



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Dissertação de Mestrado

**ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO DA MENINGITE-ARTERITE RESPONSIVA A CORTICOSTERÓIDES EM CÃES:  
ATUALIDADE E PERSPETIVAS FUTURAS**

Julie Céline Buée-de Sa Rodrigues

**Coimbra, 7 de julho de 2025**



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Artigo de revisão

**ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO DA MENINGITE-ARTERITE RESPONSIVA A CORTICOSTERÓIDES EM CÃES:  
ATUALIDADE E PERSPETIVAS FUTURAS**

**Coimbra, 7 de julho de 2025**

Julie Céline Buée–de Sa Rodrigues

**Constituição do Júri**

Presidente do Júri: Professora Doutora Anabela  
Maduro de Almeida Francisco

Arguente: Professora Doutora Ana Catarina Pais dos  
Santos Figueira

Orientador: Professora Doutora Maria Carolina  
Rocha de Medeiros Bento

Trabalho realizado sob a orientação da  
Professora Doutora Carolina Bento,  
Dr. João Oliveira, Dra. Carla Marrinhas

Artigo de revisão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da EUVG



## Agradecimentos

Queria agradecer à Professora Carolina Bento pela sua disponibilidade, seu apoio e conselhos durante este último ano. Tal como ao professor João Oliveira e à professora Carla Marrinhas pela ajuda que deram na elaboração da tese.

Queria mencionar os professores da EUVG, que são apaixonados pela sua disciplina e que têm vontade de transmitir os seus conhecimentos; fizeram muito por nós.

Queria também agradecer às entidades de acolhimento de todos os estágios que tive a oportunidade de fazer durante a minha formação, quer seja na área de animais de produção, de rendimento ou em parque zoológico. Mais especificamente, agradeço à clínica Sainte-Venise pelo tempo que dedicaram à minha aprendizagem.

Todos estes anos de estudo não teriam sido os mesmos sem os amigos de Coimbra. Agradeço-vos por estarem presentes, tanto nos muitos momentos de stress como nos bons; pela ajuda a rever matérias — com um agradecimento especial ao Pop —, pelas corridas às seis da manhã, pelas observações de meteoros à meia-noite, pelas descobertas pelo país e até pelas avarias do carro que enfrentámos juntos.

Agradeço à minha amiga Marie por ter inspirado o tema da tese com o seu cachorro Aston.

Finalmente, agradeço aos meus pais, avós e tia por me terem permitido estudar medicina veterinária, e ao Lírio por me ter acompanhado na escrita da tese.

## Índice geral

|   |       |
|---|-------|
| Índice de figuras.....  | pv    |
| Índice de gráficos.....   | pvi   |
| Índice de tabelas.....  | pvii  |
| Lista de siglas, síndice de símbolos e abreviaturas.....  | pviii |
| Resumo.....   | p2    |
| Abstract.....   | p3    |
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....  | p4    |
| <b>2. ESTADO DA ARTE NO DIAGNÓSTICO DE MENINGITE-ARTERITE RESPONSIVA A CORTICOSTERÓIDES</b> ..... | p5    |
| 2.1 ANAMNESE E SINAIS CLÍNICOS .....  | p5    |
| 2.2 EXAMES COMPLEMENTARES .....   | p7    |
| <b>2.2.1 Análises sanguíneas</b> .....  | p7    |
| 2.2.1.1 Hematologia e bioquímica .....  | p7    |
| 2.2.1.2 Proteína C reativa no soro .....  | p9    |
| <b>2.2.2 Análise do líquido cefalorraquidiano</b> .....   | p10   |
| <b>2.2.3 Imagiologia</b> .....  | p12   |
| 2.2.3.1 Radiografia e tomografia computadorizada.....   | p12   |
| 2.2.3.2 Ressonância magnética (RM) .....  | p13   |
| <b>3. PERSPETIVAS FUTURAS E NOVAS OPÇÕES DIAGNÓSTICAS</b> .....                                   | p18   |
| 3.1 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE.....  | p18   |
| 3.2 BANDAS OLIGOCLONAIS.....  | p19   |
| 3.3 LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE NEUTROFÍLICA.....   | p20   |
| 3.4 IMUNOGLOBULINAS .....   | p21   |
| 3.5 microRNA.....   | p23   |
| 3.6 REDES EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS .....   | p24   |
| 3.7 INTERLEUCINAS.....  | p27   |
| <b>4. CONCLUSÃO</b> .....   | p28   |
| <b>5. BIBLIOGRAFIA</b> .....  | p30   |

## Índice de figuras

|   |     |
|---|-----|
| Figura 1: Imagens transversais em T1 pre- (linha de cima) e pos- (linha de baixo) administração do produto de contraste. .... | p15 |
| Figura 2: Técnica de subtração da deteção do realce das meninges.....   | p15 |
| Figura 3: Apresentação de imagens transversais do espaço intervertebral C3-C4.....  | p16 |
| Figura 4: Fotografia apresentando redes extracelulares de neutrófilos (RENs).....   | p26 |

## Índice de gráficos

Gráfico 1. Repartição dos casos de MARC e PAIM em função da idade e da concentração das pCr..p10

## Índice de tabelas

Tabela 1. Alterações hematológicas encontradas em cães com MARC associadas com a mediana, intervalo de referência e percentagem de casos que a apresentam.....p8



## Lista de siglas, símbolos e abreviaturas

2-AG: 2-araquidonoilglicerol

AEA: anandamida

Ag: antigénio

BOCs: bandas oligoclonais

AC: alto campo

BC: baixo campo

CCM: cisterna-medular

CTCN: contagem total de células nucleadas

DDIV: doença do disco intervertebral

EI: espirocercose intramedular

ESL: espaço subaracnóide lombar

Ig: imunoglobulina

IgA: imunoglobulina A

IgG: imunoglobulina G

IL1: Interleucina-1

IL-1Ra: Interleucina-1 recetora antagonista

IL-31: interleucina-31

IL-6: Interleucina-6

LAGN: Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica

LCR: líquido cefalorraquidiano

MARC: meningite-arterite responsiva aos corticosteróides

miRNA: micro RiboNucleic Acid

NPM: neutrófilos polimorfonucleares

PAIM: poliartrite imunomediada

pCr: proteína C reativa

RENS: redes extracelulares de neutrófilos

RM: Ressonância Magnética

SM:iringomielia

SNC: sistema nervoso central

T: Tesla

TC: tomografia computadorizada

THC: tetrahydrocannabinol



## ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO DA MENINGITE-ARTERITE RESPONSIVA A CORTICOSTERÓIDES: ATUALIDADE E PERSPETIVAS FUTURAS

Julie Rodrigues<sup>a</sup>, João Oliveira<sup>a, e b</sup>, Carla Marrinhas<sup>a, e b</sup>, Carolina Bento<sup>a, e b</sup>.

<sup>a</sup> Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal ([julie.bdsr@orange.fr](mailto:julie.bdsr@orange.fr), [joao.oliveira@euvg.pt](mailto:joao.oliveira@euvg.pt), [carla.marrinhas@euvg.pt](mailto:carla.marrinhas@euvg.pt), [carolina.bento@euvg.pt](mailto:carolina.bento@euvg.pt))

<sup>b</sup> Centro de Investigação Vasco da Gama, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal



## Resumo

A síndrome de meningite-arterite responsiva aos corticosteróides (MARC) é uma das doenças mais frequentemente diagnosticadas em cães que apresentam hiperestesia cervical. Nos últimos anos foram investigados meios de diagnóstico específicos que permitem o diagnóstico definitivo da doença. O objetivo do presente artigo de revisão é resumir a atualidade na abordagem diagnóstica e apresentar novos biomarcadores com potencial de diagnóstico específico e com acesso não invasivo. O exame de estado geral dos animais afetados é a primeira etapa do diagnóstico: queixa de hiperestesia cervical, associada a pirexia e alterações hematológicas (leucocitose, neutrofilia e/ou monocitose) são bons indicadores de MARC. Juntamente com os achados do exame físico, o nível da concentração da proteína C reativa no sangue é um bom indicador de inflamação sistêmica, que deve ser relacionado com os achados de imagiologia. Na Ressonância Magnética (RM) observa-se realce das meninges, assim como da membrana sinovial das facetas articulares vertebrais e dos músculos paravertebrais. Este exame complementar permite ainda excluir outros diagnósticos diferenciais, como extrusão do disco intervertebral, e detetar hemorragias intra ou extramedulares. A identificação de um padrão de alteração na ressonância magnética, assim como alterações sugestivas no líquido cefalorraquidiano, no soro e no hemograma, podem permitir distinguir a MARC de outras meningites assépticas. No futuro, a utilização de novas técnicas de diagnóstico como o doseamento da concentração de microRNA, o doseamento e a especificidade das imunoglobulinas e a identificação de redes extracelulares de neutrófilos no líquido cefalorraquidiano e soro, podem auxiliar o diagnóstico de MARC com recurso a métodos menos invasivos.

### Palavras-chave:

biomarcadores, imagiologia, MARC, meningite, sinais clínicos, teste diagnóstico.

## Abstract

Steroid-responsive meningitis-arteritis (SRMA) syndrome is one of the most frequently diagnosed diseases in dogs presenting with cervical hyperesthesia. In recent years, specific diagnostic methods have been investigated to enable a definitive diagnosis of the disease. The aim of this review article is to summarize the current diagnostic approach and to present new biomarkers with specific diagnostic potential with non-invasive access.

The general examination of affected animals is the first step of diagnosis: cervical hyperesthesia, associated with pyrexia and hematological changes (leukocytosis, neutrophilia, and/or monocytosis), are good indicators of SRMA. Along with physical examination findings, the concentration levels of C-reactive protein in the cerebrospinal fluid are good indicators of systemic inflammation, which must be correlated with imaging findings.

In Magnetic Resonance Imaging (MRI), enhancement of the meninges, as well as the synovial membrane of the vertebral articular facets and the paravertebral muscles, can be observed. This imaging modality also allows for the exclusion of other differential diagnoses, such as intervertebral disc extrusion, or to detect intra- or extramedullary hemorrhages. The identification of changes in MRI, cerebrospinal fluid (CSF), serum and complete blood count, may help distinguish SRMA from other aseptic meningitis.

In the future, the use of new diagnostic techniques, such as microRNA concentration, the measurement and specificity of immunoglobulins, and detection of extracellular traps of neutrophils in cerebrospinal fluid (CSF) and serum, may aid the diagnosis of SRMA using less invasive methods.

### Key words:

biomarker, clinical signs, diagnostic imaging, diagnostic test, meningitis, SRMA.

