

Meningoencefalitis Necrotizante del perro Pug: primera comunicación en Uruguay

Necrotizing Meningoencephalitis of Pug: first report in Uruguay

Delucchi L^{1*}, Feijóo G¹⁻², Romero A³, Quinteros C³, Fumagalli F¹⁻⁴, Rodríguez-Serpa C¹,
Dutra F.³

1- Departamento de Patología y Clínica de Pequeños Animales, Unidad de Neurología. Facultad de Veterinaria, Universidad de la República. A. Lasplacas 1550, Montevideo, 11600. Uruguay. 2- Departamento de Fisiología, Área Farmacología. Facultad de Veterinaria, Universidad de la República. A. Lasplacas 1550, Montevideo, 11600. Uruguay. 3- DILAVE Miguel C. Rubino, Laboratorio Regional Este, Treinta y Tres, Uruguay. 4- Clínica Semiológica, Facultad de Veterinaria. Universidad de la República. A. Lasplacas 1550, Montevideo, 11600. Uruguay.

*Autor para correspondencia: ldelucchi@fvet.edu.uy

Veterinaria (Montevideo) Volumen 51
Nº 200 (2015) 4 -14

Recibido: 21/12/2014
Aceptado: 3/3/2015

Resumen

Las enfermedades inflamatorias idiopáticas del sistema nervioso central de los caninos son enfermedades bastante frecuentes en la clínica neurológica de dichas especies. Dentro de este grupo de enfermedades se han descrito la meningoencefalomielitis granulomatosa, la leucoencefalitis necrotizante y la meningoencefalitis necrotizante del Pug. En el presente trabajo se describe el caso en un canino de raza Pug, macho de 15 meses de edad, que consultó por depresión, convulsiones y ataxia en los cuatro miembros. Dado la mala evolución del caso, por los signos clínicos y la raza se realizó un diagnóstico presuntivo de meningoencefalitis necrotizante del Pug. Debido a la gravedad del cuadro y a la pobre respuesta a la terapéutica instaurada se practicó la eutanasia por razones humanitarias. Realizados los estudios anatomo-patológicos estos confirmaron el diagnóstico, siendo el primer reporte documentado de la enfermedad en Uruguay.

Palabras clave:

Meningoencefalitis, Caninos, Pug.

Summary

Granulomatous meningoencephalomyelitis, necrotizing meningoencephalitis of Pug dog and necrotizing leukoencephalitis are common idiopathic inflammatory conditions of the canine central nervous system. In the present work we described the clinical report of a Pug dog 15 month old consulted for depression, seizures and ataxia of the four limbs. A presumptive diagnosis of necrotizing meningoencephalitis, was done. Due to the poor response to steroid therapy and the worsening of the clinical condition, the dog was euthanized. The pathology studies confirmed the diagnosis of necrotizing meningoencephalitis of Pug dog. This is the first report of the disease in Uruguay.

Key words:

Meningoencephalitis, Canines, Pug dog.

Introducción

Las enfermedades inflamatorias idiopáticas son enfermedades bastante comunes del sistema nervioso central (SNC) de caninos, dentro de las cuales se destacan tres: la meningoencefalomielitis granulomatosa (MEMG), la meningoencefalitis necrotizante (MEN) y la leucoencefalitis necrotizante (LEN). Cada una tiene características histopatológicas propias y se deben a respuestas aberrantes del sistema inmune contra el SNC (Schatzberg, 2010).

Si bien hace décadas que estas enfermedades han sido reconocidas, aun no se ha podido establecer la etiopatogenia de ellas de forma precisa y tampoco se han podido establecer protocolos de tratamiento eficaces.

El diagnóstico clínico presuntivo de estas patologías es un gran desafío ya que el diagnóstico definitivo se realiza por medio de la histopatología. Para poder llegar al diagnóstico clínico presuntivo es necesaria una aproximación multimodal de rutina en la clínica neurológica veterinaria, a saber, reseña, anamnesis, examen objetivo general, examen neurológico y localización neuroanatómica, análisis de fluido cerebro espinal (FCE), tests para enfermedades infecciosas y en caso de contar con ellas, estudios de imagen como Resonancia Magnética (RM) o Tomografía Axial Computarizada (TAC) (Schatzberg, 2010).

En la clínica la presentación de estas enfermedades es variable y están asociadas a inflamación del SNC, con signos multifocales o difusos. Si bien los signos extra-neurológicos son raros, puede cursar con pirexia y en el hemograma encontrar leucocitosis. El diagnóstico diferencial de estas enfermedades incluye anomalías genéticas, enfermedades metabólicas, meningoencefalitis infecciosas y causas tóxicas. Para aproximarnos en el diagnóstico debemos realizar una rutina básica de laboratorio que incluya hemograma, bioquímica sérica y análisis de orina, radiografía de tórax y ecografía de abdomen. La RM como prueba de imagen específica para el SNC es de ayuda importante en el diagnóstico de estas enfermedades (Young y col., 2009). El análisis del FCE puede mostrar pleiocitosis y aumento de la concentración de proteínas, aunque estos hallazgos también son compatibles con neoplasias o infecciones.

