

Veterinaria México

Volumen 35
Volume

Número 4
Number

Octubre-Diciembre 2004
October-December

Artículo:

Caracterización histológica y ultraestructural de meningoencefalomielitis granulomatosa en dos perros

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)

Caracterización histológica y ultraestructural de meningoencefalomielitis granulomatosa en dos perros

Histological and ultrastructural characterization of granulomatous meningoencephalomyelitis in two dogs

Elizabeth Morales Salinas*
María de la Luz Montañó Rosales*
Xóchitl Zambrano Estrada*

Abstract

Histological and ultrastructural characteristics of two dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis (GME) in Mexico are described. Case 1 corresponds to a 4-year-old female miniature poodle, and case 2 corresponds to a 10-year-old female akita. Case 1, in accordance with the clinical signs, distribution of lesions and histological characteristics, was found to be consistent with focal GME; case 2 was consistent with disseminated GME. Ultrastructure showed that the predominant inflammatory cells were mononuclear, forming a characteristic granulomatous inflammation, and also verified the absence of infectious agents thus backing the hypothesis that GME could be an autoimmune disease caused by delayed hypersensitivity, as reported by other authors.

Key words: GRANULOMATOUS MENINGOENCEPHALOMYELITIS, DOGS, HISTOPATHOLOGY, ULTRA-STRUCTURE.

Resumen

Se describen las características histológicas y ultraestructurales de dos perros con meningoencefalomielitis granulomatosa en México. El caso 1 correspondió a una perra Poodle, miniatura, de cuatro años de edad; el caso 2, a una perra Akita, de diez años de edad. De acuerdo con los signos clínicos, distribución de lesiones y características histológicas, el caso 1 se interpretó como MEG focal y el caso 2 como MEG diseminada. La ultraestructura mostró que las células inflamatorias predominantes de la MEG son mononucleares, formando una reacción inflamatoria granulomatosa característica y descartó la presencia de agentes infecciosos, por lo que este estudio apoya la hipótesis de que la MEG puede ser una enfermedad autoinmune provocada por hipersensibilidad retardada, según lo referido por otros autores.

Palabras clave: MENINGOENCEFALOMIELITIS GRANULOMATOSA, PERROS, HISTOPATOLOGÍA, ULTRAESTRUCTURA.

Recibido el 10 de diciembre de 2003 y aceptado el 27 de junio de 2004.

*Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D. F.

Responsable de la correspondencia y solicitudes de los sobretiros: Elizabeth Morales Salinas, Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D. F. Teléfono y Fax (5) 5622 5888 y 5616 6795. E-mail: morales@servidor.unam.mx

Introduction

Granulomatous meningoencephalomyelitis (GME) is a sporadic inflammatory disease specific of the central nervous system (CNS) of dogs. It is characterized by infiltration of lymphocytes, plasma cells and histiocytes, and sometimes some neutrophils and giant cells, arranged in reticulin fiber networks distributed in a spiral around brain and spinal cord blood vessels.¹⁻⁶

Based on the distribution, degree of the histological lesions found in the CNS and the course of the disease, the GME has been classified as disseminated or multifocal, focal and ocular. The focal and disseminated forms are the most frequent ones.⁶⁻⁹ The disseminated form was previously described as inflammatory or granulomatous reticulosis and the focal form as neoplastic reticulosis, since it was confused with cerebral histiocytomas before immunohistochemistry studies were performed.^{2,3,6,10}

In the disseminated form (multifocal), the mononuclear inflammatory cells are distributed around the blood vessels, mainly in the white substance of the brain, brainstem, cerebellum and cervical spinal cord. These lesions can also be found in the gray matter, leptomeninges and choroid plexus.⁶ The clinical signs generally follow an acute progressive course (two to six weeks) and they include lack of co-ordination, falls, cervical pain, head tremors, nistagmus and trigeminus nerve paralysis, circular movements and depression.^{6,8,11}