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de meningite-arterite responsiva aos corticosteróides (MARC) é uma das formas de meningite imunomediada que afeta cães (Gonçalves *et al.*, 2022). Especificamente, a MARC integra o grupo das meningoencefalites não infecciosas, juntamente com a meningoencefalite eosinofílica e as meningites idiopáticas. Estas últimas incluem a meningoencefalomielite granulomatosa, a leucoencefalite necrosante e a meningoencefalomielite necrosante, entidades que frequentemente partilham sinais clínicos semelhantes, como piroxia e alterações neurológicas diversas, secundárias a inflamação do sistema nervoso central (Cornelis *et al.*, 2018).

Apesar da sua fisiopatologia ainda não estar completamente esclarecida, a MARC é descrita na literatura como resultante de uma resposta imunitária aberrante (Tipold & Schatzberg, 2010), dirigida contra estruturas do sistema nervoso central, desencadeando inflamação das leptomeninges e dos vasos sanguíneos associados (Tipold & Stein, 2010; Gredal, 2017). Trata-se de uma das meningites imunomediadas com maior prevalência em cães, como demonstrado por Gonçalves *et al.* (2022) num estudo retrospectivo realizado em duas instituições de referência no Reino Unido ao longo de 10 anos. Nesse estudo, 83,6% das meningites identificadas foram de origem imunomediada e apenas 16,4% de origem infecciosa. Entre as primeiras, 47,5% foram classificadas como meningites idiopáticas e 30,7% como MARC (Gonçalves *et al.*, 2022).

Está descrita uma predisposição racial para o desenvolvimento de MARC, sendo as raças Beagle, Boxer e Pastor de Berna as mais frequentemente afetadas (Tipold & Schatzberg, 2010; Gredal, 2017). Outras raças, como Retriever da Nova Escócia, Weimaraner, Springer Spaniel Inglês, Golden Retriever e Griffon de Korthals, também apresentam maior suscetibilidade (Lowrie *et al.*, 2009; Lau *et al.*, 2019; Hilpert *et al.*, 2020). A doença ocorre predominantemente em cães jovens, com idade média de aproximadamente 11 meses (Gonçalves *et al.*, 2022), e embora não de forma universal, tem sido descrita uma predisposição do sexo masculino (60%) relativamente ao feminino (40%) (Biedermann *et al.*, 2016; Gredal, 2017; Hilpert *et al.*, 2020).

Os diagnósticos diferenciais da MARC incluem extrusão e protrusão dos discos intervertebrais, meningite idiopática, siringomielia (SM), espondilomielopatia cervical, subluxação atlantoaxial, fraturas e luxações vertebrais, neoplasias (Grapes *et al.*, 2020), bem como poliartrite imunomediada (PAIM) (Indzhova *et al.*, 2023).

Dada a inespecificidade das alterações clínicas, laboratoriais, do líquido cefalorraquidiano (LCR) e imagiológicas, o diagnóstico da MARC continua a representar um desafio. Atualmente, baseia-se numa abordagem integrativa que combina a presença de sinais clínicos sugestivos (como febre e hiperestesia cervical, frequentemente na ausência de défices neurológicos), alterações hematológicas (leucocitose, neutrofilia e/ou monocitose) (Grapes *et al.*, 2020), elevação da proteína C reativa (pCr), análise do LCR (pleocitose neutrofílica ou monocítica, hiperproteínoorraquia e aumento da pCr), e ressonância magnética (RM) cervical e/ou encefálica (Gredal, 2017).

O tratamento é baseado na administração de corticosteróides com prednisolona em dose imunossupressora iniciando com 2mg/kg e diminuindo progressivamente de 5 a 7 meses (Gredal, 2017). O prognóstico para cães que desenvolvem a forma aguda da doença é bom se for identificado e tratado rapidamente. Em caso de MARC crônico o prognóstico será reservado (Tipold & Schatzberg, 2010)

Nos últimos anos, diversos estudos têm procurado caracterizar melhor os parâmetros atualmente utilizados, nomeadamente as alterações na RM e no LCR, avaliando a sua sensibilidade e especificidade. Paralelamente, têm sido investigados novos biomarcadores que possam proporcionar métodos diagnósticos mais específicos, sensíveis, acessíveis e menos invasivos. A identificação de marcadores mensuráveis em amostras de sangue ou urina poderá vir a reduzir a necessidade da colheita de LCR, um procedimento invasivo e não isento de risco.

Neste contexto, o presente artigo de revisão tem como objetivo realizar uma análise abrangente e atualizada do estado da arte no diagnóstico da MARC em cães, destacando os avanços recentes, os desafios persistentes e as perspetivas futuras para a identificação de métodos diagnósticos mais fiáveis, precoces e seguros.

## **2. ESTADO DA ARTE NO DIAGNÓSTICO DE MENINGITE-ARTERITE RESPONSIVA A CORTICOSTEROIDES**

### **2.1 ANAMNESE E SINAIS CLÍNICOS**

O Beagle, o Boxer e o Pastor de Berna são raças para as quais a literatura reporta, desde há vários anos, uma predisposição significativa para a meningite-arterite responsiva a corticosteróides (MARC) (Tipold & Schatzberg, 2010; Gredal, 2017). Outras raças têm sido também identificadas como predispostas, embora com variações entre estudos, nomeadamente o Retriever da Nova Escócia, o

Weimaraner, o Springer Spaniel Inglês, o Golden Retriever e o Griffon de Korthals ( Lowrie *et al.*, 2009; Lau *et al.*, 2019; Hilpert *et al.*, 2020).

A MARC ocorre tipicamente em cães jovens, sendo que cerca de 95% dos casos ocorrem em animais com menos de dois anos de idade, com uma idade média reportada entre os 8,5 e os 11 meses ( Lowrie *et al.*, 2009; Lau *et al.*, 2019; Gonçalves *et al.*, 2022). Em contraste, nas meningites idiopáticas os primeiros sinais clínicos tendem a manifestar-se mais tardiamente, com uma média de idade de início em torno dos 52 meses (Gonçalves *et al.*, 2022). Embora não exista uma predisposição sexual inequívoca, vários estudos indicam uma maior prevalência em cães do sexo masculino, que representam entre 58% e 70% dos casos (Biedermann *et al.*, 2016; Gredal, 2017; Hilpert *et al.*, 2020 ). Importa salientar que Grapes *et al.* (2020) não identificou qualquer relação entre o estado reprodutivo do animal e o risco de desenvolvimento da doença.

Os dados obtidos na consulta clínica, incluindo a anamnese e o exame físico, são determinantes para a formulação da hipótese diagnóstica. A MARC pode apresentar-se sob uma forma aguda ou crónica, sendo que a hiperestesia cervical é o sinal clínico mais frequentemente reportado. Em diversos estudos retrospectivos, todos os cães diagnosticados com MARC apresentaram este sinal, frequentemente acompanhado por alterações posturais ou dificuldades de locomoção (Lowrie *et al.*, 2009; Lau *et al.*, 2019). Adicionalmente, Gonçalves *et al.* (2022) observou que a presença de hiperestesia cervical não está associada à meningite idiopática, o que reforça o seu valor diagnóstico em relação à MARC.

A piroxia é outro achado comum, presente em 60 a 65,6% dos casos, de acordo com Lowrie *et al.* (2009) e Lau *et al.* (2019). Grapes *et al.* (2020) reportaram uma forte correlação entre temperatura corporal superior a 39,5 °C e o diagnóstico de MARC, com uma sensibilidade de 81% e especificidade de 97,5%. Este autor concluiu que cães com MARC têm 63 vezes mais probabilidade de apresentar febre do que aqueles com poliartrite imunomediada (PAIM). Gonçalves *et al.* (2022) reforça esta evidência, referindo que a presença de piroxia é significativamente mais frequente na MARC do que na meningite idiopática. No entanto, a ausência de febre não exclui o diagnóstico, dado que, segundo Remelli *et al.* (2022), aproximadamente 25% dos cães com MARC não apresentavam piroxia aquando do diagnóstico.

Na fase aguda, a maioria dos cães com MARC não apresenta défices neurológicos. A presença de alterações neurológicas focais ou multifocais aumenta a suspeita de outras causas inflamatórias, como as meningites idiopáticas ou infecciosas (Gonçalves *et al.*, 2022). Para além da hiperestesia

cervical e da febre, podem ser observados sinais menos frequentes, incluindo dor toracolombar, tremores, vômitos, diarreia, alterações da micção, anorexia, conjuntivite, défices proprioceptivos, síndrome de Horner e sinais vestibulares periféricos (Lowrie *et al.*, 2009; Lau *et al.*, 2019).

Na forma crónica, podem desenvolver-se défices neurológicos associados a lesões na medula espinal, embora esta evolução seja mais típica de meningites idiopáticas. Em casos raros, está descrita hemorragia do espaço subaracnoide, resultando em paresia ou plegia (Tipold & Stein, 2010). Ainda assim, a presença de sinais neurológicos crónicos é mais frequentemente observada em casos de meningite idiopática ou infecciosa do que na MARC (Gonçalves *et al.*, 2022).

## 2.2 EXAMES COMPLEMENTARES

### 2.2.1 Análises sanguíneas

#### 2.2.1.1 Hematologia e bioquímica

Leucocitose neutrofílica é frequentemente reportada em casos de MARC, atingindo 85% a 90% dos casos em vários estudos (Lowrie *et al.*, 2009; Rose & Harcourt-Brown, 2013; Lau *et al.*, 2019). Adicionalmente, foram detetados neutrófilos em banda, monocitose e eosinopenia em 47%, 90% e 43% dos casos respetivamente. Anemia não regenerativa e linfocitose são alterações referidas com menor frequência (Lowrie *et al.*, 2009; Rose & Harcourt-Brown, 2013).

O estudo do Grapes *et al.* (2020) apoia estes resultados e, fazendo a comparação com a PAIM, conclui que as duas doenças têm a capacidade de provocar leucocitose, neutrofilia e/ou monocitose, contrariamente, por exemplo, à extrusão do disco intervertebral.

O estudo de Grapes *et al.* (2020) relata sensibilidades e especificidades mais elevadas para a pirexia, em comparação com as alterações hematológicas. Este estudo também estimou sensibilidade e especificidade para a presença de sinais clínicos em associação: a associação de uma alteração hematológica, qualquer que seja, com hiperestesia cervical sem alterações neurológicas tem uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 92,9% para a deteção de MARC; se foram associadas pirexia com hiperestesia cervical sem alterações neurológicas a probabilidade de MARC é maior do que para a primeira associação referida; se for o conjunto das três alterações (pirexia, alteração hematológica e hiperestesia cervical sem alteração neurológica), a sensibilidade será de 55% e a especificidade de 99,5%. Em caso da presença das três alterações, a PAIM será o principal diagnóstico

diferencial mas serão espectáveis alterações físicas como dor articular e/ou articulações edemaciadas (Graves *et al.* 2020).

