crisi convulsive sviluppatesi nell'arco di una settimana e seguite da stato stuporoso persistente. Il soggetto nell'anno precedente aveva sofferto di ripetuti e recidivanti disturbi respiratori inquadri inizialmente come fatti broncopneumonici e trattati con discreto successo mediante antibioticoteraia. Tuttavia, nonostante la temporanea assenza di sintomi respiratori, l'esame radiografico del torace evidenziava un disegno intersti-

ziale nodulare diffuso all'intero campo polmonare (noduli di differenti dimensioni da 1 a 2 cm di diametro) (Fig. 1A). In successivi esami radiografici, si rendeva altresì manifesto lo sviluppo di una massa a livello polmonare destro (Fig. 1B).

Al momento della visita il soggetto mostrava uno stato mentale profondamente letargico intervallato da fugaci episodi eccitativi accompagnati da vocalizzazioni e un decubito sternale permanente. All'esame obiettivo generale si riscontrava un buono stato di nutrizione, moderata ipertermia (39,6° C), moderata polipnea, moderata tachicardia con iposfigmia, lieve disidratazione, lieve linfadenomegalia diffusa, abbondante scolo purulento nasale bilaterale. L'esame neurologico, oltre ai sintomi già descritti relativi allo stato mentale e alla postura, rilevava una tetraparesi spastica con ipereflessia clonica toraco-pelvica, forte riduzione della sensibilità cutanea facciale ed auricolare, pupille centrali miotiche anche in condizioni di buio, assenza di riflessi oculo-cefalo-giri e quadro fundico nella norma. Stante il forte ottundimento del sensorio, le reazioni posturali, nonché la reazione al gesto di minaccia non sono state valutate. Tale quadro (alternanza tra ipereccitazione ed incoscienza, tetraparesi spastica ed assenza dei riflessi oculo-cefalo-giri) era suggestivo di localizzazione encefalica diffusa con particolare coinvolgimento del tronco cerebrale. In prima istanza la diagnosi differenziale eziologica ha considerato le forme infettivo-infiammatorie e le forme neoplastiche.

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 3/2/2004 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 26/5/2004”.



Figura 1A



Figura 1B

FIGURA 1 - (A) RX torace in proiezione II sx evidenziante disegno nodulare multiplo. (B) RX torace in proiezione sagittale vd eseguito 6 mesi dopo evidenziante una lesione ascrivibile a massa nell'emitorace dx.

L'iter diagnostico ha previsto l'esecuzione di un esame TC dell'encefalo<sup>a</sup>. Previa reidratazione del paziente per circa 20 minuti, considerato l'elevato rischio anestesiológico (paziente collocato in classe ASA 5) si è optato per l'esecuzione dell'esame in sedazione (Diazepam 0,2 mg/kg ev lenta). Durante l'esame è stato somministrato ossigeno mediante maschera e Ringer lattato ev alla velocità d'infusione di 10 ml/kg/h. Sono state eseguite scansioni assiali contigue di 5 e 2 mm di spessore condotte dall'etmoide all'occipite pre- e post-somministrazione di mezzo di contrasto (mdc) endovenoso (Visipaque<sup>®</sup> 270). All'esame diretto si è rilevato l'asimmetrico ampliamento moderato dei ventricoli laterali, più evidente a destra e, nel contesto dei

<sup>a</sup> TOSCHIBA 600HT.