The focal form (neoplastic) is characterized by dense aggregates of inflammatory mononuclear cells that coalesce encompassing several blood vessels that are sometimes compressed and their lumen is not seen, forming true cellular masses.⁶ Clinical signs generally develop slowly (three to six months) and they suggest a localized lesion classified in five syndromes: *a)* cerebral syndrome, with a change of behavior, movements in circle, pressure of the head, central visual weakness with pupil reflexes present; *b)* midbrain syndrome, with mental depression or coma, extended and rigid limbs, ventral-lateral strabismus, mydriatic pupils without response to light with normal vision and one or both upper eyelids fallen; *c)* medullar syndrome, with hemiparesis or quadriplegia, mandibular paralysis, reduction of palpebral reflexes, medial strabismus, facial, pharynx or tongue paralysis; *d)* vestibular syndrome, with head tremors, movements in circle, falls and nistagmus; *e)* cerebellar syndrome, with unsteady gait, tremors and separated limbs.^{6,12}

In the ocular form, the inflammatory infiltrate is distributed through the retinal and post-retinal portions of the optic nerve, causing acute visual weakness with non-responsive dilated pupils.^{8,13}

Introducción

La meningoencefalomielitis granulomatosa (MEG) es una enfermedad inflamatoria, esporádica y específica del sistema nervioso central de los perros (SNC); se caracteriza por la infiltración de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, y en ocasiones algunos neutrófilos y células gigantes, dispuestas en redes de fibras de reticulina y distribuidas en forma de espiral alrededor de los vasos sanguíneos del cerebro y médula espinal.¹⁻⁶

Con base en la distribución, grado de lesiones histológicas encontradas en el SNC y el curso de la enfermedad, la MEG se ha clasificado como disseminada o multifocal, focal y ocular. Las formas focal y disseminada son las más comunes.⁶⁻⁹ La forma disseminada fue descrita previamente como reticulosis inflamatoria o granulomatosa y la forma focal como reticulosis neoplásica, ya que fue confundida con linfomas histiocíticos cerebrales hasta antes de haberse realizado estudios de inmunohistoquímica.^{2,3,6,10}

En la forma disseminada (multifocal), las células inflamatorias mononucleares se distribuyen alrededor de los vasos sanguíneos, principalmente de la sustancia blanca del cerebro, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal cervical. Estas lesiones también se pueden encontrar en la sustancia gris, leptomeninges y plexos coroides.⁶ Los signos clínicos suelen ser de curso progresivo agudo (dos a seis semanas) e incluyen incoordinación, caídas, dolor cervical, temblores de la cabeza, nistagmo y parálisis del nervio trigémino, movimientos en círculo y depresión.^{6,8,11}

La forma focal (neoplásica) se caracteriza por densos agregados de células inflamatorias mononucleares que coalescen abarcando varios vasos sanguíneos que en ocasiones son comprimidos no dejando ver su luz, formando verdaderas masas celulares.⁶ Los signos clínicos suelen desarrollarse lentamente (tres a seis meses) y sugieren una lesión localizada, clasificándose en cinco síndromes: *a)* Síndrome cerebral, con cambio en el comportamiento, movimientos en círculo, presión de la cabeza, debilidad visual central con reflejos pupilares presentes; *b)* síndrome del cerebro medio, con depresión mental o coma, miembros rígidos y extendidos, estrabismo ventrolateral, pupilas midriáticas sin respuesta a la luz con visión normal y uno o los dos párpados superiores caídos; *c)* síndrome puente-medular, con hemiparesis o tetraplegia, parálisis mandibular, disminución del reflejo palpebral, estrabismo medial, parálisis facial, faríngea, laríngea, o de la lengua; *d)* síndrome vestibular, con temblores en la cabeza, movimientos en círculo, caídas y nistagmo; *e)* síndrome cerebelar, con paso vacilante, temblores y miembros separados.^{6,12}

Although the disease diagnosis is based on clinical history and signs, cerebrospinal fluid (CSF) analysis and magnetic resonance or computerized tomography studies, the definitive diagnosis is performed on the basis of microscopic findings.^{6,9} Etiology and pathogenesis are still unknown. It has been suggested that GME may be associated with an infectious agent or an immune-mediated process.