A nível das análises de bioquímica sérica, são poucas as alterações reportadas. Hipoalbuminémia ligeira foi reportada em dois estudos, tendo sido observada em 55% e 86% dos casos (Lowrie *et al.*, 2009 e Rose & Harcourt-Brown, 2013). Rose & Harcourt-Brown em 2013 reportaram também hiperglobulinemia em 48% dos casos, aumento da fosfatase alcalina em 76% dos casos e hiperfosfatemia em 71%. Foi ainda reportado, em menor número de casos, o aumento do cálcio total, hipercolesterolemia, hipercalémia, aumento da ureia e aumento da alanina aminotransferase (Rose & Harcourt-Brown, 2013).

Tabela 1. Alterações hematológicas encontradas em cães com MARC associadas com a mediana, intervalo de referência e a percentagem de casos que a apresentam.

| Alteração hematológica   | Mediana   | Intervalo de referência         | Percentagem de casos apresentando a alteração | Referência bibliográfica   |
|--------------------------|---|---------------------------------|---|--|
| Leucocitose neutrofílica | 18,1.10 <sup>9</sup> -<br>23,4.10 <sup>9</sup> /L | 3 -12,0 .10 <sup>9</sup> /L     | 85% - 90%                                     | Lowrie <i>et al.</i> (2009)<br>Rose & Harcourt-Brown. (2013)<br>Lau <i>et al.</i> (2019) |
| Monocitose               | 2,67. 10 <sup>9</sup> /L                          | 0,10-1,50.10 <sup>9</sup> /L    | 90%   | Rose & Harcourt-Brown. (2013)  |
| Eosinopenia              | 0,01.10 <sup>9</sup> /L                           | 0,20 - 1,40.10 <sup>9</sup> / L | 43%   | Rose & Harcourt-Brown. (2013)  |
| Neutrófilos em banda     |   |                                 | 47%   | Lowrie <i>et al.</i> (2009)  |
| Anemia não regenerativa  | 31,6%   |                                 | 24%   | Rose & Harcourt-Brown. (2013)  |
| Linfocitose              | 4,45.10 <sup>9</sup> /L                           |                                 | 14%   | Rose & Harcourt-Brown. (2013)  |
| Hipoalbuminemia          | 26,1 - 27,5 g/dL                                  | 29-36 g/dL                      | 55% - 86%                                     | Lowrie <i>et al.</i> (2009)<br>Rose & Harcourt-Brown. (2013)                             |
| Hiperglobulinemia        | 40,0 g/L  | 20,0 - 35,0 g/L                 | 48%   | Rose & Harcourt-Brown. (2013)  |
| Fosfatase alcalina       | 188,5 UI/L  | 0-110 UI/L                      | 76%   | Rose & Harcourt-Brown. (2013)  |
| Hiperfosfatemia          | 1,52 mmol/L                                       | 2,30-2,60 mmol/L                | 71%   | Rose & Harcourt-Brown. (2013)  |

## 2.2.1.2 Proteína C reativa no soro

A proteína C reativa (pCr) é um marcador clássico de inflamação sistêmica aguda, sendo sintetizada pelo fígado sob estimulação de citocinas, em particular da interleucina-6 (IL-6). A sua ação envolve a fixação a componentes celulares e bacterianos, ativação do sistema complemento e promoção da fagocitose, com funções adicionais anti-inflamatórias e antitumorais. O aumento da pCr inicia-se cerca de 8 horas após o início da inflamação e atinge o pico em 24 horas. O intervalo de referência situa-se entre 0–10 mg/L (Médaille & Briend-Marchal, 2008).

Apesar de amplamente utilizada, há poucos estudos sobre o perfil da pCr na MARC. Foi descrita uma elevação acima do intervalo de referência em 100% dos casos, com valores médios de 75,2 mg/L, em correlação positiva com a contagem de células nucleadas (CTCN) no líquido cefalorraquidiano (Lowrie *et al.*, 2009). Lau *et al.* (2019) reportaram valores superiores a 60 mg/L em 77,8% dos cães com MARC (mediana > 60 mg/L; intervalo 2,5–60 mg/L), sendo o limite de referência 0–7,6 mg/L.

Indzhova *et al.* (2023) compararam os níveis de pCr em cães com MARC e com poliartrite imunomediada (PAIM), utilizando um valor de referência de <10 mg/L. Foi identificada uma associação negativa entre idade e pCr, sendo os cães mais jovens aqueles com concentrações mais elevadas.

Além disso, foi identificado que se houver no grupo de cães com menos de 12 meses, uma concentração alta (> 150mg/L) será oito vezes mais provável tratar-se da PAIM do que da MARC. Em contraste, no grupo com 12 meses ou mais, se a concentração da pCr for acima de 140 mg/L será cinco vezes mais provável estar em frente de uma MARC do que uma PAIM (Indzhova *et al.*, 2023).

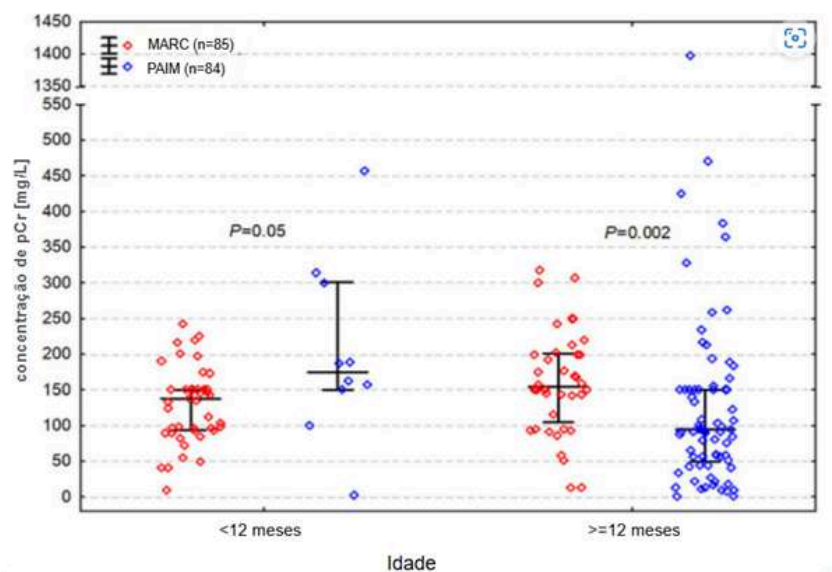


Gráfico 1. Distribuição dos casos de MARC e PAIM em função da idade e da concentração das pCr (Indzhova *et al.*, 2023)

Embora a mediana da pCr tenha sido superior nos cães com MARC (150 mg/L) face aos com PAIM (99 mg/L), os valores estavam frequentemente acima do normal em ambos os grupos (100% em MARC e 93% em PAIM), limitando a especificidade do teste. A variação parece assim refletir mais a idade do animal do que a doença em si. Adicionalmente, o mesmo estudo demonstrou uma correlação positiva entre a temperatura corporal e a pCr, ainda que a diferença entre febre moderada (39,2–40,4 °C) e marcada ( $\geq 40,5$  °C) não tenha sido estatisticamente significativa (Indzhova *et al.*, 2023).

Em suma, a pCr deve ser interpretada no contexto clínico, considerando que cães jovens tendem a apresentar respostas inflamatórias mais intensas. Valores muito elevados de pCr em cães jovens tornam PAIM mais provável, enquanto em cães adultos podem favorecer o diagnóstico de MARC. No entanto, devido à sobreposição de valores, a pCr deve ser encarada como marcador complementar, útil para estimar a magnitude da inflamação, mas não discriminatório por si só (Indzhova *et al.*, 2023).

## 2.2.2 Análise do líquido cefalorraquidiano

A recolha e análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) são etapas fundamentais na investigação de qualquer suspeita de doença neurológica em cães. Esta avaliação permite a contagem total de células

nucleadas (CTCN), a caracterização do tipo celular predominante, e ainda a realização de cultura bacteriana, serologia e testes moleculares para detecção de agentes infecciosos (Lau *et al.*, 2019). De acordo com Gredal (2017), a análise do LCR, nomeadamente a CTCN e a citologia, constitui o principal meio diagnóstico na suspeita de meningite-arterite responsiva a corticosteroides (MARC).

De forma geral, a análise revela pleocitose, com leucocitose superior a 50 células/ $\mu\text{L}$  — muito acima do intervalo de referência canino, que é inferior a 5 células/ $\mu\text{L}$  (Mármol-Sánchez *et al.*, 2023). A CTCN encontra-se aumentada na maioria dos cães com MARC, podendo atingir valores médios entre 133 e 735 células/ $\mu\text{L}$ , conforme os estudos (Lowrie *et al.*, 2009; Lau *et al.*, 2019; Mármol-Sánchez *et al.*, 2023). A pleocitose é predominantemente neutrofílica, mas formas mistas com mononucleares também são frequentes (Gredal, 2017). No estudo de Lowrie *et al.* (2009), 60% dos cães apresentavam pleocitose neutrofílica, associada a sinais clínicos com menos de sete dias, enquanto os restantes 40% apresentavam predomínio monocitário, associado a sinais com mais de sete dias de evolução. Por sua vez, Lau *et al.* (2019) verificaram que os neutrófilos representavam 81% das células no LCR e, em 72% dos casos com pleocitose neutrofílica, esta era marcada, ultrapassando as 100 células/ $\mu\text{L}$ .

Na meningite idiopática, um dos principais diagnósticos diferenciais da MARC, também se observa aumento da CTCN — com média de 299 células/ $\mu\text{L}$  — porém com pleocitose predominantemente mononuclear (Mármol-Sánchez *et al.*, 2023). A pleocitose em cães com MARC está frequentemente associada ao aumento da concentração de proteínas no LCR, com valores superiores a 30 mg/dL quando colhido na cisterna cerebelo-medular (Gredal, 2017). Este aumento foi observado em 75% dos cães do estudo de Lowrie *et al.* (2009), com medianas de proteínas variando entre 60 mg/dL e 97,7 mg/dL (Lowrie *et al.*, 2009; Lau *et al.*, 2019), sendo o valor de referência inferior a 25 mg/dL.

Também é possível avaliar a concentração de proteína C reativa (pCr) no LCR, sendo o valor de referência inferior a 25 mg/L. Em cães com MARC, a concentração foi cerca de vinte vezes superior à observada em cães com meningite idiopática, sugerindo potencial valor diagnóstico (Mármol-Sánchez *et al.*, 2023).

No que respeita ao local de colheita do LCR, a cisterna cerebelo-medular (CCM) e o espaço subaracnóide lombar (ESL) foram comparados por Carletti *et al.* (2019) quanto à sensibilidade diagnóstica na suspeita de MARC. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois locais. No entanto, em 7% dos cães, a CTCN estava dentro dos valores de referência num dos locais, e o diagnóstico só foi possível com a amostra do segundo local. Em outros 9% dos casos, a

CTCN estava apenas ligeiramente aumentada, reforçando o valor do uso combinado das duas colheitas. A natureza cíclica da doença — alternando entre fases ativas e períodos silenciosos com menor migração de neutrófilos — poderá justificar esta variação (Carletti *et al.*, 2019).