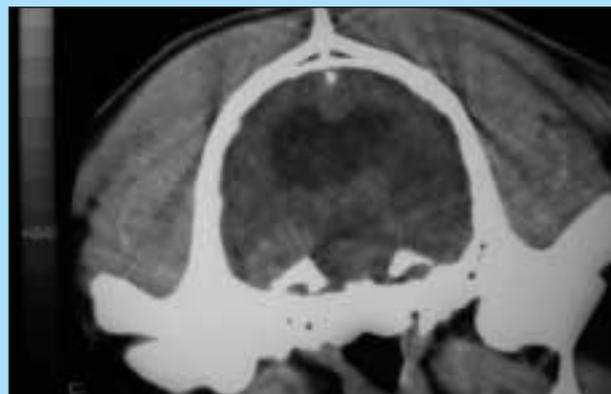


Figura 2A



Figura 2B

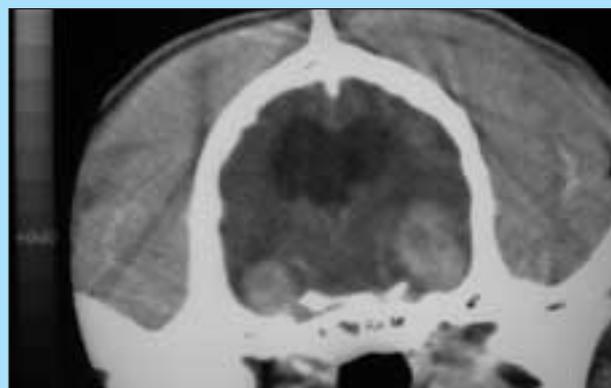


Figura 2C



Figura 2D

FIGURA 2 - Esame TC, scansioni assiali. (A) esame diretto: si nota, oltre all'idrocefalo, nel contesto del lobo temporale sx un'ampia area ipodensa ed a dx un'area più piccola moderatamente iperdensa. Dopo mdc ev si rileva (B, C) impregnazione nodulare nel contesto delle suddette aree, impregnazione diffusa piaie in relazione alla convessità sx ed alla base del diencefalo che appare fortemente compresso trasversalmente e, in (D) una lesione ipercaptante a livello sellare da riferirsi ad irregolare aumento di volume dell'ipofisi.



Figura 3A



Figura 3C

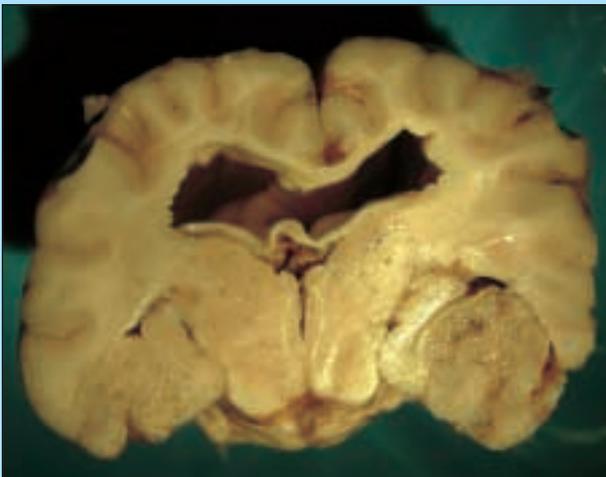


Figura 3B

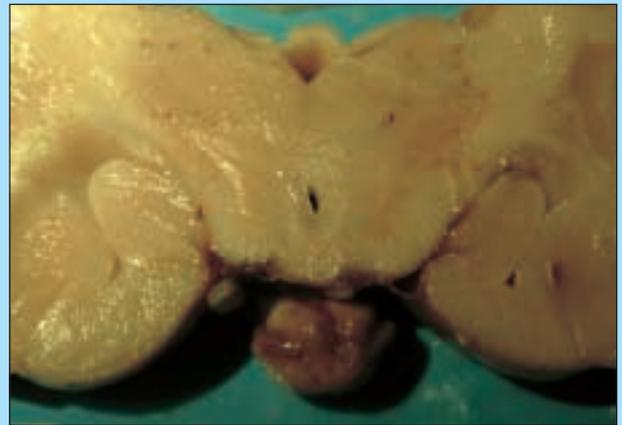


Figura 3D

**FIGURA 3** - (A) Aspetto ventrale dell'encefalo dopo fissazione: si noti l'irregolarità di superficie della faccia ventrale dei lobi temporali nonché l'ipofisomegalia. Le linee in rosso nella figura individuano i piani di taglio relativi alle superfici di sezione sotto illustrate. (B) Sezione trasversale dell'encefalo condotta a livello del terzo diencefalico caudale evidenziante le due lesioni nodose. (C) Sezione trasversale dell'encefalo condotta a livello mesencefalico: la lesione di sx è stata enucleata. (D) Particolare dell'ipofisi, vista caudale: si noti l'irregolare aumento di volume.