Viral infection with canine distemper or rabies viruses was suspected, as well as infections by other agents such as *T. gondii*, bacteria and fungi. Nevertheless these agents have not been demonstrated without a shadow of a doubt by special histochemical methods, immunohistochemistry, hybridization *in situ* or electron microscopy.^{11,14-16}

In a more recent immunomorphological study, of the cells involved with GME, the cell population consisted of heterogeneous macrophages positive to Class II antigen of the major histocompatibility complex (MHC) and predominantly by lymphocytes positive to CD3 antigen. These results suggest that it may be a delayed T-cell-mediated hypersensitivity and that it possibly forms part of an organ-specific autoimmune disease of dogs.¹¹

Even though the cell population of the GME cases has been characterized by immunohistochemical techniques,^{10,11} there are few studies that describe this disease by electron transmission microscopy;¹⁴ therefore, the purpose of this study was the histological and ultrastructural characterization of two cases of GME in dogs, one classified as focal and the other as disseminated (multifocal), and also to eliminate the possibility of the presence of infectious agents.

Material and methods

Clinical history

Case 1

This was a four-year-old, miniature female Poodle that according to her owner showed slight clinical signs of depression, head tremors and movements in circles during 90 days, and lack of co-ordination, ataxia and convulsions, 24 hours before death. The dog had not been vaccinated; therefore it was thought that it was due to distemper. The animal was not taken to the veterinarian and therefore no treatment was administered.

Case 2

This was a ten-year-old, female Akita that according to the description given by her owner, had during 30 days lethargy, anorexia, depression, and head trem-

En la forma ocular, el infiltrado inflamatorio se distribuye en las porciones retinales o posretinales del nervio óptico, ocasionando debilidad visual aguda con pupilas dilatadas sin respuesta.^{8,13} Aunque el diagnóstico de la enfermedad se basa en la historia y signos clínicos, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y estudios de resonancia magnética o tomografía computada, el diagnóstico definitivo se realiza a partir de los hallazgos microscópicos.^{6,9} La etiología y patogénesis aún no se conocen. Al respecto, se ha sugerido que la MEG puede estar asociada a un agente infeccioso o a un proceso inmunomediado.

Se sospechó de infección por el virus de moquillo canino o virus rábico, así como de otros agentes infecciosos, tales como *T. gondii*, bacterias y hongos; sin embargo, estos agentes no se han demostrado contundentemente por métodos histoquímicos especiales, inmunohistoquímica, hibridación *in situ* o microscopía electrónica.^{11,14-16}

En otro estudio inmunomorfológico más reciente de las células involucradas en la MEG, se encontró que la población celular consistía en macrófagos heterogéneos positivos al antígeno clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y predominantemente por linfocitos positivos al antígeno CD3. Estos resultados sugieren que se trata de una hipersensibilidad retardada mediada por células T y que posiblemente forma parte de una enfermedad autoinmune organoespecífica en los perros.¹¹

Aunque la población celular en los casos de MEG se ha caracterizado por técnicas inmunohistoquímicas,^{10,11} existen pocos estudios que describen a esta enfermedad por medio de la microscopía electrónica de transmisión,¹⁴ por lo que el propósito de este estudio fue caracterizar histológica y ultraestructuralmente dos casos de MEG en perros, uno clasificado como forma focal y otro clasificado como diseminada (multifocal), además de descartar la presencia de agentes infecciosos.

Material y métodos

Historia clínica

Caso 1

Se trata de una perra Poodle, miniatura, de cuatro años de edad, que presentó, según descripción de su dueño, signos clínicos de leves a manifiestos, como depresión, temblores de la cabeza y movimientos en círculo durante 90 días, e incoordinación, ataxia y convulsiones 24 horas antes de su muerte. La perra no había sido vacunada, por lo que el diagnóstico

ors. After that, ten days prior to death, there also was lack of co-ordination, falls and paralysis of the pelvic limbs. Five days before being put to sleep, the animal was taken to the veterinarian and as differential diagnoses, the following were included: brain tumor, meningoencephalitis and cerebral thromboembolism. No alterations were detected by the radiology study, and in the study of the cerebrospinal fluid (CSF) mononuclear pleocytosis was detected with high protein concentrations. The patient was treated with corticosteroids; nevertheless, due to its bad condition, euthanasia was elected using an overdose of anaesthesia.