No mesmo estudo, esperava-se maior sensibilidade da colheita no ESL, devido à natureza difusa da inflamação na espinal medula. No entanto, a taxa de falsos-negativos (CTCN dentro do intervalo de referência) foi semelhante entre os dois locais de colheita. Assim, nenhuns dos locais revelou ter maior sensibilidade (Carletti *et al.*, 2019).

O estudo demonstrou ainda que cães mais velhos apresentavam maior risco de resultados normais, possivelmente devido à maior prevalência da forma crónica da MARC, associada a menor resposta inflamatória neutrofílica. Por outro lado, nem a duração dos sinais clínicos nem a administração prévia de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) influenciaram significativamente a presença de CTCN no intervalo de referência (Carletti *et al.*, 2019).

Por fim, embora a colheita em ambos os locais aumente o tempo de anestesia, os custos e o desconforto para o animal, Carletti *et al.* (2019) recomendam esta abordagem sempre que possível, pois permite reduzir o número de falsos-negativos, especialmente em cães idosos, melhorando assim a sensibilidade diagnóstica.

## 2.2.3 Imagiologia

### 2.2.3.1 Radiografia e tomografia computadorizada

Embora a WSAVA (Gredal, 2017) não forneça informações específicas relativamente ao uso da radiografia ou da tomografia computadorizada (TC) no diagnóstico da MARC, este tema é abordado por Lau *et al.* (2019) no seu estudo retrospectivo, que investigou as características clínicas, predisposição racial e qualidade de vida de cães com MARC na América do Norte. Nesse estudo, 67,2% dos cães foram submetidos a radiografias cervicais como exame complementar, não tendo sido observadas alterações relevantes nas imagens obtidas.

Até à data, de acordo com o conhecimento disponível, não existem estudos que descrevam dados específicos sobre a utilização da TC em cães com suspeita de MARC. No entanto, na prática clínica, a TC é frequentemente utilizada quando a ressonância magnética (RM) não está acessível, seja por limitações geográficas ou económicas, tendo como principal objetivo a exclusão de diagnósticos diferenciais.

Entre os principais diagnósticos diferenciais da MARC incluem-se a extrusão e a protrusão discal intervertebral, a espondilomielopatia cervical, a subluxação atlantoaxial, fraturas e luxações vertebrais, bem como neoplasias (Grapes *et al.*, 2020). As fraturas, luxações e neoplasias podem ser identificadas por radiografia, enquanto todas as condições acima mencionadas podem ser avaliadas por TC.

Deste modo, embora nem a radiografia nem a TC constituam métodos de eleição para o diagnóstico direto da MARC, desempenham um papel relevante na exclusão de outras causas de dor cervical aguda e na orientação diagnóstica.

### 2.2.3.2 Ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) é uma técnica de imagiologia biomédica que explora as propriedades magnéticas dos núcleos atômicos, particularmente dos prótons de hidrogénio presentes nos tecidos biológicos. Em condições basais, estes prótons apresentam um movimento de precessão com eixos de rotação e fases aleatórias (Kastler *et al.*, 2018).

A aquisição do sinal na RM inicia-se com a aplicação de um campo magnético estático externo ( $B_0$ ), o qual induz o alinhamento longitudinal dos prótons na sua direção. Paralelamente, estes adquirem uma frequência de precessão uniforme, dizendo-se que entram em fase. A aplicação de um impulso de radiofrequência (RF), à frequência de Larmor específica, provoca a perturbação do alinhamento longitudinal, gerando uma componente transversal de magnetização. Após a cessação do impulso de RF, os prótons regressam ao estado de equilíbrio através de dois mecanismos de relaxamento independentes (Kastler *et al.*, 2018):

- **Relaxamento longitudinal (T1):** corresponde à recuperação da magnetização na direção do campo  $B_0$ , sendo o tempo T1 a medida da velocidade de realinhamento dos prótons;
- **Relaxamento transversal (T2):** corresponde à perda de coerência de fase dos prótons no plano transversal, com o tempo T2 a representar a rapidez de desaparecimento da magnetização transversal (Kastler *et al.*, 2018).

A manipulação de parâmetros como o tempo de repetição (TR) e o tempo de eco (TE) permite gerar diferentes ponderações de imagem, sensíveis às variações nos tempos de relaxamento T1, T2 ou à densidade de prótons dos tecidos. Em imagens ponderadas em T1, tecidos com tempos T1 curtos, como a gordura, apresentam hipersinal, enquanto água e fluidos, com tempos T1 longos, revelam

hipossinal. Inversamente, em imagens ponderadas em T2, a água e os fluidos surgem com hipersinal, apresentando a gordura habitualmente hipossinal (Kastler *et al.*, 2018).

Adicionalmente, a utilização de agentes de contraste paramagnéticos, frequentemente à base de gadolínio, potênciam o contraste entre tecidos, promovendo o realce de estruturas vascularizadas, inflamatórias ou neoplásicas, através do encurtamento do tempo T1 (Mafraji, 2023).

A intensidade do campo magnético ( $B_0$ ) é expressa em Tesla (T). Os equipamentos de ressonância magnética podem ser classificados em sistemas de baixo campo (BC), com valores típicos em torno de 0,3 T, e de alto campo (AC), geralmente entre 1 T e 3 T. Em comparação com os sistemas BC, os sistemas AC proporcionam melhor resolução espacial, maior relação sinal-ruído e tempos de aquisição de imagem mais rápidos (Kastler *et al.*, 2018).

Estudos recentes (Gonçalves *et al.*, 2022; Jones *et al.*, 2022) indicam que a MARC pode induzir alterações inespecíficas detetáveis por RM, aspecto relevante para a interpretação dos achados imagiológicos.

No estudo de Jones *et al.* (2022), os achados mais frequentes incluíram alteração da intensidade do sinal dos músculos paravertebrais em 57% dos casos (distribuição multifocal em 80%, com predomínio cervical em 73%), hiperintensidade medular em T2 (28%), realce meníngeo (32%) e hemorragia intra ou extramedular (9%). A RM também se revelou útil na exclusão de diagnósticos diferenciais, como a espondilomielopatia cervical, e na detecção de hemorragias medulares (Jones *et al.*, 2022).

Lau *et al.* (2019) relataram ausência de alterações em 26% dos cães com MARC submetidos a RM. O achado mais frequente foi o realce meníngeo pós-contraste (48%), sendo o único achado em mais de metade destes casos. Alterações nos músculos paravertebrais (hiperintensidade T2 e/ou realce pós-contraste) foram observadas em 26% dos animais, enquanto lesões com margens mal definidas na medula cervical surgiram em 22%.

Além disso, o realce meníngeo nas regiões C2-C3 e C4 foi observado em 87,1% dos casos, o realce parenquimatoso medular em 14,3% e o realce dos músculos paravertebrais em 48,6%. Também se observou realce da sinóvia das facetas articulares em 48,6% dos casos. A comparação com casos de meningite idiopática sugeriu uma maior associação de alterações da medula espinal com esta última, enquanto alterações nas regiões T3-L3 e L4-S3 pareciam estar mais associadas a causas infecciosas (Gonçalves *et al.*, 2022).

Figura 1: Imagens transversais em T1 pre- (linha de cima) e pos- (linha de baixo) administração do produto de contraste. AA' e DD' localizam-se a nível de C4, BB' em C5-C6 e CC' em C2-C3.

A' apresenta realce do contraste a nível das meninges (pequena flecha)

B' apresenta realce do contraste a nível das raízes nervosas (grande flecha)

C' apresenta realce do contraste a nível das facetas articulares (seta)

D' apresenta realce do contraste a nível dos músculos (asterisco)

Segundo Remelli *et al.* (2022)

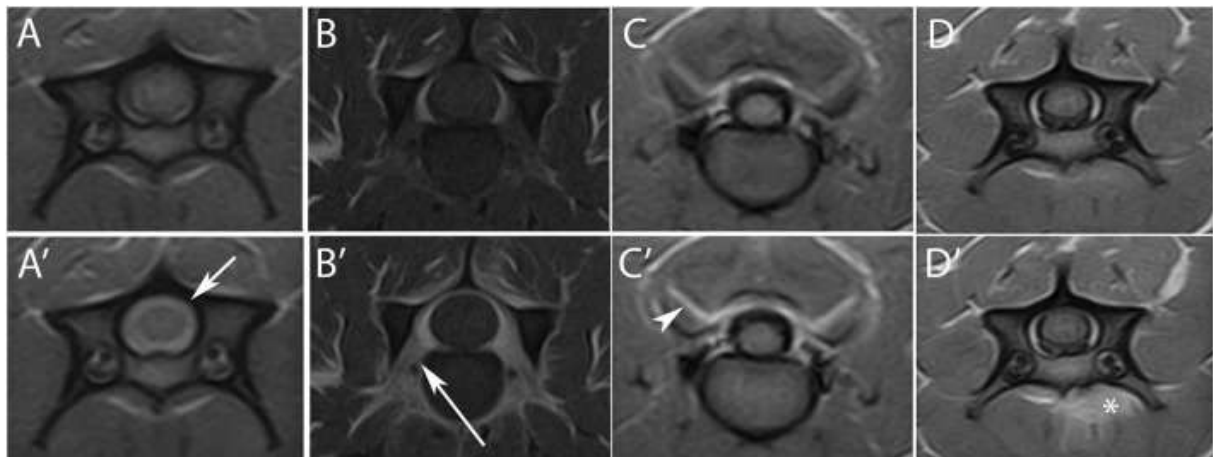


Figura 2: Técnica de subtração da detecção do realce das meninges. Espaço intervertebral C5-C6 em vista transversal em T1.

A corresponde à imagem antes da administração do contraste.