lobi temporali in posizione basale, due aree simmetriche l'una a destra lievemente iperdensa (densità media pari a 50 UH), l'altra a sinistra ipodensa (18 UH) (Fig. 2).

Dopo mdc si è rilevata un'impregnazione marcata nelle suddette aree (105 UH) con evidenza di due noduli di forma irregolarmente tondeggianti che raggiungevano la superficie basale dell'encefalo. La meninge piale era diffusamente impregnata e l'ipofisi si presentava irregolarmente aumentata di volume. Si riconosceva altresì importante effetto massa determinante compressione sul tronco cerebrale (Fig. 2). La diagnosi differenziale radiografica ha considerato un ampio ventaglio comprendente neoplasie sistemiche, metastatiche, primitive multiple e le flogosi granulomatoze.

Allo scopo di meglio chiarire il quadro tomografico, previa somministrazione di mannitolo ev alla dose di 0,5 g/kg e fentanile ev alla dose di 2 mcg/kg è stato eseguito un prelievo liquorale in sede lombare. La pressione d'uscita è parsa normale; di colore paglierino, il liquor risultava acellulare sia all'esame a fresco in camera contaglobuli che all'esame dopo arricchimento per sedimentazione mentre il titolo proteico era pari a 134 mg/dl.

Sulla scorta della proteinorachia in assenza di pleocitosi infiammatoria (dissociazione proteino-citologica) l'ipotesi diagnostica neoplastica è stata considerata la più probabile.

Il soggetto è deceduto spontaneamente 48 ore dopo. A causa di limitazioni poste dai proprietari, previo consenso si è proceduto esclusivamente al prelievo dell'encefalo in toto. Questo è stato fissato in formalina tamponata al 10% per 10 giorni, indi tagliato trasversalmente per ottenere sezioni complete di 5 mm che potessero essere facilmente confrontate con le corrispondenti scansioni TC (Fig. 3). L'esame macroscopico evidenziava un'ipofisi di circa 1 cm di diametro e di profilo irregolare (Fig. 3A e D). La superficie basale di entrambi i lobi temporali si mostrava irregolare con aree di iperemia piale (Fig. 3A). Una sezione trasversale dell'encefalo condotta anteriormente ai corpi mammillari dimostrava una modica dilatazione dei ventricoli laterali (idrocefalo) e due formazioni nodose tra il lobo piriforme (medialmente) e la porzione basale del giro ectosilviano (lateralmente) a livello della fessura rinale posteriore. Tali lesioni risultavano lievemente più consistenti del circostante tessuto encefalico e finemente cribrose (Fig. 3B). Il contorno della

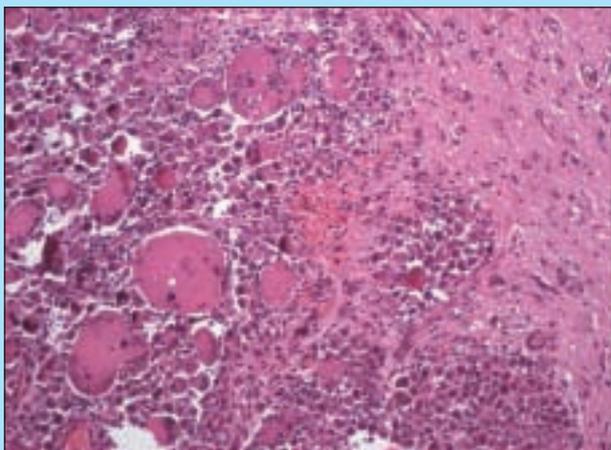


FIGURA 4 - Ematossilina-eosina 10x. Denso tappeto di cellule neoplastiche rotonde, con spiccati caratteri di pleomorfismo, e cellule giganti multinucleate infiltrano diffusamente il parenchima cerebrale.