The dogs were sent to the Pathology Department of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Husbandry of the National Autonomous University of Mexico, in order to have a necropsy performed. For the histological study in both cases, complete brain and spinal cord were obtained and samples were taken of all organs; they were fixated in 10% formalin and processed by the routine histology technique. They were sectioned to a thickness of 4 μm and stained with hematoxylin and eosin (H&E). Also special stains were made with Gram, Ziehl Neelsen and PAS methods to discard infectious agents. In both cases the CNS areas that were selected for electron transmission microscope observation were those that had lesions observed by histology.

For this study the samples were hydrated in ethanol at different concentrations, were post-fixed with a mixture of osmium tetra-oxide in a 1% phosphate buffer solution during 90 minutes. They were washed again with a phosphate buffer solution and dehydrated with acetone in ascending concentrations, embedded in epoxy resin and polymerized at 60°C during 24 hours. Ultra fine and semi-fine sections were made using an ultramicrotome. The semi-fine sections of 200 to 300 nm thickness were stained with toluidine blue to be observed by light microscope. The ultra fine sections of 70 to 100 nm thickness were stained with uranyl acetate and lead citrate to be observed by electron transmission microscope.*

Results

Pathological and ultrastructural findings

Case 1

During necropsy no significant lesions were observed; lesions were found in the brain only by histology. The most severe changes were present in the substantia alba of the brain, cerebellum, pons and medulla oblongata.

The lesions were characterized by the presence of

presuntivo fue moquillo canino. El animal no se llevó a consulta veterinaria; por lo tanto, no se le administró tratamiento.

Case 2

Se trata de una perra Akita, de diez años de edad, la cual, según descripción de su dueño, presentó durante 30 días letargia, anorexia, depresión y temblores de la cabeza. Posteriormente, diez días antes de su muerte, presentó además incoordinación, caídas y parálisis de miembros pélvicos. A los cinco días antes de su sacrificio, se llevó a consulta veterinaria en la cual se incluyeron como diagnósticos diferenciales, tumor cerebral, meningoencefalitis y tromboembolia cerebral. En el estudio radiológico no se detectaron alteraciones y en el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) se detectó pleocitosis mononuclear y altas concentraciones de proteína. El paciente fue tratado con corticosteroides; sin embargo, debido su mala condición, se le practicó eutanasia usando sobredosis de anestesia.

Los perros fueron remitidos al Departamento de Patología, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional de Autónoma de México, para practicarles necropsia. Para el estudio histológico, en ambos casos, se obtuvo el encéfalo y médula espinal completos y se tomaron muestras de todos los órganos, se fijaron en formalina al 10%, se procesaron por la técnica histológica de rutina, se cortaron a 4 μm de grosor y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E). Además se realizaron tinciones especiales de Gram, Ziehl Neelsen y PAS para descartar agentes infecciosos. En ambos casos, las áreas de SNC que se seleccionaron para estudio de microscopía electrónica de transmisión, fueron aquellas que presentaron lesiones histológicas.

Para este estudio las muestras fueron hidratadas en etanoles a diferentes concentraciones, se posfijaron con una mezcla de tetraóxido de osmio al 1% en solución amortiguadora de fosfatos durante 90 minutos, se lavaron nuevamente con solución amortiguadora de fosfatos y se deshidrataron con acetona en concentraciones ascendentes, fueron embebidos en resina epóxica y se polimerizaron a 60°C durante 24 horas. Se realizaron cortes semifinos y ultrafinos utilizando un ultramicrotomo. Los cortes semifinos de 200 a 300 nm de grosor se tiñeron con azul de toluidina para su observación con el microscopio de luz. Los cortes ultrafinos de 70 y 100 nm de grosor se tiñeron con acetato de uranilo y citrato de plomo para su observación al microscopio electrónico de transmisión.*

*Zeiss EM 900.

dense perivascular cuffs made up of abundant histiocytes, lymphocytes, plasma cells and in lesser amount, giant multinuclear cells, and some neutrophils (granulomas) (Figures 1 and 2). Some perivascular cuffs were integrated only by lymphocytes and plasma cells. There was also a spongiform aspect (demyelination)

Figura 1. Caso 1. Poodle miniatura. Corte histológico de SNC; se aprecian abundantes linfocitos, células plasmáticas e histiocitos rodeando y comprimiendo un vaso sanguíneo semejando a un granuloma. H & E, Bar = 35 µm.

Case 1. Miniature Poodle. Histological section of the CNS; abundant lymphocytes, plasma cells and histiocytes are seen surrounding and compressing a blood vessel resembling a granuloma. H & E, Bar = 35 µm.