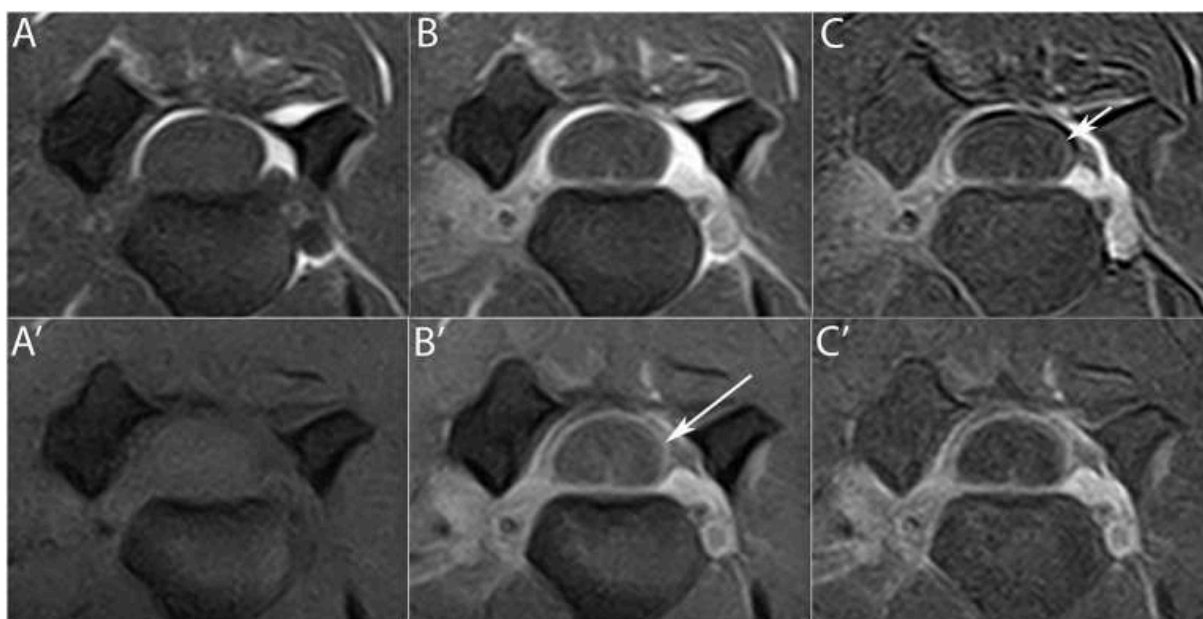
B corresponde à imagem depois da administração do contraste.

C corresponde à imagem depois a adição da técnica de subtração, permite evidenciar realce das meninges que foi apenas detectável em B (flecha).

Segundo Remelli *et al.* (2022)



Figura 3: Apresentação de imagens transversais do espaço intervertebral C3-C4. A linha de cima apresenta imagens transversais em T1, Linha de baixo apresenta imagens em T1 FAST SAT, A e A' são imagens antes a administração do contraste, B e B' são imagens depois a administração do contraste, C e C' são imagens com adição da técnica de subtração. Imagem C demonstra realce das meninges em T1 com a técnica de subtração e Imagem B' demonstra realce das meninges em T1 FAST SAT, assim a técnica de subtração não é sempre precisa (Remelli *et al.* 2022).



Se o Jones *et al.* (2022) considera a RM útil apenas para excluir outras causas de dor cervical, Remelli *et al.* (2022) concluíram que a RM, isoladamente ou em combinação com a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), é relevante no diagnóstico de MARC, tendo identificado alterações em 98,6% dos casos. Este dado está em consonância com Lau *et al.* (2019), que referiram que a ausência de realce meníngeo se associa a baixa celularidade do LCR. Contudo, mesmo perante um LCR normal, a RM pode ser útil em animais com sinais clínicos sugestivos de MARC para identificar alterações sugestivas da síndrome.

Jones *et al.* (2022) recomendam a RM especialmente em casos atípicos: cães geriátricos, sem sinais de inflamação sistêmica, sem predisposição racial ou com mielopatias refratárias à terapêutica convencional.

Do ponto de vista técnico, Remelli *et al.* (2022) não observaram diferenças relevantes entre as sequências T1 e T2 quanto à resolução, mas sugerem o uso de técnicas de subtração pós-processamento para melhor visualização do realce meníngeo junto ao tecido adiposo epidural.

Relativamente à intensidade do campo magnético, Remelli *et al.* (2022) não encontraram diferenças significativas nos achados entre equipamentos BC e AC, exceto na detecção de inflamação das raízes nervosas, onde os AC mostraram superioridade. A utilização de sequências T1 com supressão de gordura (FAT-SAT) em AC permitiu uma melhor visualização do realce meníngeo, ao eliminar o sinal de fundo da gordura.

As alterações musculares observadas em cães com MARC poderão refletir miosite, denervação ou espasmo muscular (May *et al.*, 2000; Eminaga *et al.*, 2013). Alguns autores referem que o padrão de realce muscular em T2 pode simular miosite, mas também outras condições, como mionecrose, infiltração adiposa, rabdomiólise ou neoplasias dos tecidos moles ( Kattapuram *et al.*, 2005; Platt *et al.*, 2006; Lau *et al.*, 2019). Neste contexto, torna-se essencial a realização de sequências T1 com contraste, apesar de a diferenciação entre miosite e denervação permanecer desafiante (Koltzenburg & Bendszus, 2004; Platt *et al.*, 2006). Em geral, a miosite apresenta-se com lesões multifocais, enquanto a denervação é mais difusa. Curiosamente, as lesões multifocais parecem ter maior associação com meningite idiopática (Gonçalves *et al.*, 2022).

Em suma, embora não exista um padrão específico de alteração na RM para o diagnóstico de MARC, esta técnica constitui uma ferramenta importante para excluir diagnósticos diferenciais, nomeadamente através da visualização de alterações nos músculos paravertebrais, meninges, medula cervical e sínovia das facetas articulares. Com base na evidência atual, recomenda-se a realização de RM com sequências T1 e T2, utilizando equipamento de alto campo e administração de contraste (Lau *et al.*, 2019; Gonçalves *et al.*, 2022; Jones *et al.*, 2022; Remelli *et al.*, 2022).

Apesar dos progressos na descrição dos achados imagiológicos, permanece a necessidade de estudos com amostras maiores e comparação direta com outras formas de meningite não infecciosa. Alguns padrões promissores já foram identificados nesta perspectiva comparativa (Gonçalves *et al.*, 2022).

Por fim, Remelli *et al.* (2022) exploraram a relação entre a intensidade do realce meníngeo e a contagem total de células nucleadas (CTCN) no LCR. O seu estudo sugere que, em equipamentos de baixo campo, o grau de realce pode estar associado à CTCN, uma associação não observada com equipamentos de alto campo. Este achado poderá ser explicado pelo aumento da permeabilidade

vascular decorrente da inflamação meníngea, que facilita tanto o extravasamento de contraste como a migração de células inflamatórias para o espaço subaracnoide.

Assim, a abordagem diagnóstica baseia-se na integração de múltiplos fatores, incluindo predisposições raciais, idade jovem à apresentação, sinais clínicos característicos e alterações laboratoriais como leucocitose neutrofílica ou monocítica, bem como um aumento marcado da pCr no soro e no LCR, frequentemente muito acima do intervalo de referência de 10 mg/mL.

A imagiologia, especialmente a RM de campo alto com sequências T1, T1 pós-contraste e T2, desempenha um papel crucial na exclusão de diagnósticos diferenciais — como a protrusão de disco intervertebral ou a discoespondilite — e na identificação de achados compatíveis com MARC, como o realce meníngeo ou alterações nos músculos paraespinhais.

A análise do LCR mantém-se como um exame essencial, ainda que invasivo, devendo idealmente ser realizada em ambos os locais possíveis de punção: na cisterna cerebelomedular e no espaço subaracnoide lombar. A presença de pleocitose neutrofílica em fases agudas, ou pleocitose monocítica em fases mais crónicas, associada a hiperproteinorraquia e aumento da pCr no LCR, constitui um importante contributo para o diagnóstico da doença.

### 3. PERSPECTIVAS FUTURAS E NOVAS OPÇÕES DIAGNÓSTICAS

#### 3.1 SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide (SEC) é um sistema de sinalização lipídica endógena que desempenha um papel crucial na modulação de diversos processos fisiológicos, incluindo a resposta imunitária e a neurotransmissão. Este sistema é composto por transmissores lipídicos endógenos, dos quais se destacam a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), que ativam recetores canabinóides específicos, nomeadamente o CB1 e o CB2, com semelhanças farmacológicas ao tetrahydrocannabinol (THC). Os recetores CB1 localizam-se predominantemente nos neurónios, onde exercem um efeito inibitório sobre a libertação de neurotransmissores, enquanto os recetores CB2 são expressos principalmente em células do sistema imunitário. É notório que a expressão dos recetores CB2 frequentemente se encontra aumentada em condições de neuroinflamação (Nagarkatti *et al.*, 2009).

Atualmente, apenas um estudo investigou o envolvimento do sistema endocanabinóide (SEC) na MARC em cães. Neste trabalho, Freundt-Revilla *et al.* (2018) quantificaram as concentrações de anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) no soro e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de três grupos: cães saudáveis, cães com MARC e cães com espirocercose intramedular (EI). Os resultados revelaram um aumento significativo das concentrações de AEA e 2-AG no LCR de cães com EI, quando comparados com os restantes grupos. Além disso, os níveis destas moléculas estavam significativamente elevados no LCR de cães com MARC aguda não tratada, em comparação com os animais sob tratamento. As concentrações séricas de AEA e 2-AG foram também significativamente superiores nos grupos com doença (MARC e EI) em relação aos cães saudáveis, os quais apresentaram os valores mais baixos, tanto no LCR como no soro.

Em paralelo, Freundt-Revilla *et al.* (2018) identificaram a presença de recetores CB2 em leucócitos infiltrados nos vasos sanguíneos, nas zonas perivasculares, subdurais e subaracnóides, mimetizando os padrões de reação imunitária mediados por CB2 a nível da medula espinal. Estes resultados sugerem uma possível desregulação do sistema endocanabinóide em doenças inflamatórias do sistema nervoso central (SNC), como a MARC, com potenciais consequências na modulação da resposta inflamatória. Os autores enfatizam a necessidade de estudos adicionais para elucidar o papel do SEC no mecanismo patogénico da doença e o seu potencial como alvo terapêutico na inflamação do SNC (Freundt-Revilla *et al.*, 2018).

### 3.2 BANDAS OLIGOCLONAIS

Durante a análise da electroforese do líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes humanos com esclerose múltipla, é possível identificar bandas discretas na zona das imunoglobulinas G (IgG), conhecidas como bandas oligoclonais (BOCs). Considera-se que as imunoglobulinas presentes no LCR derivam, em grande parte, do soro; no entanto, em casos de esclerose múltipla, estas BOCs são detetadas exclusivamente na electroforese do LCR, estando ausentes na do soro. Esta discrepância sugere que, na esclerose múltipla, ocorre produção intratecal de IgG por linfócitos B ativados no sistema nervoso central (SNC) e no compartimento do LCR. As BOCs são, por conseguinte, consideradas biomarcadores relevantes para o diagnóstico de esclerose múltipla, bem como de outras doenças inflamatórias do SNC, embora não sejam específicas (Jin *et al.*, 2023).

Alguns estudos têm explorado paralelismos entre a esclerose múltipla e a meningite idiopática canina, identificando semelhanças ao nível da apresentação clínica, como a maior predisposição em fêmeas jovens, a associação com fatores genéticos, alterações neurológicas sobreponíveis e a presença de pleocitose mononuclear com predomínio linfocítico (Greer *et al.*, 2010; Prümmer *et al.*, 2023).