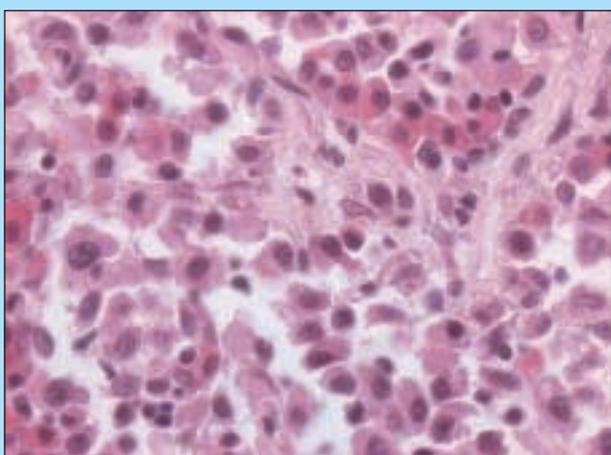


FIGURA 5 - Ematossilina-eosina 40x. Ipofisi: cellule neoplastiche rotonde con caratteristiche sovrapponibili a quelle riscontrate nell'encefalo, infiltrano diffusamente l'adenoiipofisi.

formazione di sinistra appariva ben delimitato e, nella porzione individuata dal taglio, separabile dalla corteccia cerebrale; la formazione di destra presentava confini più sfumati e non era clivabile dal circostante tessuto nervoso. All'esame istologico il tessuto neoformato era costituito da un denso tappeto di cellule rotonde, non coese, che infiltravano le meningi e, nella formazione di sinistra, anche il parenchima cerebrale sottostante. Le cellule neoplastiche, caratterizzate da notevole pleomorfismo (anisocitosi/anisocariosi), presentavano, in genere, abbondante citoplasma eosinofilo schiumoso e nucleo tondeggiante, spesso indentato, con cromatina densa e nucleolo evidente. Erano inoltre frequenti cellule giganti mono o multinucleate (fino a 15 nuclei) con abbondantissimo citoplasma, debolmente eosinofilo, finemente vacuolizzato. L'indice mitotico era elevato (2-3 x HPF) (Fig. 4). Si repertavano inoltre foci multipli di necrosi coagulativa, accompagnati da infiltrato infiammatorio linfococitario, e piccole emorragie anche a carico del tessuto cerebrale non infiltrato dalla neoplasia. Il reperto istologico meningoencefalico si configurava pertanto con le caratteristiche di un'istocitosi maligna. Anche l'ipofisi risultava diffusamente infiltrata da identici elementi neoplastici (Fig. 5).

## DISCUSSIONE

Nel Pastore Bernese sono noti disordini proliferativi istiocitari<sup>1-12</sup>.

Le forme maligne di istocitosi sono oggi definite come sarcomi istiocitici. Più in particolare, i sarcomi istiocitici localizzati riguardano primitivamente una sede mentre l'istocitosi maligna rappresenta la forma disseminata del sarcoma istiocitico, caratterizzata dall'incontrollata proliferazione di istiociti recanti segni diffusi di atipia maligna<sup>13</sup>. I segni clinici respiratori e neurologici sono i più frequenti a riscontrarsi<sup>5,6</sup>; in uno studio viene infatti riportata un'incidenza pari a 90% di lesioni polmonari radiograficamente evidenziabili<sup>8</sup>. Questa forma di istocitosi è sempre ad esito infausto<sup>12</sup>.