Las encefalitis necrotizantes básicamente son dos, la MEN y LEN y son desórdenes inflamatorios cuyas etiopatogenias se mantienen aún desconocidas igual que para el caso de la MEMG. Tradicionalmente llamadas como encefalitis necrotizante del Pug (Cordy y Holliday, 1989) o del Yorkshire Terrier (Tipold y col., 1993), también fueron diagnosticadas en otras razas como Maltés (Stalis y col. 1995), Chihuahua (Higgins y col., 2008), Pequinés (Cantile y col., 2001), West Highland White Terrier (Aresu y col., 2007), Bulldog francés (Timman y col., 2007).

La aparición de los signos por MEN varía entre los 6 meses de edad a los 7 años siendo más comúnmente afectados los perros jóvenes con un promedio de edad de 29 meses (Cordy y Holliday, 1989; Levine y col., 2008). La sobrevida es entre 93 días (Levine y col., 2008) y 131 días (Barber y col., 2012).

Los perros afectados con MEN y LEN generalmente manifiestan signos clínicos de afección cerebro talámica con predominio de lesiones del prosencéfalo. No obstante debido a su naturaleza inflamatoria multifocal, la aparición de signos clínicos puede ir variando de acuerdo al transcurso de la enfermedad. Los signos clínicos asociados a la MEN incluyen convulsiones, marcha en círculos, signos vértigo cerebelares, déficits visuales, depresión y muerte (Levine y col., 2008).

La MEN del Pug ha demostrado ser heredable aunque no se ha podido demostrar los mecanismos de la misma, proponiéndose como un desorden multifactorial. Fue encontrada una fuerte asociación entre el genotipo MEN en el Pug y el antígeno leucocitario canino clase II, lo que demuestra el rol del sistema inmune en la enfermedad (Greer y col., 2009; Greer y col., 2010).

Anticuerpos anti astrocitos y anti proteína ácida fibrilar glial fueron hallados en el FCE de caninos afectados aunque esto se puede encontrar también en patologías tumorales e incluso en animales sanos (Matsuki y col., 2004; Sibuya y col., 2007; Toda y col., 2007; Uchida y col., 1999).

En otras especies afectadas como el ser humano, la encefalopatía necrotizante aguda en los niños, ocurre

secundaria a una infección por Influenza o Parainfluenza (Neilson y col., 2009) y debido a mutaciones con cambio de sentido en el gen RANBP2 determinando susceptibilidad para casos familiares y recurrentes de encefalitis necrotizante aguda.

También se ha sospechado una causa infecciosa viral en la MEN del Pug por la similitud de los hallazgos histopatológicos a este tipo de infecciones (Cordy y Holliday, 1989; Schatzberg y col., 2005). Las lesiones encontradas en caninos con MEN son similares a las encontradas en humanos afectados por meningoencefalitis por Herpesvirus por lo que se sospecha que pueda ser provocada por Herpesvirus canino tipo 1 (HVC 1) (Cordy y Holliday, 1989; Whitley y Gnam, 2002). Como el HVC 1 puede causar encefalitis en neonatos, se piensa que la MEN pueda ser provocada por una reagudización de una infección latente por este virus, aunque muchos intentos de aislamiento fracasaron (Adams y col., 1973; Barber y col., 2012; Percy y col., 1968; Schatzberg, 2010; Whitley y Gnam, 2002).

En la histopatología de estas enfermedades (MEN y LEN) se encuentra una meningoencefalitis no supurativa con necrosis bilateral y asimétrica. Comúnmente la MEN afecta los hemisferios cerebrales y la sustancia blanca subcortical con elementos inflamatorios que se extienden desde las leptomeninges hasta la corona radiata (Summers y col., 1995). La zona de demarcación entre sustancia gris y sustancia blanca se puede llegar a perder, y hay presencia de áreas de malacia, necrosis con licuefacción y cavitación. En las meninges se puede observar infiltrado de células plasmáticas, linfocitos y ocasionalmente histiocitos, más común en la zona correspondiente a surcos y fisuras (Schatzberg, 2010).

En el presente trabajo se describe un caso clínico de un canino de raza Pug atendido en la Unidad de Neurología del Departamento de Patología y Clínica de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de la República, presentando convulsiones y ataxia. Dado el agravamiento progresivo del cuadro se optó por practicar la eutanasia. En la anatomía patológica se confirmó el diagnóstico de MEN realizado en DILAVE, Laboratorio Regional Este, Treinta y Tres. Este sería el primer diagnóstico de esta enfermedad en Uruguay.