Com base nestas semelhanças, Prümmer *et al.* (2023) propuseram a hipótese de que, à semelhança da esclerose múltipla em humanos, a meningite idiopática canina poderia também apresentar BOCs específicas do LCR. Para testar esta hipótese, os autores compararam cães com meningite idiopática a diferentes grupos de controlo, nomeadamente cães com MARC, doença do disco intervertebral (protrusão e extrusão discal), epilepsia idiopática, neoplasias intracranianas, e ainda um grupo de controlo composto por doenças que não envolvem o SNC.

Os resultados revelaram que a prevalência de BOCs específicas do LCR foi mais elevada no grupo com meningite idiopática (57%), em comparação com os restantes grupos de controlo, cuja prevalência variou entre 6% e 22%. Apesar de inferior à observada em humanos com esclerose múltipla, esta prevalência foi considerada significativa. O estudo concluiu que cães com meningite idiopática têm 9,9 vezes mais probabilidade de apresentar BOCs específicas do LCR do que os cães dos restantes grupos. No grupo com MARC, foram detetadas BOCs em 2 dos 15 cães avaliados, correspondendo a uma prevalência de 15% (Prümmer *et al.*, 2023).

Estes achados sugerem que a deteção de BOCs específicas do LCR pode representar um biomarcador promissor para o diagnóstico da meningite idiopática, contribuindo para a sua diferenciação em relação à MARC (Prümmer *et al.*, 2023).

### 3.3 LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE NEUTROFÍLICA

A lipocalina associada à gelatinase dos neutrófilos (LAGN), também designada por lipocalina-2, é uma proteína da família das lipocalinas, produzida principalmente por neutrófilos ativados, embora também possa ser produzida por outros tecidos. Desempenha um papel relevante na regulação das concentrações intracelulares de ferro, contribuindo assim para uma ação bacteriostática. Além disso, a LAGN está implicada em diversas patologias, nomeadamente em doença renal aguda e crónica, bem como em cardiomiopatias. A sua concentração tende a aumentar em situações de sépsis e

correlaciona-se com níveis elevados de outros mediadores inflamatórios, como a interleucina-6 e a interleucina-10 (Romejko *et al.*, 2023).

Meyerhoff *et al.* (2019) investigaram a concentração de LAGN no soro e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de cães com MARC, em diferentes fases clínicas: fase aguda, em tratamento e em recidiva. Os autores incluíram ainda grupos de controlo com cães diagnosticados com meningite idiopática, epilepsia idiopática, mielopatia compressiva (protrusão ou extrusão discal) e neoplasias do sistema nervoso central.

As concentrações séricas de LAGN foram superiores às verificadas no LCR. Entre os grupos estudados, os cães com MARC (em qualquer das fases clínicas) apresentaram os níveis séricos mais elevados, embora a diferença tenha sido estatisticamente significativa apenas em relação aos grupos com mielopatia compressiva e com neoplasias intracranianas. No LCR, os grupos com MARC em fase aguda e com meningite idiopática apresentaram concentrações significativamente superiores às dos restantes grupos. No entanto, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre aqueles dois grupos.

Foram ainda exploradas correlações entre os níveis de LAGN (no soro e no LCR) e diversos parâmetros laboratoriais. Verificou-se uma correlação fortemente positiva entre a concentração de LAGN no LCR e os níveis de imunoglobulina A (IgA) no LCR e no soro, não se observando essa correlação com os níveis séricos de LAGN. Adicionalmente, os níveis de LAGN no LCR correlacionaram-se positivamente com a contagem total de células nucleadas no LCR e com a concentração de proteínas totais, mas não com a contagem de eritrócitos. Destaca-se ainda que os cães com MARC sob tratamento apresentaram concentrações significativamente mais baixas de LAGN no LCR, em comparação com os grupos com MARC em fase aguda e com meningite idiopática (Meyerhoff *et al.*, 2019).

Em conclusão, Meyerhoff *et al.* (2019) sugerem que a determinação da LAGN no soro e no LCR poderá constituir um marcador auxiliar promissor no diagnóstico de MARC.

### 3.4 IMUNOGLOBULINAS

As imunoglobulinas (Ig) são glicoproteínas produzidas por plasmócitos activados na sequência de um estímulo imunogénico a fim de participar no sistema imunitário. Ao ligarem-se a um antígeno específico, promovem a activação do sistema do complemento, desencadeando o recrutamento de outras células do sistema imunitário, como neutrófilos e macrófagos. As imunoglobulinas

classificam-se, com base na sua região constante, em cinco classes principais: IgM, IgD, IgG, IgA e IgE (Mayer & Hudrisier, s.d.). Cada classe desempenha um papel distinto na resposta imunitária. A IgM é uma das primeiras imunoglobulinas produzidas por plasmócitos derivados de células B imaturas, participando na resposta imunitária primária e promovendo a opsonização; é frequentemente utilizada como marcador de exposição aguda a um antígeno. A IgD, coexpressa com a IgM, tem uma função ainda pouco esclarecida. A IgG, a classe mais abundante, é fundamental na resposta imunitária secundária e na imunidade sistémica. A IgA encontra-se predominantemente nas mucosas intestinal e respiratória, sendo os seus receptores expressos por neutrófilos. A IgE, por sua vez, está envolvida na resposta contra parasitas e nas reacções de hipersensibilidade do tipo alérgico (Schroeder & Cavacini, 2010; Tizard, 2014).

Em cães com MARC, foi observado um aumento das concentrações de IgA tanto no soro como no LCR. Segundo Maiolini *et al.* (2011), a quantificação da IgA nestes compartimentos permite alcançar uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 78% para o diagnóstico de MARC. Contudo, a especificidade varia consoante o grupo de comparação: por exemplo, quando comparado com cães com doença neoplásica do sistema nervoso central, a especificidade é baixa; se for comparado com cães com doença do disco intervertebral (DDIV) ou com outras doenças inflamatórias, a especificidade é mais elevada.

Adicionalmente, níveis aumentados de IgA foram também verificados em cães com MARC em tratamento ou em remissão (Lowrie *et al.*, 2009; Maiolini *et al.*, 2011). Ainda que o aumento da IgA possa apoiar o diagnóstico, este parâmetro não deve ser utilizado como critério de exclusão nem como indicador de monitorização da resposta terapêutica (Lowrie *et al.*, 2009; Maiolini *et al.*, 2011). Importa salientar que a elevação da IgA não é específica de MARC, sendo igualmente observada noutras doenças inflamatórias do sistema nervoso central em cães, o que reforça a necessidade de interpretação cuidadosa deste marcador (Tipold *et al.*, 1994).

O estudo de Maiolini *et al.* (2011) é promissor, sobretudo pela possibilidade de detetar um marcador diagnóstico de MARC no soro, o que representa uma alternativa menos invasiva em relação à colheita de LCR. No entanto, esse estudo apresenta limitações metodológicas relevantes, como o reduzido número de casos (cinco por grupo) e a utilização de amostras agrupadas, pelo que são necessários estudos adicionais com maior dimensão amostral e com grupos de comparação adequadamente definidos, nomeadamente com outras doenças inflamatórias do sistema nervoso central.

Adicionalmente, foi explorado o epítipo linear das imunoglobulinas, embora o epítipo conformacional permaneça por investigar. Num estudo mais recente, Nessler e Tipold (2023) analisaram o papel de auto-antígenos na patogenia da MARC, nomeadamente através da identificação de anticorpos contra o antagonista do recetor da interleucina-1 (IL-1Ra), uma proteína anti-inflamatória de fase aguda que inibe a actividade da interleucina-1 (IL-1). Detectaram-se anticorpos IgA e IgG contra o IL-1Ra em cães com MARC, mas também em cães com herniação do disco intervertebral. No entanto, foi identificado um epítipo adicional dirigido à proteína IL-1Ra exclusivamente nos cães com MARC. Este achado levanta a hipótese de envolvimento autoimune na patogenia da doença e sugere o potencial desenvolvimento de um marcador diagnóstico específico e mensurável no soro, evitando assim técnicas invasivas. Ainda assim, estes resultados devem ser confirmados por estudos com maior robustez metodológica e que incluam grupos de comparação com outras patologias inflamatórias do sistema nervoso central.

### 3.5 microRNA

Os microRNA (miRNA) são pequenas moléculas de RNA não codificante cuja principal função é a regulação pós-transcricional da expressão génica (Saliminejad *et al.*, 2018). No contexto da MARC, a investigação sobre o papel dos miRNA ainda é incipiente, existindo apenas os estudos de Cirera *et al.* (2019) e de Mármol-Sánchez *et al.* (2023) publicados até ao momento.

O primeiro, de Cirera *et al.* (2019), teve como objectivo avaliar o perfil de expressão de miRNA no soro e no LCR de cães saudáveis, cães com meningite idiopática e cães com MARC, na tentativa de identificar biomarcadores não invasivos. Neste estudo, não foram encontradas diferenças significativas na expressão dos miRNA entre os grupos com doença inflamatória do sistema nervoso central (SNC) e o grupo controlo, tanto no soro como no LCR. A própria autora reconhece, no entanto, que limitações metodológicas — como a sensibilidade das técnicas utilizadas — podem ter condicionado os resultados, justificando assim a necessidade de novos estudos (Cirera *et al.*, 2019).

Um estudo mais recente, de Mármol-Sánchez *et al.* (2023), teve como propósito aprofundar o papel do sistema imunitário na patogénese da MARC e da meningite idiopática. Utilizando técnicas de sequenciação de RNA no LCR, complementadas por PCR quantitativo (qPCR), os autores identificaram vários miRNA com expressão diferencial. No grupo com meningite idiopática, foi detectada uma expressão significativamente elevada do cfa-miR-142-3p, bem como aumento, embora não

significativo, de cfa-miR-142-5p e cfa-miR-191-5p, sem discrepâncias relevantes entre os métodos de detecção.

Já no grupo com MARC, em comparação com o grupo controlo, foram identificados 36 miRNA com expressão significativamente aumentada através da técnica de sequenciação, embora apenas três (cfa-miR-142-5p, cfa-miR-191-5p e cfa-miR-92a-3p) tenham sido validados por qPCR. Esta discrepância poderá ser explicada pela baixa concentração de alguns miRNA nas amostras, o que limita a sensibilidade da técnica de qPCR (Mármol-Sánchez *et al.*, 2023).

Além disso, com o intuito de diferenciar a MARC da meningite idiopática, foram identificados, através de sequenciação, três miRNA com expressão diferencial no grupo com MARC (cfa-miR-450a-5p, cfa-miR-450b-5p e cfa-miR-503-5p). No entanto, estes resultados não foram confirmados por qPCR, presumivelmente devido às concentrações muito reduzidas destes miRNA. Os autores reforçam a hipótese já avançada por Cirera *et al.* (2019) quanto ao potencial diagnóstico dos miRNA em fluidos com obtenção menos invasiva, como o soro, e apontam ainda para um novo alvo de investigação: os RNA-Y extracelulares.