Nell'istocitosi sistemica, per contro, gli infiltrati istiocitari tissutali (cute, linfonodi, polmoni, milza, reni, midollo osseo, tessuti molli orbitari) non presentano caratteri istologici di malignità<sup>12</sup>. L'istocitosi maligna e l'istocitosi sistemica rappresenterebbero due forme di una stessa patologia per la quale si sospetta fortemente un'alterazione genetica. Descritta anche in altre razze, come Golden Retriever, Rottweiler, Dobermann, il Pastore Bernese presenta un rischio 225 volte superiore di sviluppare istocitosi maligna<sup>7</sup>. Epidemiologicamente predilige i maschi di mezza età. La preponderanza di maschi può altresì suggerire una trasmissione legata al sesso<sup>5</sup>.

Sebbene la sintomatologia neurologica sia una manifestazione clinica di frequente segnalazione, esistono pochissimi casi di istocitosi maligna in cui le lesioni nervose sono state descritte compiutamente. In uno studio<sup>5</sup>, 5 dei 13 casi riportati recavano lesioni nervose: tre di questi presentavano un infiltrato istiocitario epidurale determinante compressione spinale e conseguente paraparesi, nei rimanenti due, che manifestavano episodi convulsivi ed incoordinazione, l'esame istopatologico dimostrava un'infiltrazione istiocitaria meningea e corticale encefalica. In un caso di istocitosi maligna di un Golden Retriever l'infiltrazione istiocitica durale in corrispondenza dell'intumescenza cervicale era causa di monoparesi anteriore<sup>14</sup>. È stato altresì descritto un caso di istocitosi maligna esclusivamente encefalica in uno Schnauzer, deceduto a causa di una crisi convulsiva protratta, che all'esame necroscopico mostrava una massa scarsamente delimitata a base d'impianto meningeo ed irregolarmente infiltrante il sottostante parenchima cerebrale parieto-temporale<sup>15</sup>.

Dall'esame della letteratura veterinaria si evince che il presente lavoro costituisce la prima segnalazione di uno studio TC relativo ad un caso di istocitosi maligna meningoencefalica del Pastore Bernese confermata istopatologicamente. L'esame TC ha ben evidenziato le due lesioni nodulari nell'ambito dei lobi temporali. Dal punto di vista densitometrico queste risultavano una lievemente iperdensa, l'altra ipodensa all'esame diretto e marcatamente ipercaptanti dopo mdc ev (indicativo di buona vascolarizzazione). Per quanto concerne la localizzazione, possono essere avanzati interessanti spunti di discussione. Ancorché le lesioni apparissero profondamente indovate nel parenchima cerebrale, esse si estendevano sino a raggiungere il margine più periferico del lobo. Tali rilievi potevano far sorgere dubbi sull'origine intrassiale (nel parenchima cerebrale) piuttosto che extrassiale (nella meninge o nei tessuti della base cranica). In generale, il riconoscimento dell'origine di una lesione rispetto alle strutture assiali costituisce uno degli aspetti semeiologici tomo-