Materiales y métodos

Reseña y motivo de consulta

Fue traído a la consulta de la Unidad de Neurología, un canino macho, de raza Pug o Carlino, de manto beige, de 15 meses de edad, por una segunda opinión, presentando un cuadro de convulsiones tónico-clónicas generalizadas y ataxia en los cuatro miembros de 30 días de evolución. Dichas convulsiones fueron 2 episodios con 15 días de separación. Además desde esa fecha presentó alteración en el sueño deambulando durante la noche.

Examen clínico

Se le realizó el examen objetivo general y luego se le practicó el examen neurológico en su primera visita y en el control a los 30 días.

Exámenes paraclínicos

Le fue indicado hemograma, bioquímica sérica, análisis de orina, serología para *Toxoplasma gondii* y *Neospora caninum*, test comercial para distemper y análisis del fluido cerebro espinal. En cuanto a estudios de imagen se le indicó radiografías de tórax y ecografía abdominal.

Exámenes patológicos

El examen post-mortem y el estudio histopatológico se realiza en el Laboratorio Regional Este, DILAVE Miguel C. Rubino, Treinta y Tres, Uruguay. Se realiza la necropsia y se toman muestras de diferentes tejidos de hígado, bazo, riñón, pulmón y corazón y especialmente el encéfalo, médula espinal cervical y tóraco-lumbar los cuales se fijan en formol bufferado al 10% durante al menos 10 días. Se hace un estudio macroscópico de los mismos y se cortan transversalmente en forma seriada en láminas de 0.5 cm de espesor. Muestras de diferentes órganos y de diferentes regiones del SNC (corteza cerebral frontal, parietal y occipital, núcleos de la base, tálamo, hipocampo, mesencéfalo, cerebelo, médula oblonga, obex y médula espinal) se incluyeron en parafina, se cortaron a 6 – 7 μ m y se colorearon con la técnica de Hematoxilina y Eosina (H&E).

Resultados

Examen objetivo general

El animal era normotermo (38,4 °C), con la mucosa oral normocoloreada y las mucosas oculares congestivas, correspondiendo a un cuadro de queratoconjuntivitis. El pulso fue de 60 latidos por minuto. El sensorio se encontró deprimido, estando durante toda la consulta en decúbito lateral o esternal.

Examen neurológico

Se realizó uno en la primera consulta y el segundo en el control a los 30 días. En su primera evaluación el Pug se encontró en un estado mental deprimido presentándose en decúbito lateral. Al estimularlo a deambular, presentó ataxia en los cuatro miembros durante la marcha.

En la evaluación de los pares craneanos la respuesta de amenaza fue negativa en ambos ojos. Presentó estrabismo ventro-lateral del ojo izquierdo. En cuanto a la simetría de los músculos faciales y del cráneo presentó un cráneo globoso. La función de las glándulas lacrimales se encontró afectada con signos clínicos de queratoconjuntivitis seca.

Cuadro 1. Valores del hemograma

Parámetro	Valor obtenido	Valor de referencia
Glóbulos rojos (mm ³)	4:930.000	5:000.000 - 6:500.000
Hematocrito (%)	33	37 - 55
Volumen Corpuscular Medio (fl)	62,3	62 - 70
Hemoglobina Corpuscular Media (pg)	19	19 - 23
Concentración de HbCM (g/dL)	33	33 - 35
Plaquetas (mm ³)	151.000	200.000
Leucocitos (mm ³)	16.900	6.000 - 17.000
Neutrófilos (%)	89	60 - 78
Basófilos (%)	0	
Eosinófilos (%)	0	2 - 10
Monocitos (%)	1	2 - 10

Presentó déficits de la propiocepción consciente a la prueba de flexión de los nudillos en los cuatro miembros. Los reflejos medulares estaban aumentados en los cuatro miembros. El reflejo perianal se encontró disminuido y la respuesta de retirada fue normal en todos los miembros. En el segundo examen neurológico de control, y a pesar

de la medicación indicada, presentó los mismos signos clínicos de la primera consulta, presentando astasia en la estación y continuando con las crisis convulsivas. Se estableció un diagnóstico presuntivo de un proceso inflamatorio idiopático, particularmente MEN del Pug.

Cuadro 2. Valores de Bioquímica Sérica

Parámetro	Valor	Valor de referencia
ALT (GPT) (UI/l)	84	17 - 58
AST (GOT) (UI/l)	48	13 - 32
GGT (UI/l)	5,9	1 - 6,5
FAS (UI/l)	171,5	10 - 100
Urea (mg/dL)	64	22 - 60
		,8 - 1,50

Cuadro 3. Valores citoquímicos del fluido cerebro espinal

Parámetro	Valor	Valor de referencia
Color	Incoloro	
Aspecto	Límpido	
Células nucleadas	100 / ul	1,5 - 10
Reacción de Nonne - Apelt	XXX	Negativo
Proteínas	166,6 mg/dl	14 - 30
AST (GOT)	100,5 UI/l	9 - 46
Citología	Células mononucleares	

Exámenes paraclínicos

El hemograma presentó una anemia leve, trombocitopenia y una leucocitosis moderada a predominio de neutrófilos (Cuadro 1).