Os RNA-Y são pequenos RNA citoplasmáticos não codificantes, altamente conservados, que se associam a proteínas ribonucleares. Apesar de menos estudados do que os miRNA, têm vindo a ser associados a múltiplas funções celulares, e no estudo de Mármol-Sánchez *et al.* (2023) constituíram a classe de RNA mais abundantemente detectada. Esta observação levanta a possibilidade de os RNA-Y poderem também vir a ser explorados como potenciais biomarcadores da MARC (Valkov & Das, 2020).

Em suma, os miRNA representam uma via promissora na identificação de biomarcadores para a MARC, com a vantagem potencial de poderem ser detectados em amostras de soro, reduzindo a necessidade de procedimentos invasivos. No entanto, os dados disponíveis são ainda preliminares, sendo necessário o desenvolvimento de estudos com maior dimensão amostral, metodologias mais sensíveis e grupos de controlo que incluam patologias com sinais clínicos semelhantes aos da MARC.

### 3.6 REDES EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS

As redes extracelulares de neutrófilos (RENS) são estruturas libertadas pelos neutrófilos polimorfonucleares (NPM), que constituem uma parte significativa dos leucócitos circulantes. Estes neutrófilos ativados libertam RENS em resposta a infeções, processos de hemostasia e fenómenos

trombóticos (Vayne *et al.*, 2017). As RENs apresentam entre 15 e 50 nm de diâmetro e são compostas principalmente por filamentos lisos de DNA descondensado, associados às histonas H2A, H2B, H3 e H4, e a proteínas como elastase neutrofílica, catepsina G, mieloperoxidase, lactoferrina e gelatinase (Brinkmann *et al.*, 2004).

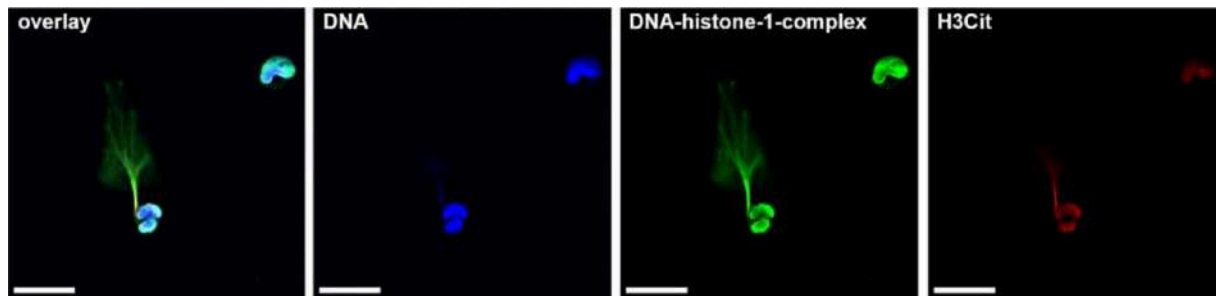
Embora inicialmente descritas apenas nos neutrófilos, estudos mais recentes demonstraram que também os macrófagos e linfócitos T CD4+ e CD8+ possuem capacidade de formação de redes extracelulares contendo DNA. No entanto, os neutrófilos continuam a ser reconhecidos como as principais células envolvidas na formação das RENs (Wohlsein *et al.*, 2024).

Apesar de as RENs terem sido descobertas há duas décadas, apenas dois estudos investigaram o seu papel em cães com meningite-arterite responsiva a corticosteróides (MARC). As investigações conduzidas por Wohlsein *et al.* (2022; 2024) procuraram compreender a relevância das RENs na patogênese da MARC, e avaliar o seu potencial como biomarcadores diagnósticos.

Na análise post mortem de dois cães com MARC crônica, foram identificadas RENs nas meninges da medula espinal cervical, bem como em nervos e vasos extraneurais. Estas estruturas foram observadas tanto em lesões crônicas como agudas, com presença dos REN aumentada nas lesões agudas. Os autores sugerem que essa disparidade pode estar relacionada com a severidade do quadro clínico ou com diferenças na resposta aos fármacos anti-inflamatórios utilizados (Wohlsein *et al.*, 2022).

Num estudo subsequente, Wohlsein *et al.* (2024) investigaram a presença de RENs no LCR e no soro de cães com MARC em fase aguda. Detectaram-se RENs no LCR de três em cada quatro cães, com proporções de neutrófilos contendo RENs variando entre 2,7% e 17%. Após seis semanas de tratamento imunossupressor, as RENs deixaram de ser detetáveis no LCR, sugerindo uma correlação com a atividade inflamatória da doença.

Figura 4: Fotografia apresentando redes extracelulares de neutrófilos (RENs). Primeira imagem na esquerda apresentando o RENs inteiro, a segunda imagem apresenta o DNA, a terceira o complexo do DNA e do histone-1 e a quarta H3Cit. A linha branca meda 20µm (Wohlsein *et al.*, 2024).



A proteína histona H3 citrulinada (H3Cit) é um marcador específico das RENs e pode ser utilizada para quantificar a sua presença. A concentração de H3Cit no LCR de cães com MARC atingiu 309,51 ng/mL, enquanto no soro foi de até 56,7 ng/mL. Apesar de a diferença entre grupos doentes e saudáveis não ter atingido significância estatística, os valores mais elevados no grupo MARC sugerem uma possível implicação patogénica da doença neste aumento. Uma vantagem adicional do uso de H3Cit como marcador reside no facto que se deteta com a técnica de ELISA e não é necessária a microscopia de imunofluorescência para a sua deteção (Wohlsein *et al.*, 2024).

Outro parâmetro avaliado foi a atividade da desoxirribonuclease (DNase), que se mostrou significativamente reduzida nos cães com MARC em comparação com os controlos saudáveis. Esta diminuição compromete a capacidade de degradação das RENs, o que poderá contribuir para a sua acumulação nos tecidos e fluidos biológicos (Wohlsein *et al.*, 2024)

Em suma, os estudos de Wohlsein *et al.* (2022; 2024) apontam para um aumento das RENs nos tecidos afetados pela MARC, bem como no LCR e no soro. O aumento da proteína H3Cit e a redução da atividade da DNase sugerem um envolvimento ativo das RENs na fisiopatologia da doença. No entanto, o reduzido número de casos avaliados impõe limitações importantes. Assim, são necessários estudos adicionais com amostras de maior dimensão e com grupos de comparação que incluam outras doenças inflamatórias do sistema nervoso central, de origem infecciosa ou não, para avaliar a especificidade e a utilidade diagnóstica das RENs em contexto de MARC.

## 3.7 INTERLEUCINAS

As interleucinas (IL) são proteínas pertencentes a um subgrupo das citocinas, produzidas maioritariamente por leucócitos em resposta a estímulos imunológicos, atuando como mediadores da resposta inflamatória. A sua atividade é exercida em concentrações muito reduzidas, geralmente na ordem dos nano ou picomoles (Delage, 2020).

Entre elas, a interleucina-6 (IL-6) destaca-se como uma citocina pró-inflamatória com funções cruciais na ativação de linfócitos, indução da febre, estimulação da produção de anticorpos e na síntese de proteínas de fase aguda (Maiolini *et al.*, 2011). Estudos que avaliaram a IL-6 em cães com MARC reportaram um aumento significativo da sua concentração, sobretudo no LCR, com uma mediana de 1582 pg/mL. Este valor foi significativamente mais elevado quando comparado com outros grupos de controlo, com exceção dos cães com MARC em fase de recidiva. Níveis elevados também foram detetados no soro, tanto em cães com MARC ativo, como com recaída ou inflamação sistémica (Maiolini *et al.*, 2011).

A interleucina-31 (IL-31), por sua vez, é uma citocina pertencente à superfamília da IL-6, produzida maioritariamente por células Th2 CD4+, macrófagos, monócitos e células dendríticas. Esta molécula tem um papel reconhecido na neuroinflamação e no prurido (Borgia *et al.*, 2022). Um estudo recente de Lemke *et al.* (2023) avaliou os níveis séricos e no LCR de IL-31 em diversos grupos: cães com MARC, meningite idiopática, meningoencefalite infecciosa, dermatite atópica e um grupo controlo. Nos cães saudáveis, os níveis séricos de IL-31 mantiveram-se geralmente abaixo de 137,2 pg/mL. Por outro lado, o grupo com MARC apresentou as maiores concentrações, seguidos dos grupos com dermatite atópica e meningite idiopática. No entanto, as diferenças entre o grupo com MARC e o grupo controlo não atingiram significância estatística, provavelmente devido à elevada variabilidade individual (valores entre <80,73 pg/mL e >1050 pg/mL) e ao reduzido número de amostras.

Foi observada uma correlação entre os níveis séricos de IL-31 e o estado clínico dos cães. Concentrações mais elevadas ocorreram em cães com febre e sinais clínicos com menos de três dias de evolução, enquanto concentrações mais baixas foram registadas em cães sem febre (temperatura < 39,3 °C) e com sinais clínicos crónicos. No entanto, esta associação tem limitações e não permite estabelecer uma relação causal robusta (Lemke *et al.*, 2023). Relativamente às concentrações de IL-31 no LCR, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com MARC e controlo, embora se tenha notado uma maior discrepância entre os grupos com MARC e meningite idiopática. Não foi

identificada qualquer correlação entre os níveis de IL-31, leucócitos, proteínas ou IgA no LCR ou soro (Lemke *et al.*, 2023).

Em suma, tanto a IL-6 como a IL-31 são reconhecidas como marcadores inflamatórios, mas os estudos disponíveis ainda são escassos e não permitem concluir inequivocamente que as interleucinas estão aumentadas de forma consistente em casos de MARC. O seu potencial diagnóstico permanece promissor, sobretudo considerando a possibilidade futura de identificação de biomarcadores séricos específicos que permitam um diagnóstico menos invasivo e mais direcionado e perceber uma parte da patogenicidade da doença.

A mais, existe a molécula Lokivetmab, um anticorpo monoclonal, conhecido para ser o princípio ativo do Cytoint® usado em caso de prurido associado a dermatite atópica, que tem como mecanismo de ação o bloqueio da Interleucina-31, e impede a sua ligação com o seu recetor. Os efeitos adversos são grandemente menores em comparação às dos corticosteroides (Cytoint, Med-Vet, 2024). Assim, uma percepção aguda do papel da interleucinas-31 em MARC poderá abrir a hipótese do uso deste tratamento em cães com MARC.

Contudo, será essencial desenvolver estudos com maior número de casos e com grupos de controlo bem definidos, abrangendo diferentes causas inflamatórias do sistema nervoso central, para validar a utilidade clínica das interleucinas nesta patologia.