grafici fondamentali in quanto orienta la diagnosi differenziale: sono infatti sede di lesione extrassiale le meningi e gli spazi liquorali attinenti, l'ipofisi ed i tessuti extra-cerebrali<sup>16,17</sup>. Un aiuto al riconoscimento dell'origine della lesione può derivare dall'attento esame dei tessuti circostanti che appaiono dislocati in modo centrifugo nel caso di lesione intrassiale, centripeto per l'extrassiale<sup>16,17</sup>. Tuttavia questo è abbastanza semplice qualora il parenchima circostante sia sede di strutture anatomiche ben distinguibili all'esame TC, come ventricoli laterali, falce, solchi cerebrali maggiori mentre nel caso in esame, data l'uniformità strutturale della parte basale dei lobi temporali e dei lobi piriformi, questo risultava difficile. Un altro dato semeiologico suggestivo, ancorché non completamente probante di origine meningeo, è costituito dal segno della cosiddetta "coda durale" (ispessimento della dura in corrispondenza del raccordo tra meninge normale e patologica evidente dopo mdc ev)<sup>16,17</sup>, tuttavia anche questo segno, meglio riconoscibile all'esame tomografico a risonanza magnetica, non era visibile nel caso in oggetto. Per queste ragioni si è dovuto formulare un diagnostico differenziale ampio che comprendesse lesioni ascrivibili ad entrambe le origini. In letteratura vengono segnalati ispessimenti/infiltrazioni meningei multipli nel caso di meningiomi polifocali (per altro rari nel cane)<sup>18</sup>, nei sarcomi e nei linfomi meningei<sup>19,20</sup>; d'altro canto, lesioni nodulari parenchimali plurime possono riscontrarsi nelle forme neoplastiche metastatiche<sup>16,17</sup>, nel linfoma e nel plasmocitoma cerebrale<sup>21</sup> o nelle flogosi granulomatose (ad es. tubercolosi, toxoplasmosi, meningoencefalite granulomatoza)<sup>16,17,20</sup>. La diagnosi anatomopatologica è stata di istiocitosi maligna. È noto che questa patologia neoplastica possa dar luogo a lesioni intra- ed extrassiali a seconda che coinvolga preminentemente il rivestimento meningeo o le guaine piali che accompagnano i vasi encefalici. Nel nostro caso la lesione di sinistra era extrassiale e facilmente clivabile, per contro quella di destra era intrassiale. Il quadro anatomopatologico osservato non si discosta dalle descrizioni fornite dagli altri autori per le lesioni encefaliche dell'istiocitosi maligna (formazione di noduli anche voluminosi meningei ed infiltrazione parenchimale ad opera di istiociti neoplastici)<sup>5,14,15,21a,21b</sup>.

Questo dato conferma la difficoltà ben nota in neuroradiologia umana nel formulare un giudizio sulla clivabilità di una lesione sulla scorta del quadro tomografico anche in condizioni tecniche ottimali<sup>16,17</sup>. Pare a questo punto interessante segnalare come l'aspetto macroscopico ricordasse molto quello dei meningiomi meningoteliali che, del resto, esibiscono segni TC ben sovrapponibili a quelli riscontrati alla diagnostica per immagini<sup>16</sup>. Un cenno a parte merita l'aumento di volume dell'ipofisi. Tanto all'esame TC che a quello RM viene considerata di dimensioni aumentate un'ipofisi il cui profilo dorsale superi i processi clinoidi nelle scansioni assiali<sup>22-24</sup>. Causa di tale aumento sono considerati fondamentalmente i tumori primitivi ipofisari (adenomi, adenocarcinomi). L'esame TC encefalico, a causa della limitata risoluzione spaziale rispetto a RM, può in taluni casi lasciare dubbi sulla struttura anatomica responsabile dell'espanso sellare: diagnosi differenziali di ipofisomegalia sono infatti considerati i meningiomi ed i sarcomi della base, i gliomi ottico-diencefalici, i craniofaringiomi etc<sup>16,17</sup>. Anche sulla scorta del caso esaminato, l'infiltrazione ipofisaria nel contesto di un processo neoplastico sistemico rappresenta dunque un'ulteriore diagnosi differenziale eziologica da te-

nere in debito conto. Va al proposito sottolineato che anche in medicina umana è descritta l'istiocitosi tra le cause di ipofisomegalia<sup>17</sup>. Si può quindi ipotizzare una predilezione di questa neoplasia per tale distretto anatomico. Più in generale, va ricordato che i sarcomi istiocitici dell'uomo a sede meningo-encefalica esibiscono quadri TC e RM assimilabili a quelli rilevati nel paziente in esame<sup>13,16,17</sup>.