Figura 2. Caso 1. Poodle miniatura. Corte histológico de SNC, mostrando la lesión histológica clásica de la meningoencefalomielitis granulomatosa con abundantes linfocitos, células plasmáticas e histiocitos dispuestos en redes de fibras de reticulina alrededor de un vaso sanguíneo. H & E, Bar = 35 µm.

Case 1. Miniature Poodle. Histological section of the CNS, showing the classical histological lesion of the granulomatous meningoencephalomyelitis with abundant lymphocytes, plasma cells and histiocytes arranged in reticulin fiber networks surrounding a blood vessel. H & E, Bar = 35 µm.

Resultados

Hallazgos patológicos y ultraestructurales

Caso 1

En la necropsia no se apreciaron lesiones significativas, sólo se encontraron lesiones histológicas abarcando el cerebro. Los cambios más severos estaban presentes en la sustancia blanca del cerebro medio, cerebelo, puente y médula oblongada.

Las lesiones se caracterizaban por la presencia de densos manguitos perivasculares compuestos por abundantes histiocitos, linfocitos, células plasmáticas y, en menor cantidad, células gigantes multinucleadas y algunos neutrófilos (granulomas) (Figuras 1 y 2). Algunos manguitos perivasculares estaban integrados únicamente por linfocitos y células plasmáticas. Además se apreció aspecto esponjiforme (desmielinización) en la sustancia blanca. Las leptomeninges estaban infiltradas por los linfocitos y células plasmáticas. En las tinciones especiales no se demostraron agentes infecciosos.

De acuerdo con el curso de la enfermedad, distribución de lesiones y características histológicas, este caso fue interpretado como MEG focal. En el estudio ultraestructural, los histiocitos perivasculares exhibían forma de oval a redonda, con núcleos lobulados, irregulares e indentados con heterocromatina periférica y nucleolo prominente.

Figura 3. Caso 1. Fotomicrografía electrónica de transmisión, se muestra un histiocito con núcleo indentado (N), nucleolo prominente (Nu) y citoplasma (C) con escasos organelos. Bar = 1.1 µm.

Case 1. Electron transmission photomicrography, a histiocyte is show with an indented nucleus (N), prominent nucleolus (Nu) and cytoplasm (C) with scarce organelles. Bar = 1.1 µm.

Figura 4. Caso 1. Poodle miniatura. Fotomicrografía electrónica de transmisión, muestra linfocitos perivasculares con núcleos indentados (N) y heterocromatina periférica (HE). El citoplasma (C) es escaso, con vacuolas y pocos organelos. Bar = 1.7 μ m.

Case 1. Miniature Poodle. Electron transmission photomicrography, shows perivascular lymphocytes with indented nuclei (N) and peripheral heterochromatin (HE). The cytoplasm (C) is scarce, with vacuoles and few organelles. Bar = 1.7 μ m.

of the substantia alba. The leptomeninges were infiltrated by lymphocytes and plasma cells. Infectious agents were not shown by the special stains.

According to the course of the disease, distribution of the lesions and histological characteristics, this case was interpreted as a focal GME. In the ultrastructural study, the perivascular histiocytes exhibited an oval to rounded shape, with lobed, irregular and indented nuclei with peripheral heterochromatin and prominent nucleolus. Cytoplasm was abundant with a few intracytoplasmic organelles such as swollen mitochondria, rough endoplasmic reticulum (RER), intermediate filaments and phagocytic vacuoles with electron dense material (Figure 3). The lymphocytes and plasma cells showed indented nuclei, prominent nucleolus and a scarce cytoplasm with few organelles, as RER, dense granules and intracytoplasmic vacuoles. (Figure 4). There was no evidence of involvement by an infectious agent.

Case 2

During necropsy significant alterations were also not seen. The histological lesions were only seen in the substantia alba of the CNS, in the middle brain, pons, cerebellum, medulla oblongata and all the segments of the spinal cord.

Figura 5. Caso 2. Akita. Corte histológico de SNC, mostrando acúmulo de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos dispuestas en redes de fibras de reticulina y distribuidas en forma de espiral alrededor de un vaso sanguíneo. Bar = 35 μ m.