La bioquímica sérica presentó un discreto aumento de la urea y la creatininemia (Cuadro 2).

El FCE mostró una pleiocitosis importante y un aumento de las proteínas, en particular de las globulinas por la prueba de Nonne Apelt (Cuadro 3).

La serología para *Toxoplasma gondii*, *Neopora caninum* y prueba para Distemper resultaron negativas.

Tratamiento

Se le indicó fluidoterapia y prednisolona, 3 mg/kg de peso cada 12 horas por 30 días. Debido al importante deterioro del Pug y ante los resultados de laboratorio que reforzaron aún más el diagnóstico de MEN, se resolvió realizar la eutanasia por causas humanitarias y realizar la necropsia del cadáver.

Necropsia e histopatología

Resultados patología

A la necropsia, el animal presentaba muy mal estado corporal, prominencia de las apófisis óseas, y depilaciones extensas principalmente a nivel de la pelvis, extremidades y alrededor de los ojos (Figura 1). La carcasa estaba anémica y presentaba atrofia generalizada de las masas musculares.

Las lesiones macroscópicas y microscópicas más significativas se limitaban al SNC. A la apertura de la cavidad craneana, había una severa atrofia del encéfalo que aparecía significativamente más pequeño, suelto, dejando un gran espacio vacío entre la masa encefálica y la duramadre y calvaria (Figura 2).

Los hemisferios cerebrales aparecían blandos y asimétricos, con el hemisferio cerebral derecho y fisura longitudinal desplazados hacia la izquierda. Ventralmente los lóbulos piriformes aparecían flácidos y colapsados. Al corte transversal, había un severo hidrocefalo exvacuo, con dilatación asimétrica de ambos ventrículos



Figura 1. Canino Pug con atrofia muscular generalizada.

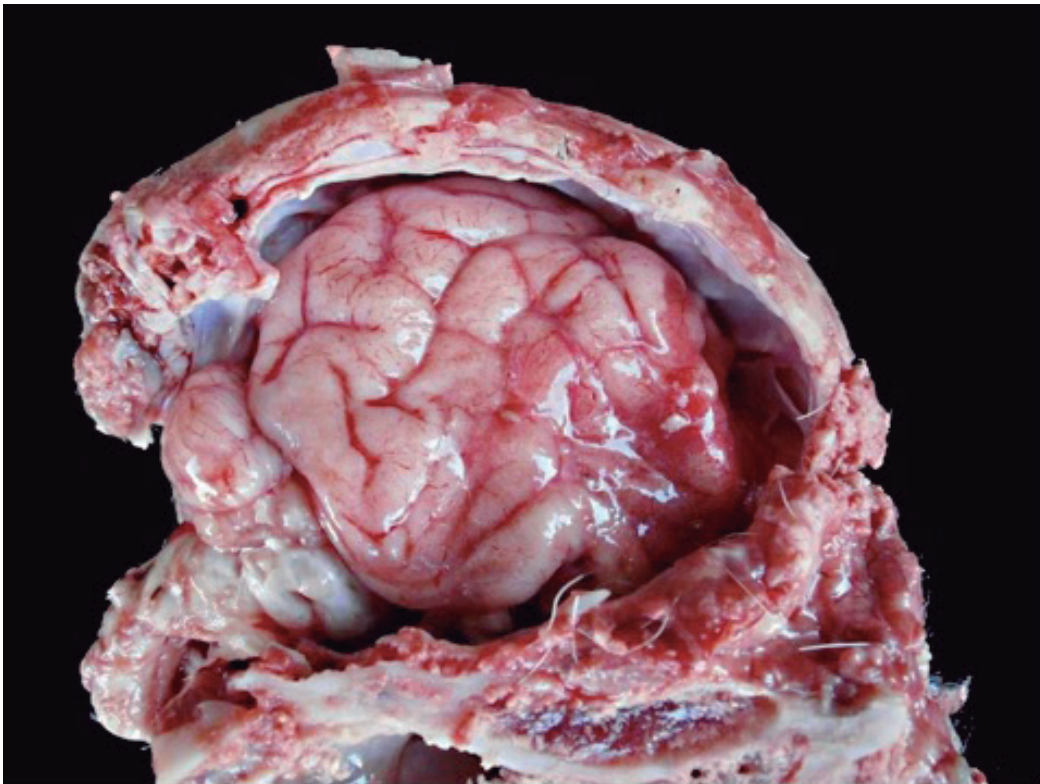


Figura 2. Severa atrofia encefálica. Notar el espacio vacío anormal entre calvario y el encéfalo. (Flechas).

