

Martwicowe zapalenie mózgu i opon u yorkshire teriera

ANDRZEJ POMIANOWSKI, ZYGMUNT KULETA, ELŻBIETA OSSOWSKA, MACIEJ MALEC

Zespół Chorób Wewnętrznych Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM,
ul. Oczapowskiego 14, 10-957 Olsztyn

Pomianowski A., Kuleta Z., Ossowska E., Malec M.

Necrotizing meningoencephalitis in Yorkshire terriers

Summary

Necrotizing meningoencephalitis of unknown etiology has been reported in Yorkshire terriers in Switzerland, Japan, Italy and the United States. A 4-year old male Yorkshire terrier was referred to the clinic of Veterinary Medicine Faculty in Olsztyn. The dog had exhibited symptoms of cervical hyperesthesia, visual deficits, ataxia and proprioceptive deficiency in all limbs for the previous 3 weeks. Clinical findings revealed chronic, progressive neurological signs and were consistent with multifocal, diffuse lesions involving the cerebrum and brainstem. The total blood count and biochemistry profiles were normal. Elevated protein concentrations and mononuclear pleocytosis were demonstrated following cerebrospinal fluid evaluation. Multifocal, extensive areas of decreased opacity throughout the cerebral hemispheres, asymmetric ventromegaly, and lack of contrast enhancement were evident on computer tomography images of the dog's brain. No mass effect was seen. Computed tomography abnormalities together with neurological examinations and cerebrospinal fluid analysis should facilitate a positive diagnosis of necrotizing meningoencephalitis in Yorkshire terriers.

Keywords: necrotizing meningoencephalitis, Yorkshire terrier

Martwicowe zapalenie mózgu i opon (necrotizing meningoencephalitis – NME) o nieznannej etiologii zostało opisane u takich ras psów, jak mopsy, maltańczyki, chihuahua i yorkshire teriery. Ze względu na przebieg kliniczny i odmienne zmiany patologiczne u poszczególnych ras psów, martwicowe zapalenia mózgu i opon wyróżniane są jako oddzielne jednostki chorobowe charakterystyczne dla danej rasy (2-4, 12, 16). Początkowo diagnozowano to schorzenie u mopsów, z typowymi pojedynczymi ogniskami zapalnymi zlokalizowanymi tylko w istocie białej półkul mózgowych i objawami napadów padaczkowych oraz ślepoty (2, 9). Podobny rodzaj zapalenia opisano u psów rasy maltańczyk i chihuahua (12). Odrębną kategorię martwicowego zapalenia mózgu u yorkshire terierów po raz pierwszy opisano w 1993 r. w Szwajcarii (16). Następne przypadki odnotowano w Japonii (10), Stanach Zjednoczonych (3) i Włoszech (7). Dotychczas nie opisano wystąpienia tej choroby w Polsce.

Pomimo licznych badań przyczyna choroby pozostaje nieznana (11, 13, 17). Nie znaleziono do tej pory żadnego czynnika zakaźnego odpowiedzialnego za powstanie tego zapalenia (11), stwierdzono natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym psów chorych obecność autoprzeciwciał przeciwko astrocytom, co nasuwa podejrzenie, że jest to proces autoimmunologiczny (8). W trakcie rozwoju choroby powstaje w obrębie istoty białej mózgowia wiele martwicowych cyst,

będących następstwem zapalenia z naciekiem limfocytów i makrofagów oraz rozplemieniem mikrogleju (5). Rozmieszczenie zmian chorobowych u yorkshire terierów jest wieloogniskowe i oprócz półkul mózgowych dotyczy także pnia mózgu, co odróżnia ten typ zapalenia od NME występującego u innych ras psów. Zmiany te zazwyczaj są jednostronne, ale niekiedy obustronne i wówczas są asymetryczne (1). Najczęściej opisywane objawy kliniczne przy NME u yorkshire terierów to ślepota, kręcenie się w koło, osłabienie tylnych kończyn oraz napady padaczkowe. Objawy neurologiczne świadczące o uszkodzeniu półkul mózgowych, pnia mózgu, a niekiedy i szyjnego odcinka rdzenia kręgowego mają charakter przewlekły, postępujący i nieuchronnie kończą się śmiercią (1, 7, 10).