Case 2. Akita. Histological section of the CNS, showing accumulation of lymphocytes, plasma cells and histiocytes arranged in reticulin fiber networks and distributed in form of a spiral surrounding a blood vessel. Bar = 35 μ m.

El citoplasma era abundante con pocos organelos intracitoplasmáticos como mitocondrias hinchados, retículo endoplásmico rugoso (RER), filamentos intermedios y vacuolas fagocíticas con material electrodense (Figura 3). Los linfocitos y células plasmáticas exhibían núcleos indentados, nucleolos prominentes y un citoplasma escaso con pocos organelos, como RER, gránulos densos y vacuolas intracitoplasmáticas (Figura 4). No se encontró evidencia de algún agente infeccioso involucrado.

Case 2

En la necropsia tampoco se apreciaron alteraciones significativas. Las lesiones histológicas sólo se observaron en la sustancia blanca del SNC, en el cerebro medio, puente, cerebelo, médula oblongada y todos los segmentos de médula espinal.

A diferencia del caso 1, las lesiones consistían en densos agregados celulares perivasculares dispuestos en forma de espiral y que coalescían abarcando varios vasos sanguíneos a lo largo de todo el SNC. Estos agregados celulares estaban formados principalmente por linfocitos y células plasmáticas y en menor cantidad, histiocitos y células gigantes multinucleadas. Además se apreciaban numerosas figuras mitóticas (Figura 5). En las tinciones especiales tampoco se demostraron agentes infecciosos.

The lesions were different to what was found in case 1, they consisted of dense perivascular cell aggregates arranged in a spiral that coalesced encompassing several blood vessels all along the CNS. These cell aggregates were formed mainly by lymphocytes and plasma cells and to a lesser degree by histiocytes and giant multinuclear cells. Also numerous mitotic figures were seen. (Figure 5) Infectious agents were also not shown by the special stains.

According to the course of the disease, distribution of the lesions and histological characteristics, this case was interpreted as disseminated GME. The ultrastructural characteristics of the mononuclear inflammatory cells were similar to the ones described in the previous case. Infectious agents were also not found.

Discussion

The GME of dogs is considered to be a world wide disease; this document describes two cases in Mexico. One is interpreted as a focal form due to the fact that there were no lesions detected in the spinal cord and that the duration of the disease was more than 90 days. The other one as a disseminated form, since the lesions were identified not only in the brain but also in the spinal cord, and the clinical signs progressed more quickly than in the first case, and in consequence euthanasia of the dog was decided. It has been estimated that the incidence of this disease varies between 5% to 25% of all CNS problems of the dog, and therefore it should be considered within the group of differential diagnoses for a wide variety of CNS diseases that can affect middle aged animals.^{8,17} The infectious diseases that should be included in the differential diagnosis are: distemper, rabies, cryptococcosis, coccidioidomycosis, toxoplasmosis, neosporidiosis, ehrlichiosis, granulomatous leptomeningitis of beagles and others such as pug encephalitis, brain neoplasm or thromboembolism.^{6,18-22}

Even though this disease has been documented in both sexes and different breeds of dogs, there are more reports in females and small breeds, such as the miniature Poodle.

Similar to these reports, the two cases that are described here corresponded to females; in case 1 it was also a miniature Poodle.^{2,3,6} It seems there haven't been GME reports in the Akita breed, as occurred in Case 2. Even though GME affects dogs of any age, young adult dogs are the most frequently affected.^{6,8,18-23} In relation to this, cases 1 and 2 corresponded to female dogs of 4 and 10 years of age respectively. As it happened in previous studies, in these two cases no infectious agents were found by the special histochemistry methods used or by electron transmission microscope, such as bacteria,

De acuerdo con el curso de la enfermedad, distribución de lesiones y a las características histológicas, este caso fue interpretado como MEG diseminada. Las características ultraestructurales de las células inflamatorias mononucleares, fueron muy semejantes a las descritas en el caso anterior. Tampoco se encontraron agentes infecciosos.