La TC presenta limiti ben noti nello studio delle strutture encefaliche sottotentoriali e fondamentalmente imputabili a fenomeni di indurimento del fascio fotonico stante il notevole spessore delle ossa della base cranica. Nel caso in esame, la diagnosi anatomica scaturita dalla visita neurologica (localizzazione diffusa con particolare coinvolgimento del tronco cerebrale) avrebbe dovuto far optare per un esame in RM. La scelta a favore dell'esame TC è stata in questo caso motivata dalle gravi condizioni generali in cui versava il paziente che sconsigliavano l'esecuzione di una narcosi indispensabile al mantenimento dell'immobilità per l'espletamento di un esame RM. La TC, consentendo uno studio dell'encefalo in modo molto più rapido sia pur meno sensibile e specifico rispetto alla RM, risulta infatti particolarmente adatta per l'esecuzione di studi in semplice sedazione. Questa esigenza è del resto avvertita anche in medicina umana: in caso di paziente non collaborante si preferisce procedere ad un primo esame TC demandando alla RM i soggetti bisognosi di approfondimento<sup>16,17</sup>.

La molteplicità e simmetria delle lesioni intracraniche nonché la ricca vascolarizzazione delle strutture coinvolte suggerisce una possibile derivazione metastatica. Per quanto concerne la sintomatologia neurologica, una tetraparesi spastica in un soggetto letargico con assenza dei riflessi oculo-cefalo-giri e pupille miotiche è fortemente suggestiva di coinvolgimento del tronco cerebrale<sup>25</sup>. L'esame TC ha evidenziato che tale coinvolgimento era da riferirsi alla compressione esercitata da parte delle lesioni ma più ancora dall'edema perilesionale sul tronco cerebrale. Tuttavia, gli episodi eccitativi pregressi (crisi convulsive) ed in atto (vocalizzazioni) suggerivano anche un significativo coinvolgimento sovratentoriale<sup>25</sup>.

Nel paziente in oggetto, anche se non è stata condotta una necropsia completa, è ragionevole supporre che le lesioni nodulari polmonari rilevate radiologicamente fossero espressione della stessa malattia. Il miglioramento della sintomatologia respiratoria cronica dopo antibioticoterapia può essere riferito al controllo delle infezioni secondarie che possono accompagnarsi alle lesioni neoplastiche polmonari.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Poiché questo lavoro costituisce la prima descrizione di un quadro TC di istiocitosi maligna meningo-encefalica nel Pastore Bernese è necessario valutare un significativo numero di casi per poter stabilire eventuali differenze nei quadri tomografici. Tuttavia in questa razza l'evidenza TC di lesioni nodulari encefaliche impone di considerare nella diagnosi differenziale anche tale patologia.