W rozpoznaniu przyżyciowym choroby pomocne jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazujące umiarkowaną pleocytozę jednojądrzastą z podwyższeniem zawartości białka, chociaż nie są to zmiany specyficzne tylko dla tego rodzaju zapalenia mózgu i opon mózgowych (6, 14). W wielu przypadkach rozpoznawano ogniskowe zmiany martwicowe, stosując metody obrazowania: tomografię komputerową lub magnetyczny rezonans jądrowy (1, 6, 7, 9, 10).

W opracowaniu przedstawiono przypadek psa rasy yorkshire terier wykazującego objawy martwicowego zapalenia mózgu i opon. Celem pracy było zaprezentowanie obrazu klinicznego tej rzadko występującej

choroby oraz określenie przydatności badań mózgu, metodą tomografii komputerowej w rozpoznawaniu przyżyciowym NME.

Opis przypadku

W lecznicy weterynaryjnej w S. został przyjęty pies, rasy yorkshire terier, samiec, w wieku 4 lat, ważący 3 kg. Pies posiadał aktualne szczepienia przeciwko wściekliźnie, nosówce, parwowirozie, adenowirozie, leptospirozie i parainfluenzie. Właściciel zwierzęcia zaobserwował trwającą od 3 dni przeculicę skóry w okolicy szyjnego odcinka kręgosłupa, niechęć do ruchu oraz wokalizację. Badaniem neurologicznym stwierdzono apatię, niezdolność ruchową, zaburzenia czucia proprioceptywnego we wszystkich kończynach i bolesność odcinka szyjnego kręgosłupa. Wyniki badań hematologicznych i biochemicznych oraz analizy moczu pozostawały w granicach wartości fizjologicznych. Z powodu podejrzenia dyskopatii odcinka szyjno-piersiowego wykonano zdjęcie rentgenowskie tej okolicy w projekcji bocznej i brzuszno-grzbietowej. Badanie rtg nie wykazało zmian chorobowych. Przez 3 tygodnie podawano zwierzęciu doustnie lek niesterydowy przeciwzapalny – meloxicam. Zaobserwowano skuteczne działanie przeciwbólowe tego leku, natomiast stopniowo nasilały się objawy neurologiczne. Widoczne było skręcenie głowy w lewą stronę oraz chodzenie w koło, również w lewo po dużym obwodzie. Odnotowano brak reakcji na zagrożenie z lewej i prawej strony oraz utratę zdolności reagowania źrenic na światło. Pies przestał widzieć.

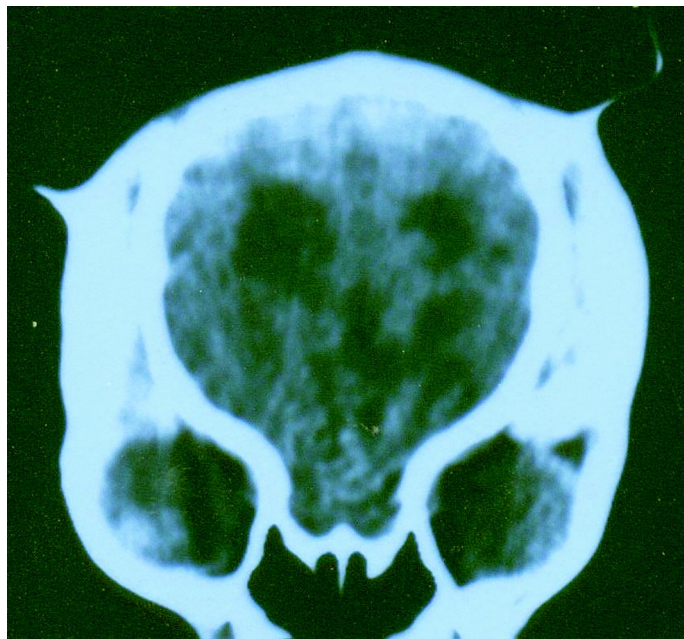
Pacjenta skierowano w celu skonsultowania do Zespołu Chorób Wewnętrznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, pobranego ze zbiornika wielkiego podpajęczynówki, wykazało jednojądrzastą pleocytozę (limfocyty) w liczbie 150 komórek/ μ l i wzrost stężenia białka w płynie, które wynosiło 238 mg/dl.