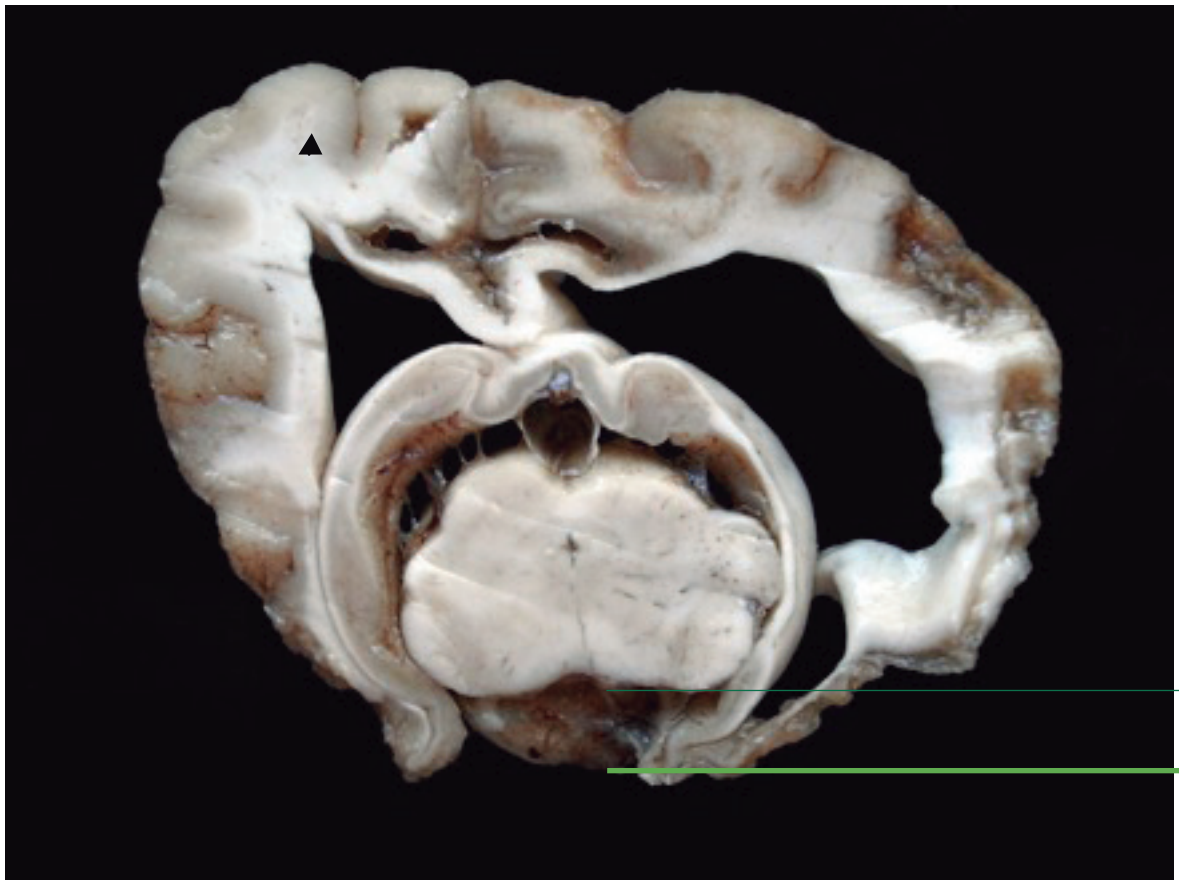


Figura 3. Encéfalo, corte transversal. Hidrocéfalo ex-vacuo. Notar la asimetría de los hemisferios cerebrales por mayor atrofia y rarefacción de la corteza gris y sustancia blanca del lado derecho, principalmente la corteza piriforme (derecha-abajo) y espacios quísticos subcorticales (Flecha).