Discusión

La MEG de los perros se considera una enfermedad de distribución mundial; este documento describe dos casos en México: Uno interpretado como forma focal debido a que no se detectaron lesiones en la médula espinal y a que la duración de la enfermedad fue mayor de 90 días; y el otro como forma diseminada, ya que las lesiones se identificaron no sólo en encéfalo sino también en la médula espinal, además de que los signos clínicos progresaron más rápidamente que en el caso 1, por lo que se decidió la eutanasia del perro. Se ha calculado que la incidencia de esta enfermedad varía entre 5% y 25% de todos los desórdenes del SNC del perro, por lo que debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales de una amplia variedad de enfermedades del SNC que pueden afectar a los animales de mediana edad.^{8,17} Las enfermedades infecciosas que deben incluirse como diagnósticos diferenciales son moquillo canino o distemper, rabia, criptococosis, coccidioidomycosis, toxoplasmosis, neosporosis erliquiosis, leptomeningitis granulomatosa de los Beagles y otras como encefalitis del Pug, neoplasia cerebral o tromboembolia.^{6,18-22}

Aunque esta enfermedad se ha documentado en ambos sexos y diferentes razas de perros, existen más informes en hembras y en razas pequeñas, como el Poodle miniatura.

Al igual que en estos informes, los dos casos aquí descritos correspondieron a hembras; en el caso 1 también correspondió a la raza Poodle miniatura.^{2,3,6} Al parecer no había informes de MEG en la raza Akita, como en el caso 2. Aunque la MEG afecta a perros de cualquier edad, los perros adultos jóvenes son los más frecuentemente afectados;^{6,8,18-23} al respecto, nuevamente los casos 1 y 2 correspondieron a perras de cuatro y diez años de edad, respectivamente. Como en estudios anteriores, en estos dos casos no se encontraron agentes infecciosos por los métodos histoquímicos especiales utilizados o por microscopía electrónica de transmisión, como bacterias, hongos, virus de distemper, virus rábico, *Toxoplasma gondii* u otros protozoarios.^{4,5,10,11,23,24}

El estudio ultraestructural, además de descartar la presencia de agentes infecciosos, mostró que las células inflamatorias predominantes son mononucleares, principalmente macrófagos y linfocitos, formando una

fungi, distemper virus, rabies virus, *Toxoplasma gondii* and other protozoarians.^{4,5,10,11,23,24}

The ultrastructural study, besides discarding the presence of infectious agents, showed that the predominant inflammatory cells were mononuclear, mainly macrophages and lymphocytes, forming a characteristic granulomatous inflammatory reaction. This reaction, together with the absence of detectable infectious agents, give credence to the hypothesis that GME may be associated with an autoimmune organ-specific disease, caused by a delayed cell-mediated hypersensitivity¹¹

The dogs with GME usually have abnormalities in the CSF such as mononuclear pleocytosis and increased protein concentration. The cells that predominate in this analysis are the lymphocytes and macrophages, although it is possible to find neutrophils also.^{6,8,18,19,23,25} These characteristics were also found in Case 2. Once GME is diagnosed, a treatment can be initiated but unfortunately it is only symptomatic, not curative and it consists of giving immunosuppressant drugs such as corticosteroids, radiotherapy or the combination of both. In relation to this, the dogs with focal GME tend to survive longer than the dogs with disseminated GME and the prognosis for recuperation is low.^{4,6,8,12,19,18,26} Finally, it is necessary to perform more immunology studies and perhaps also molecular studies to help determine the precise cause and to understand the pathogenesis of the disease.

Referencias

1. Koestner A, Zeman W. Primary reticulosis of the central nervous system in dogs. *Am J Vet Res* 1962;23:381-392.
2. Fankhauser R, Fatzter R, Luginbuhl H, Mcgrath JT. Reticulosis of the central nervous system (CNS) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med* 1972;16:35-71.
3. Russo EM. Primary reticulosis of the central nervous system in dogs. *J Am Vet Med* 1979;174:492-500.
4. Braund GK, Vandeveld M, Walker TL, Redding RW. Granulomatous meningoencephalomyelitis in six dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1978;172:1195-1200.
5. Cordy DR. Canine granulomatous meningoencephalomyelitis. *Vet Pathol* 1979;16:325-333.
6. Braund GK. Granulomatous meningoencephalomyelitis. *J Am Vet Med Assoc* 1985;186:138-142.
7. Murtaugh RJ, Fenner SWR, Johnson GC. Focal granulomatous meningoencephalomyelitis in a pup. *J Am Vet Med Assoc* 1985;187:835-836.
8. Munana KR, Luttgren PJ. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). *J Am Vet Med Assoc* 1998;212:1902-1906.
9. Fisher M. Disseminated granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Can Vet J* 2002;43:49-51.