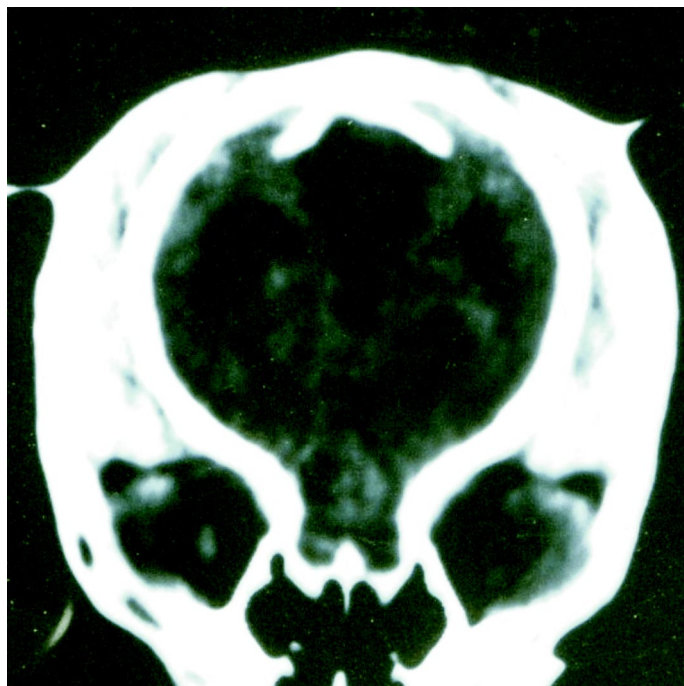
Przeprowadzono również badanie mózgu metodą tomografii komputerowej. Stwierdzono liczne, rozległe ogniska o znacznie mniejszej gęstości tkankowej, łączące się z komorami bocznymi mózgu. Zmiany były obustronne, ale niesymetryczne i bardziej zaznaczone po stronie lewej (ryc. 1). Jamy powstałe jako następstwo ubytku mięszu mózgu rozmieszczone były w obszarze śródmózgowia i międzymózgowia, obejmując istotę białą i korę mózgu. Po zastosowaniu środka kontrastowego (jomeprol w dawce 300 mg I/kg m.c. dożylnie) nie zaobserwowano wysycenia zmian kontrastem, jak i efektu masy, czyli przesunięcia struktur mózgowia, co wykluczyło obecność guza nowotworowego (ryc. 2).

Na podstawie objawów klinicznych, przebiegu choroby, wyników analizy płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badań metodą tomografii komputerowej postawiono przypuszczalne rozpoznanie martwicowego zapalenia opon mózgowych i mózgu swoistego dla psów rasy yorkshire terier.

Zastosowano sterydowy lek przeciwzapalny – prednizon w dawce 1 mg/kg m.c. doustnie, dwa razy dziennie. W ciągu dwóch tygodni, pomimo stosowania glikokortykosteroidów obserwowano stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego pacjenta polegające na dużej niezdolności ruchowej i niemożności samodzielnego poruszania się. Głowa



Ryc. 1 Obraz tomografii komputerowej w projekcji poprzecznej. Liczne ogniska rozmiękania o zmniejszonej gęstości tkankowej, przylegające do komór bocznych mózgu



Ryc. 2. Obraz tomografii komputerowej w projekcji poprzecznej, po zastosowaniu kontrastu. Rozległe, wielogniskowe obszary martwicy istoty białej i kory mózgu. Brak wysycenia zmian kontrastem i efektu masy

zwierzęcia wygięta była bocznie w kierunku grzbietu, przy spastycznym napięciu mięśni tej okolicy (retrocollis), świadczącym o sztywności odmóżdżeniowej.