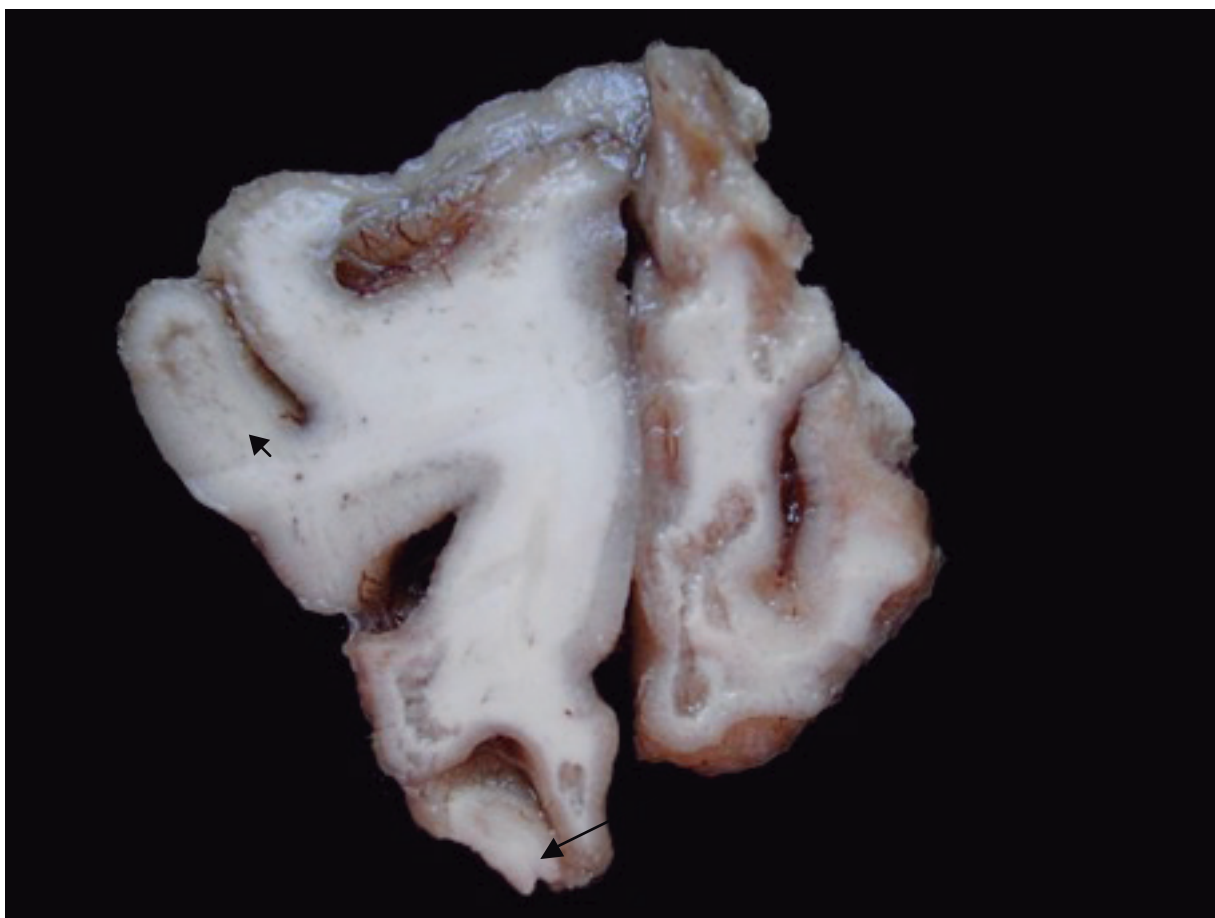


Figura 4. Corte transversal a nivel de lóbulos frontales. Notar la asimetría y las múltiples áreas quísticas de malacia en la corteza gris y sustancia blanca subcortical (Flechas).

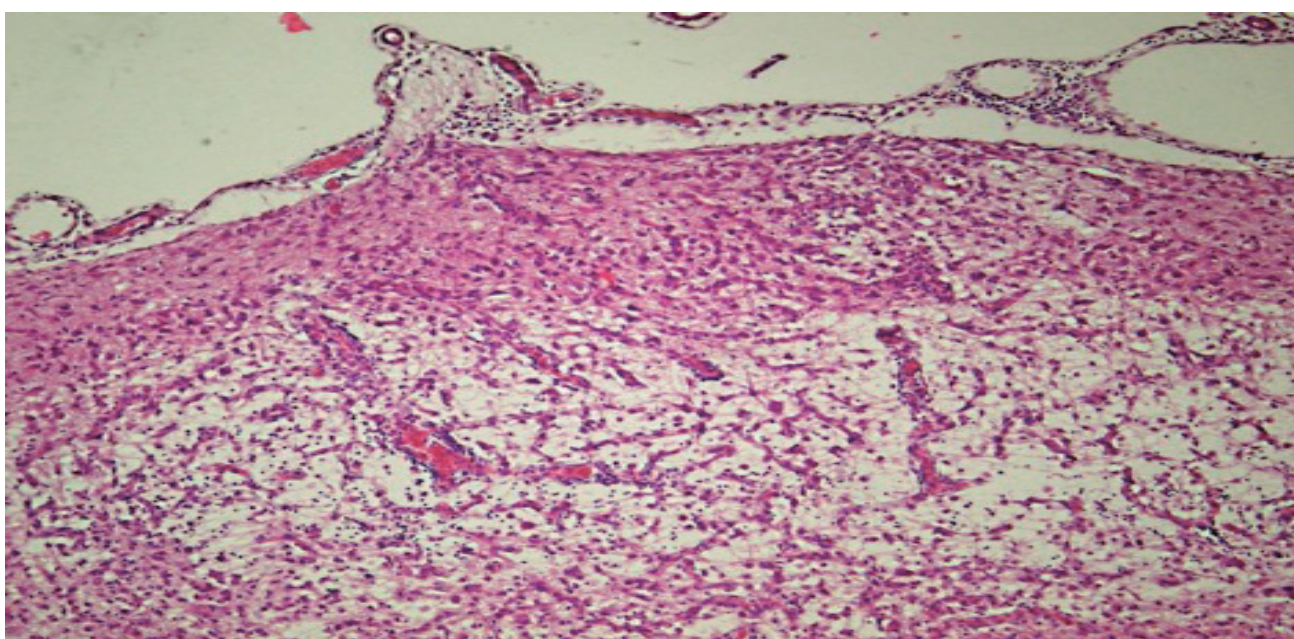


Figura 5. Histopatología de corteza cerebral (H&E, 600x). Notar la cavitación de la corteza gris con vasos sanguíneos remanentes y la inflamación discreta de meninges y encéfalo.