reacción inflamatoria granulomatosa característica. Esta reacción, aunada a la ausencia de agentes infecciosos detectables, apoyan la hipótesis de que la MEG puede estar asociada a una enfermedad autoinmune organoespecífica, provocada por hipersensibilidad retardada mediada por células.¹¹

Los perros con MEG usualmente presentan anomalías en el LCR como pleocitosis mononuclear e incremento en la concentración de proteínas. Las células que predominan en este análisis son los linfocitos y macrófagos, aunque también se pueden encontrar neutrófilos.^{6,8,18,19,23,25} Estos hallazgos también se encontraron en el caso 2. Una vez que la MEG es diagnosticada, se puede iniciar un tratamiento, aunque infortunadamente éste es sintomático más que curativo y consiste en administrar medicamentos inmunosupresivos, como los corticosteroides, radioterapia o la combinación de ambos. Al respecto, los perros con MEG focal tienden a sobrevivir más tiempo que los perros con MEG diseminada, siendo malo el pronóstico de recuperación.^{4,6,8,12,19,18,26} Finalmente, es necesario realizar más estudios inmunológicos y tal vez moleculares que ayuden a determinar la causa precisa y a entender la patogenia de esta enfermedad.

10. Vandeveld M, Fatzter R, Frankhauser R. Immunohistological studies on primary reticulosis of the canine brain. *Vet Pathol* 1981;18:577-588.
11. Kipar A, Baumgartner W, Vogl C, Gaedke K, Wellman M. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells in brains of dogs with granulomatous meningoencephalitis. *Vet Pathol* 1998;35:43-52.
12. Fenner WR. Diseases of brain. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1995:587-598.
13. DeLahunta A. Small animal neurologic examination. In: DeLahunta A, editor *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. Philadelphia: WB Saunders, 1983; 365-387.
14. Cameron AM, Conroy JD. Rabies-like neuronal inclusions associated with a neoplastic reticulosis in a dog. *Vet Pathol* 1974;11:29-37.
15. Vandeveld M, Kristensen B, Greene CE. Primary reticulosis of the central nervous system in the dog. *Vet Pathol* 1978;15:673-675.
16. Harris CW, Didier PJ, Parker AJ. Simultaneous central nervous system reticulosis in two related afghan hounds. *Comp. Cont Educ Prac Vet* 1988; 10:305-310.
17. Cuddon PA, Smith-Maxie L. Reticulosis of the central nervous system in the dog. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1984;6:23-32.
18. Sarfaty D, Carrillo JM, Greenlee PG. Differential diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis, distemper, and suppurative meningoencephalitis in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1986;188:387-392.

19. Kirk R, Marks LS, Kerwin CS. Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2001;23:644-650.
20. Cordy DR, Holliday TA. A necrotizing meningoencephalitis of pug dogs. *Vet Pathol* 1989;26:191-194.
21. Maeda H, Ozaki K, Horikiri K, Narama I. Granulomatous leptomeningitis in beagle dogs. *Vet Pathol* 1993;30:566-573.
22. Maeda H, Ozaki K, Horikiri K, Koguchi A, Kawai Y, Narama I, *et al.* Histological and topographical characteristics of canine granulomatous leptomeningitis. *J Comp Pathol* 1994;111:55-63.
23. Thomas J, Egger C. Granulomatous meningoencephalomyelitis in 21 dogs. *J Small Anim Pract* 1989;30:287-293.
24. Alley MR, Jones BR, Johnstone AC. Granulomatous meningoencephalitis of dogs in New Zealand. *N Z Vet J* 1983;31:117-119.
25. Bailey C, Higgins R. Characteristics of cerebrospinal fluid associated with canine granulomatous meningoencephalomyelitis: A retrospective study. *J Am Vet Med Assoc* 1986;188:418-421.
26. Nuhsbaum MT, Powell CC, Gionfriddo JR, Cuddon PA. Treatment of granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Vet Ophthalmol* 2002;5:29-33