Na życzenie właściciela dokonano eutanazji zwierzęcia.

Omówienie

Na podstawie opisanych do tej pory przypadków martwicowego zapalenia mózgu i opon u yorkshire terierów, można wyróżnić charakterystyczne cechy tego rzadko występującego schorzenia. Większość

przypadków NME występuje u dorosłych zwierząt w wieku od 1 do 5 lat, bez predylekcji płci (16), jakkolwiek trzy przypadki zachorowań zdarzyły się u psów starszych, jeden w wieku 8 lat (3) i dwa w wieku 10 lat (1). Najczęstsze objawy to: kręcenie się w koło, przekrzywienie głowy, niezborność chód, zaburzenia widzenia, zmienione czucie i ataki padaczkowe. Obraz kliniczny zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych (5). W opisywanym przypadku własnym obserwowano silną przeczulicę w okolicy karku, co sugeruje, że zmiany chorobowe miały charakter rozsiany i obejmowały opony mózgowo-rdzeniowe. Proces chorobowy jest zazwyczaj przewlekły z nasilającymi się stopniowo objawami klinicznymi (w okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy), doprowadzając do śmierci zwierzęcia (1, 3, 5, 7, 10). W większości przypadków wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego wskazywały na jednojądrzastą pleocytozę (od 70 do 600 komórek/ μ l). Przeważały małe limfocyty z mniejszą liczbą dużych jednojądrzastych komórek. Niekiedy stwierdzano granulocyty obojętnochłonne. W płynie stwierdzano również wzrost zawartości białka w granicach od 50 do 200 mg/dl (1, 5, 14). Zmiany w płynie uzyskanym ze zbiornika mózdkowo-rdzeniowego pacjenta były takie, jak wyniki opisywane w piśmiennictwie i polegały na umiarkowanej pleocytozie jednojądrzastej oraz zwiększeniu zawartości białka.

Analiza obrazów uzyskiwanych metodą tomografii komputerowej wykazywała u psów rasy yorkshire terier z NME wieloogniskowe, rozległe obszary o zmniejszonej gęstości tkankowej, bez efektu masy i wysycenia kontrastem, sugerujące martwicową jamistość w obrębie mózgu (1, 9, 15). Większość przypadków tej choroby miała charakter przewlekły. W obrazach tomograficznych widoczne były zmiany martwicowe z tworzeniem się cyst, wykazujących zmniejszoną intensywność sygnału, podobną do tej, jaką daje płyn mózgowo-rdzeniowy. Zmiany umiejscowione były zazwyczaj w istocie białej półkul mózgowych, często w okolicy komór bocznych. Typową cechą był brak efektu masy. Zmiany takie nie wykazywały wysycenia kontrastem, ale dawały czasem pierścieniowate wzmocnienie sygnału (15). Bardzo często obserwowano asymetryczne powiększenie komór bocznych mózgu (3, 5, 7). U zwierząt z przewlekłym zapaleniem mózgu i martwicą, może nastąpić zmniejszenie objętości chorych tkanek i powiększenie przylegającej komory, czyli powstanie wodogłowia komunikującego związanego z zanikiem. Zjawisko takie zauważono w opisywanym przypadku. W diagnostyce różnicowej w oparciu o badania tomografii komputerowej bierze się pod uwagę przewlekły zawał mózgu, dający niekiedy podobny obraz. Jednakże martwicowe zapalenie mózgu nie ogranicza się do obszaru zaopatrywanego przez swoje naczynia, jak to ma miejsce przy typowym zawał spowodowanym zatorom zakrzepowym (9, 15). Ponadto, wystąpienie objawów

w przypadku udaru niedokrwiennej mózgu jest nagłe, a przy NME przebieg jest przewlekły, a objawy kliniczne nasilają się stopniowo. Wielu autorów (1, 5, 15) podkreśla przydatność badania techniką tomografii komputerowej w ustaleniu rozpoznania martwicowego zapalenia mózgu i opon yorkshire terierów. W opisywanym przypadku obrazy mózgu uzyskane tą metodą przedstawiały wieloogniskowe, rozległe obszary o zmniejszonej gęstości tkankowej w obu półkulach mózgowych, asymetryczne powiększenie komór bocznych, bardziej wyrażone po stronie lewej oraz brak wysycenia zmian kontrastem. Tego rodzaju zmiany są bardzo typowe dla NME yorkshire terierów (9, 14).