## Parole chiave

*Istiocitosi, TC, Bernese.*

**Key words**

*CT, malignant histiocytosis, Bernese mountain dog.*

**Bibliografia**

1. CARPENTER J.L., THORNTON G.W., MOORE F.M. & KING M.W. (1987) Idiopathic periadnexal multinodular granulomatous dermatitis in twenty two dogs. *Veterinary Pathology* 24, 5-10.
2. FRYE F.L., CARNEY J. & CULVEL J.J.E. (1969) Generalised eruptive histiocytoma in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 155, 1465-1466.
3. THORNTON R.N. & TISDAL C.J. (1988) Multiple cutaneous histiocytosis in two dogs. *New Zealand Veterinary Journal* 36, 192-193.
4. WELLMAN M.L., DAVENPORT D.J., MORTON D. & JACOBS R.M. (1985) Malignant histiocytosis in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 187, 919-921.
5. MOORE P.F. & ROSIN A. (1986) Malignant histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Veterinary Pathology* 23, 1-10.
6. ROSIN A. MOORE P.F. & DUBIELZIG R. (1986) Malignant histiocytosis in Bernese mountain dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 188, 1041-1045.
7. SHAIKEN L.C., EVANS S.M. & GOLDSCHMIDT M.H. (1991) Radiographic findings in canine malignant histiocytosis. *Veterinary Radiology* 32, 237-242.
8. SCHMIDT M.L., RUTTEMAN G. & WOLVECAMP P. (1992) Canine malignant histiocytosis (MH): clinical and radiographic findings. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 117, 43-44.
9. MOORE P.F. (1984) Systemic histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Veterinary Pathology* 21, 554-563.
10. SCOTT D., ANGARANO D.K. & SUTER M.M. (1987) Systemic histiocytosis in two dogs. *Canine Practice* 14, 7-12.
11. SCHERLIE P.H., SMEDES S.L., FELTZ T., DOUGHERTY S.S. & RIIS R.C. (1992) Ocular manifestation of systemic histiocytosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201, 1229-1232.
12. PATERSON S., BOYDELL P. & PIKE R. (1995) Systemic histiocytosis in the Bernese mountain dog. *Journal of Small Animal Practice* 36, 233-236.
13. AFFOLTER V.K. & MOORE P.F. (2002) Localised and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Veterinary Pathology* 39, 74-83.
14. HAYDEN D.W., WATERS D.J., BURKE B.A. & MANIVEL J.C. (1993) Disseminated malignant histiocytosis in a Golden Retriever: clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical findings. *Veterinary Pathology* 30, 256-264.
15. CHANDRA A.M.S., GINN P.E. (1999) Primary malignant histiocytosis of the brain in a dog. *Journal of Comparative Pathology* 121, 77-82.
16. DAL POZZO G. (2000) *Compendio di Tomografia Computerizzata e TC spirale*. UTET, Torino
17. DAL POZZO G. (2001) *Compendio di Risonanza Magnetica*. UTET, Torino.
18. HAY W.H., OGILVIE G.K., PARKER A.J., DANIEL G.B., DORNER J.L. & SIMON J. (1987) Disseminated meningeal tumor in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191(6):692-694.
19. BRITT J.O., SIMPSON J.G. & Howard E.B. (1984) Malignant lymphoma of the meninges in two dogs. *Journal of Comparative Pathology* 94, 45-53.
20. SPECIALE J., VAN WINKLE T.J., STEINBERG S.A. & WOERTMAN J.A. (1992) Computed tomography in the diagnosis of focal granulomatous meningoencephalitis: retrospective evaluation of three cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 28, 327-332.
21. SCHEPPARD B.J., CHRISMAN C.L., NEWELL S.M., RASKIN R.E. & HOMER B.L. (1997) Primary encephalic plasma cell tumor in a dog. *Veterinary Pathology* 34, 621-627.
- 21a. KOESTNER A., BILZER T., FATZER R., SCHULMAN F.Y., SUMMER B.A., VAN WINKLE T.J. (1999) Histological classification of tumors of the nervous system of domestic animals. *World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals*, 2nd series, vol. V, page 32. AFIP, Washington, D.C.
- 21b. KOESTNER A., HIGGINS R.J. Tumors of the nervous system. In: Meuten D.J. *Tumors in domestic animals*. Fourth edition. Cap. 14; pag. 697-738.
22. DUESBERG C.A., FELDMAN E.C., NELSON R.W., BERTOY E.H., DUBLIN A.B. & REID M.H. (1995) Magnetic resonance imaging for diagnosis of pituitary macrotumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206(2) 657-662.
23. MEIJ B.P., VOORHOUT G., VAN DEN INGH T.S., HAZEWINKEL H.A., TESKE E. & RIJNBERK A. (1998) Results of transphenoidal hypophysectomy in 52 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Veterinary Surgery* 27, 246-261.
24. KIPPENES H., GAVIN P.R., KRAFT S.L., SANDE R.D. & TUCKER R.L. (2000) Mensuration of the normal pituitary gland from magnetic resonance images in 96 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 42(2), 130-133.
25. OLIVER J.E., LORENZ M.D., KORNEGAY J.N. (1997) *Handbook of Veterinary Neurology*. Saunders, Philadelphia.