laterales, principalmente el izquierdo, debido a la atrofia de la corteza gris y la sustancia blanca periventricular (Figura 3).

La corteza gris aparecía muy delgada, como corroída, con presencia de múltiples áreas malácicas pequeñas e irregulares, amarronadas, algunas quísticas, las cuales eran más evidentes en la unión sustancia gris – sustancia blanca. Los focos de malacia se encontraron también en la sustancia blanca, pero siempre próximos a la corteza gris. La atrofia cortical y las lesiones malácicas / quísticas eran generalizadas, pero más severas ventralmente a nivel de los lóbulos piriformes y cranealmente a nivel de los lóbulos frontales (Figura 4).

No se encontraron lesiones macroscópicas evidentes en el tronco encefálico, cerebelo o médula espinal.

Los cambios histopatológicos más significativos se restringían al cerebro. Se caracterizaban por una meningoencefalitis, crónica, severa, de tipo necrotizante, típicos de la encefalitis del Pug. Había rarefacción y cavitación extensa de la corteza gris, con disolución prácticamente completa del neurópilo, quedando como remanente en una red de pequeños vasos sanguíneos y capilares (Figura 5).

Las lesiones eran de distribución laminar y más severas en los 2/3 profundos de la corteza gris. En la corteza gris, leptomeninges y sustancia blanca subcortical había un exudado inflamatorio perivascular discreto a moderado compuesto por linfocitos, macrófagos y células de Gitter, y gemistocitos en la sustancia blanca. En muestras de músculo esquelético de diversas regiones anatómicas había una marcada atrofia neurogénica de las fibras musculares, que irregularmente aparecían pequeñas y angulosas en los diferentes haces musculares.

En cuanto a las muestras tomadas en otros órganos no se encontraron alteraciones a mencionar.

Discusión

En el presente caso de MEN del Pug no se pudo determinar una etiología infecciosa al menos en las enfermedades más comunes que afectan al sistema nervioso de nuestros

caninos. Si bien es una enfermedad heredable que no se conoce bien su mecanismo (Greer y col., 2009; Greer y col., 2010) debemos tener en cuenta el tamaño de la población de la raza en nuestro país. Los registros de la raza Pug en Uruguay en el período comprendido entre los años 2000 al 2014 fue de 216 ejemplares (Kennel Club Uruguayo, comunicación personal). Dado que es una población reducida y su carácter heredable, y teniendo en cuenta éste es su primer diagnóstico, es de esperar que en un futuro aparezcan más casos de esta enfermedad. En la presentación clínica algunos signos neurológicos descriptos por otros autores estuvieron presentes, a saber, depresión, déficits visuales y convulsiones (Levine y col., 2008) pero en nuestro caso en particular hubo también afectación de pares craneanos III, IV, VI y VII que sumado a los signos corticales y de tronco encefálico nos indicó una lesión difusa, muy extendida. En la paraclínica la alteración más llamativa fue la encontrada en el FCE con una pleiocitosis muy marcada y elevado tenor de proteínas debido a la fracción globulínica. Los hallazgos anatómopatológicos e histológicos, concuerdan con lo reportado por Summers y colaboradores (1995), malacia, necrosis y cavitación en el encéfalo además de la presencia de gemistocitos, astrocitos que han sufrido transformación patológica.

En cuanto a la sobrevida de nuestro caso fue de 65 días siendo menor a lo descrito por otros autores (Barber y col., 2012; Levine y col., 2008).

Conclusiones

En el presente trabajo se reporta el primer diagnóstico clínico y anatómo-patológico de la Meningoencefalitis Necrotizante del Pug en nuestro país. En nuestro caso concordaron los signos clínicos y los hallazgos anatómo e histopatológicos con los descriptos en reportes anteriores de la enfermedad en otras partes. La sobrevida del animal en nuestro caso fue menor al promedio esperado.