W badaniu pośmiertnym mózgowia widoczne są wieloogniskowe miejsca rozmiękania zlokalizowane często okołokomorowo na pograniczu istoty białej i szarej. Jamistości martwicowych może być wiele, chociaż niekiedy występują one pojedynczo, z zatartą strukturą istoty białej i szarej. Zmiany makroskopowe odzwierciedlają obrazy uzyskane metodą tomografii komputerowej (1, 3, 5, 7, 9). Zatem technika tomograficzna pozwala na przyżyciową ocenę charakterystycznych dla NME uszkodzeń tkanki mózgowej, co ma istotne znaczenie w postawieniu rozpoznania i ustaleniu rokowania.

Badaniem mikroskopowym zawsze stwierdzano nieropne zapalenie mózgu i opon miękkich (szczególnie w okolicach bruzd kory mózgowej), półkul mózgowych i pnia mózgu (13). W niektórych przypadkach zapalenie rozszerzało się na tkankę rdzenia kręgowego, wskazując na jego rozsiany charakter (5, 14). Badania histopatologiczne wykazywały nagromadzenie okołonaczyniowe limfocytów, komórek plazmatycznych, makrofagów, martwicę neuronalną oraz ogniskowe rozmiękanie z powstawaniem jam. W sąsiedztwie ognisk martwicowych widoczny był również rozplamienie mikrogleju oraz astrocytów z pojawieniem się gemistocytów o eozynofilnej cytoplazmie. Ponadto obserwowano zjawisko satelitozy, czyli gromadzenia się komórek glejowych wokół neuronów (5, 13).

Etiologia tej choroby do chwili obecnej nie jest znana. Badania tkanki mózgowej psów chorych na NME metodą PCR w celu wykrycia ewentualnego zakażenia herpeswirusem, adenowirusem i parwowirusem wykazały brak obecności wirusowego DNA (11). Badania płynu mózgowo-rdzeniowego 9 mopsów, 2 maltańczyków i 2 yorkshire terierów z martwicowym zapaleniem mózgu i opon wykazały obecność autoprzeciwciał przeciw astrocytom, sugerujące, że choroba ma charakter autoimmunologiczny (8). Znaczenie tych przeciwciał w NME psów jest ciągle niejasne. Konieczne jest ustalenie, czy autoprzeciwciała są przyczyną, czy konsekwencją zapalenia. Wyniki niektórych badań poświęconych etiopatogenezie NME psów (13, 17) wskazują na udział immunologicznej odpowiedzi humoralnej w procesie chorobowym. Może to świadczyć o tym, że autoprzeciwciała są ważnym czynni-

kiem w powstawaniu zapalenia. Wykazanie obecności tych przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym wydaje się użytecznym markerem diagnostycznym.

Niestety, rokowanie w przypadku NME u yorkshire terierów, jak też i innych ras jest niepomyślne, ze względu na postępujący charakter zmian patologicznych, nie poddających się terapii lekami z grupy przeciwzapalnych i cytostatyków (1, 2, 4, 5, 16).

Dalsze badania obejmujące identyfikację innych rodzajów wirusów lub wykrycie wrodzonych mutacji genetycznych predystynujących do zachorowania, mogą dać odpowiedź na pytanie, co jest przyczyną NME i tym samym ułatwić postępowanie terapeutyczne.

Podsumowanie

Opierając się na danych piśmiennictwa, dotyczących opisanych do tej pory zachorowań na martwicowe zapalenie mózgu i opon u yorkshire terierów oraz zaprezentowanym przypadku klinicznym, można stwierdzić, że jest to rzadko występująca i trudna do zdiagnozowania choroba, nie poddająca się leczeniu. W postawieniu przyżyciowego rozpoznania pomocne są obrazy mózgu wykonane techniką tomografii komputerowej, w połączeniu z danymi uzyskanymi z badania neurologicznego i wynikami analizy płynu mózgowo-rdzeniowego.

Piśmiennictwo

1. Ducote J. M., Johnson K. E., Dewey C. W., Walker M. A., Coates J. R., Berridge B.: Computed tomography of necrotizing meningoencephalitis in 3 Yorkshire terriers. *Vet. Radiol. Ultrasound* 1999, 40, 617-621.
2. Hinrichs U., Tobias R., Baumgartner W.: A case of necrotizing meningoencephalitis in a Pug dog (Pug dog encephalitis – PDE). *Tierärztl. Prax.* 1996, 24, 489-492.
3. Jull B. A., Merryman J. I., Thomas W. B., McArthur A.: Necrotizing encephalitis in a Yorkshire terrier. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1997, 211, 1005-1007.
4. Kube S. A.: Necrotizing meningoencephalitis in Chihuahua dogs. *ACVIM Forum*, Baltimore 2005, Abstract 223.
5. Kuwamura M., Adachi T., Yamate J., Kotani T., Ohashi F., Summers B. A.: Necrotizing encephalitis in the Yorkshire terrier: a case report and literature review. *J. Small Anim. Pract.* 2002, 43, 459-463.
6. Lamb C. R., Croson P. J., Cappello R., Cherubini G. B.: Magnetic resonance imaging findings in 25 dogs with inflammatory cerebrospinal fluid. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2005, 46, 17-22.
7. Lotti D., Cappuchio M. T., Gaidolfi E., Merlo M.: Necrotizing encephalitis in Yorkshire terrier: clinical, imaging and pathologic findings. *Vet. Radiol. Ultrasound* 1999, 40, 622-626.
8. Matsuki N., Fujiwara K., Tamahara S., Uchida K., Matsunaga S., Nakayama H., Doi K., Ogawa H., Ono K.: Prevalence of antantibody in cerebrospinal fluid from dogs with various CNS diseases. *J. Vet. Med. Sci.* 2004, 66, 295-297.
9. Plummer S. B., Wheeler S. J., Thrall D. E., Kornegay J. N.: Computed tomography of primary inflammatory brain disorders in dogs and cats. *Vet. Radiol. Ultrasound* 1992, 33, 307-312.
10. Sawashima Y., Sawashima K., Taura Y., Shimada A., Umemura T.: Clinical and pathological findings of Yorkshire terrier affected with necrotizing encephalitis. *J. Vet. Med. Sci.* 1996, 58, 659-661.
11. Schatzberg S. J., Haley N. J., Barr S. C., deLahunta A., Sharp N. J.: Polymerase chain reaction screening for DNA viruses in paraffin-embedded brains from dogs with necrotizing meningoencephalitis, necrotizing leukoencephalitis, and granulomas meningoencephalitis. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, 19, 553-559.
12. Stalis I. H., Chadwick B., Dayrell-Hart B., Summers B. A., Van Winkle T. J.: Necrotizing meningoencephalitis of Maltese dogs. *Vet. Pathol.* 1995, 32, 230-235.
13. Suzuki M., Uchida K., Morozumi M., Hasegawa T., Yanai T., Nakayama H., Tateyama S.: A comparative pathological study on canine necrotizing meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalomyelitis. *J. Vet. Med. Sci.* 2003, 65, 1233-1239.
14. Thomas W. B.: Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 1998, 13, 167-178.
15. Thomas W. B.: Noneoplastic disorders of the brain. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 1999, 14, 112-123.
16. Tipold A., Fatzer R., Jaggy A., Zurbriggen A., Vandevelde M.: Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *J. Small Anim. Pract.* 1993, 34, 623-628.
17. Uchida K., Hasegawa T., Ikeda M., Yamaguchi R., Tateyama S.: Detection of an autoantibody from Pug dogs with encephalitis (Pug dog encephalitis). *Vet. Pathol.* 1999, 36, 301-307.

Adres autora: dr Andrzej Pomianowski, ul Oczapowskiego 14, 10-957 Olsztyn; e-mail: apomian@uwm.edu.pl