Bibliografía

1. Adams H, Miller D. (1973) Herpes simplex encephalitis: a clinical and pathological analysis of 22 cases. *Postgrad Med J* 49:393-397.
2. Aresu L, D'Angelo A, Zanatta R, Valenza F, Capucchio MT. (2007). Canine necrotizing encephalitis associated with antiglomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Comp Pathol* 136:279-282.
3. Barber RM, Porter BF, Li Q, May M, Clairbone MK, Allison AB, Howerth EW, Butler A, Wei S, Levine GJ, Brown DR, Schatzberg SJ. (2012). Broadly Reactive Polymerase Chain Reaction for Pathogen Detection in Canine Granulomatous Meningoencephalomyelitis and Necrotizing Meningoencephalitis. *J Vet Intern Med* 26:962-968.
4. Cantile C, Chianini F, Arispici M, Fatzer R. (2001). Necrotizing Meningoencephalitis Associated with Cortical Hippocampal Hamartia in a Pekingese Dog. *Vet Pathol* 38:119-122.
5. Cordy DR, Holliday TA. (1989). A necrotizing meningoencephalitis of pug dogs. *Vet Pathol* 26:191-194.
6. Greer KA, Schatzberg SJ, Porter BF, Jones KA, Famula TR, Murphy KE. (2009). Heritability and transmission analysis of necrotizing meningoencephalitis in the Pug. *Res Vet Sci* 86:438-442.
7. Greer KA, Wong AK, Liu H, Famula TR, Pedersen NC, Ruhe A, Wallace M, Neff MW. (2010). Necrotizing meningoencephalitis of Pug Dogs associates with dog leucocyte antigen class II and resembles acute variant forms of multiple sclerosis. *Tissue Antigens* 76:110-118.
8. Higgins RJ, Dickinson PJ, Kube SA, Moore PF, Couto SS, Vernau KM, Sturges BK, Lecouteur RA. (2008). Necrotizing Meningoencephalitis in Five Chihuahua Dogs. *Vet Pathol* 45:336-346.
9. Levine JM, Fosgate GT, Porter B, Schatzberg SJ, Greer K. (2008). Epidemiology of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *J Vet Intern Med* 22:961-968.
10. Matsuki N, Fujiwara K, Tamahara S, Uchida K, Matsunga S, Nakayama H, Doi K, Ogawa H, Ono K. (2004). Prevalence of Autoantibody in Cerebrospinal Fluids from Dogs with Various CNS Diseases. *J Vet Med Sci* 66:295-297.
11. Neilson DE, Adams MD, Orr CMD, Schelling DK, Eiben RM, Kerr DS, Anderson J, Bassuk AG, Bye AM, y col. (2009) Infection-Triggered Familial or Recurrent Cases of Acute Necrotizing Encephalopathy Caused by Mutations in a Component of the Nuclear Pore, RANBP2. *Am J Hum Genet* 84:44-51.
12. Percy DH, Olander HJ, Carmichael LE. (1968) Encephalitis in the newborn pup due to a canine herpesvirus. *Pathol Vet* 5:135-145.
13. Schatzberg SJ, Haley NJ, Barr SC, de Lahunta A, Sharpa NJH. (2005). Polymerase chain reaction screening for DNA viruses in paraffin-embedded brains from dogs with necrotizing meningoencephalitis, necrotizing leukoencephalitis, and granulomatous meningoencephalitis. *J Vet Intern Med* 19:553-559.
14. Schatzberg SJ. (2010). Idiopathic Granulomatous and Necrotizing Inflammatory Disorders of the Canine Central Nervous System. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 40:101-120.
15. Shibuya M, Matsuki N, Fujiwara K, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Pham NT, Tamara S, Ono K. (2007). Autoantibodies against glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluids from Pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Med Sci* 69:241-245.
16. Stalis H, Chadwick B, Dayrell-Hart B, Summers BA, Van Winkle TJ. (1995). Necrotizing Meningoencephalitis of Maltese Dogs. *Vet Pathol* 32:230-235.

-
17. Summers BA, Cummings JF, De Lahunta A. (1995). *Veterinary neuropathology*. St. Louis (MO), Ed. Mosby. 527 pp.
 18. Timmann D, Konar M, Howard J, Vandavelde M. (2007). Necrotizing encephalitis in a French bulldog. *J Small Anim Pract* 48:339–342.
 19. Tipold A, Fatzer R, Jaggy A, Zurbriggen A, Vandavelde M. (1993). Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *J Small Anim Pract* 34:623–628.
 20. Toda Y, Matsuki N, Shibuya M, Fujioka I, Tamahara S, Ono K. (2007). Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and anti-GFAP autoantibody in canine necrotizing meningoencephalitis. *Vet Rec* 161:261-264.
 21. Uchida K, Hasegawa T, Ikeda M. (1999). Detection of an autoantibody from Pug dogs with necrotizing encephalitis (Pug dog encephalitis) *Vet Pathol* 36:301-307.
 22. Whitley RJ, Gnann JW. (2002). Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 359:507–513.
 23. Young BD, Levine JM, Fosgate GT, de Lahunta A, Flegel T, Matiasek K, Miller A, Silver G, Sharp N, Greer K, Schatzberg J. (2009). Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *J Vet Intern Med* 23:527-535.