#### 4. CONCLUSÃO

Atualmente, o diagnóstico da MARC permanece essencialmente clínico e por exclusão, uma vez que não existe, até ao momento, um teste único e definitivo que permita a sua confirmação.

Nos últimos anos, a investigação tem-se centrado na procura de biomarcadores que permitam aumentar a especificidade diagnóstica e reduzir a necessidade de procedimentos invasivos. Nesse contexto, foram estudadas diversas moléculas, como as interleucinas (IL-6 e IL-31), a IgA, miRNA, RENS, BOCs, LAGN e componentes do sistema endocanabinoide. Embora estes biomarcadores revelem potencial promissor, os dados disponíveis ainda são limitados, com estudos geralmente baseados em amostras reduzidas e, frequentemente, sem grupos de controlo suficientemente robustos que incluam outras doenças inflamatórias do sistema nervoso central.

Perspetiva-se, portanto, que o futuro do diagnóstico da MARC passe pela validação rigorosa destes biomarcadores em estudos com maior dimensão amostral e maior diversidade clínica. O

desenvolvimento de testes específicos aplicáveis a matrizes acessíveis, como o soro ou a urina, poderá permitir diagnósticos mais precoces, menos invasivos e com maior acuidade, representando um avanço significativo quer para a prática clínica, quer para a compreensão da patogénese desta doença.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Bathen-Noethen, A., Carlson, R., Menzel, D., Mischke, R., & Tipold, A. (2008). Concentrations of Acute-Phase Proteins in Dogs with Steroid Responsive Meningitis-Arteritis. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1149-1156. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0164.x>

Biedermann, E., Tipold, A., & Flegel, T. (2015). Relapses in dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal Of Small Animal Practice*, 57(2), 91-95. <https://doi.org/10.1111/jsap.12418>

Borgia, F., Custurone, P., Pomi, F. L., Cordiano, R., Alessandrello, C., & Gangemi, S. (2022). IL-31 : State of the Art for an Inflammation-Oriented Interleukin. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(12), 6507. <https://doi.org/10.3390/ijms23126507>

Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D. S., Weinrauch, Y., & Zychlinsky, A. (2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 303(5663), 1532-1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>

Carletti, B. E., De Decker, S., Rose, J., Sanchez-Masian, D., Bersan, E., Cooper, C., Szladoivts, B., Walmsley, G., & Gonçalves, R. (2019). Evaluation of concurrent analysis of cerebrospinal fluid samples collected from the cerebellomedullary cistern and lumbar subarachnoid space for the diagnosis of steroid-responsive meningitis arteritis in dogs. *Journal Of The American Veterinary Medical Association*, 255(9), 1035-1038. <https://doi.org/10.2460/javma.255.9.1035>

Cirera, S., Andersen-Ranberg, E. U., Langkilde, S., Aaqvist, M., & Gredal, H. (2019). Challenges and standardization of microRNA profiling in serum and cerebrospinal fluid in dogs suffering from non-infectious inflammatory CNS disease. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 61(1). <https://doi.org/10.1186/s13028-019-0492-y>

Cornelis, I., Van Ham, L., Gielen, I., De Decker, S., & Bhatti, S. (2018). Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin : A review. *The Veterinary Journal*, 244, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.12.007>

*Cytopoint, Med-Vet.* (2024).

<https://med-vet.fr/produits/medicament/cytopoint-10-mg-cytopoint-20/f6244794-8c92-412-96b5-09d3efababda>

Delage, V. (2020). *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine.* <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=interleukines>



Eminaga, S., Cherubini, G. B., Villiers, E., Targett, M., & Caine, A. (2013). STIR muscle hyperintensity in the cervical muscles associated with inflammatory spinal cord disease of unknown origin. *Journal Of Small Animal Practice*, 54(3), 137-142. <https://doi.org/10.1111/jsap.12035>

Freundt-Revilla, J., Heinrich, F., Zoerner, A., Gesell, F., Beyerbach, M., Shamir, M., Oevermann, A., Baumgärtner, W., & Tipold, A. (2018). The endocannabinoid system in canine Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis and Intraspinal Spirocercosis. *PLoS ONE*, 13(2), e0187197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187197>

Gonçalves, R., De Decker, S., Walmsley, G., Butterfield, S., & Maddox, T. W. (2022). Inflammatory Disease Affecting the Central Nervous System in Dogs : A Retrospective Study in England (2010–2019). *Frontiers In Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.819945>

Grapes, N. J., Packer, R. M. A., & De Decker, S. (2020). Clinical reasoning in canine cervical hyperaesthesia : which presenting features are important ? *Veterinary Record*, 187(11), 448. <https://doi.org/10.1136/vr.105818>

Gredal, H. (2017). *Inflammatory CNS Disease - A Practical approach - WSAVA 2017 Congress - VIN*. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=20539&id=8506264>

Greer, K. A., Wong, A. K., Liu, H., Famula, T. R., Pedersen, N. C., Ruhe, A., Wallace, M., & Neff, M. W. (2010). Necrotizing meningoencephalitis of Pug Dogs associates with dog leukocyte antigen class II and resembles acute variant forms of multiple sclerosis. *Tissue Antigens*. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01484.x>

Hilpert, E., Tipold, A., Meyerhoff, N., Schwerdt, J., Winkler, S., Jurina, K., Fischer, A., Kornberg, M., Parzefall, B., & Flegel, T. (2020). Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs in Germany : Are there epidemiological or clinical factors influencing recurrence rate ? *Tierärztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere / Heimtiere*, 48(01), 5-12. <https://doi.org/10.1055/a-1069-6795>

Indzhova, V., Czopowicz, M., Kilpatrick, S., Gutierrez-Quintana, R., & Brocal, J. (2023). Signalment and C-reactive protein values in dogs with immune-mediated polyarthritis and steroid responsive meningitis arteritis. *Frontiers In Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1091318>

Jin, H., Lu, Q., Gao, F., & Hao, H. (2023). Application of oligoclonal bands and other cerebrospinal fluid variables in multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases : a narrative review. *Annals Of Translational Medicine*, 11(7), 282. <https://doi.org/10.21037/atm-21-3073>

Jones, B., Agthe, P., Scarpante, E., Crawford, A., Black, V., Espadas-Santiuste, I., Formoso, S., Walker, D., & Fraser, A. (2022). Magnetic Resonance Imaging findings in dogs with steroid-responsive

meningitis-arteritis in a UK referral population. *British Small Animal Veterinary Association eBooks*. <https://doi.org/10.22233/9781913859114.24.1>

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2018). *Comprendre l'IRM : manuel d'auto-apprentissage*. Elsevier Health Sciences.

Kattapuram, T. M., Suri, R., Rosol, M. S., Rosenberg, A. E., & Kattapuram, S. V. (2005). Idiopathic and diabetic skeletal muscle necrosis : evaluation by magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiology*, 34(4), 203-209. <https://doi.org/10.1007/s00256-004-0881-8>

Koltzenburg, M., & Bendszus, M. (2004). Imaging of peripheral nerve lesions. *Current Opinion In Neurology*, 17(5), 621-626. <https://doi.org/10.1097/00019052-200410000-00013>

Lau, J., Nettifee, J. A., Early, P. J., Mariani, C. L., Olby, N. J., & Muñana, K. R. (2019). Clinical characteristics, breed differences, and quality of life in North American dogs with acute steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 33(4), 1719-1727. <https://doi.org/10.1111/jvim.15543>

Lemke, L., Carlson, R., Warzecha, K., Volk, A. V., Tipold, A., & Nessler, J. (2023). Elevated Interleukin-31 Levels in Serum, but Not CSF of Dogs with Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis Suggest an Involvement in Its Pathogenesis. *Animals*, 13(16), 2676. <https://doi.org/10.3390/ani13162676>

Lowrie, M., Penderis, J., McLaughlin, M., Eckersall, P., & Anderson, T. (2009). Steroid Responsive Meningitis-Arteritis : A Prospective Study of Potential Disease Markers, Prednisolone Treatment, and Long-Term Outcome in 20 Dogs (2006–2008). *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 862-870. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0337.x>

Mafraji, M. A. (2023, 6 novembre). *Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)*. Édition Professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-spéciaux/principes-d-imagerie-radiologique/imagerie-par-résonance-magnétique-nucléaire-irm>

Maiolini, A., Carlson, R., Schwartz, M., Gandini, G., & Tipold, A. (2011). Determination of immunoglobulin A concentrations in the serum and cerebrospinal fluid of dogs : An estimation of its diagnostic value in canine steroid-responsive meningitis–arteritis. *The Veterinary Journal*, 191(2), 219-224. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.12.018>

Mármol-Sánchez, E., Heidemann, P. L., Gredal, H., & Cirera, S. (2023). MicroRNA profiling of cerebrospinal fluid from dogs with steroid responsive meningitis-arteritis and meningoencephalitis of unknown origin. *Frontiers In Veterinary Science*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1144084>

May, D. A., Disler, D. G., Jones, E. A., Balkissoon, A. A., & Manaster, B. J. (2000). Abnormal Signal Intensity in Skeletal Muscle at MR Imaging : Patterns, Pearls, and Pitfalls. *Radiographics*, *20*(suppl\_1), S295-S315. [https://doi.org/10.1148/radiographics.20.suppl\\_1.g00oc18s295](https://doi.org/10.1148/radiographics.20.suppl_1.g00oc18s295)

Mayer, G. M., & Hudrisier, D. (2012). *IMMUNOGLOBULINES - STRUCTURE ET FONCTION*. <https://microbiologybook.org/French-immuno/immchapter4.htm>

Médaille, C., & Briend-Marchal, A. (2008). *Guide pratique des analyses biologiques vétérinaires*.

Meyerhoff, N., Rohn, K., Carlson, R., & Tipold, A. (2019). Measurement of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Concentration in Canine Cerebrospinal Fluid and Serum and Its Involvement in Neuroinflammation. *Frontiers In Veterinary Science*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00315>

Nagarkatti, P., Pandey, R., Rieder, S. A., Hegde, V. L., & Nagarkatti, M. (2009). Cannabinoids as Novel Anti-Inflammatory Drugs. *Future Medicinal Chemistry*, *1*(7), 1333-1349. <https://doi.org/10.4155/fmc.09.93>

Nessler, J. N., & Tipold, A. (2023). Immunoglobulin profiling with large high-density peptide microarrays as screening method to detect candidate proteins for future biomarker detection in dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis. *PLoS ONE*, *18*(4), e0284010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284010>

Platt, S. R., McCONNELL, J. F., Garosi, L. S., Ladlow, J., De Stefani, A., & Shelton, G. D. (2006). MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF CANINE INFLAMMATORY MYOPATHIES IN THREE DOGS. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *47*(6), 532-537. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2006.00181.x>

Prümmer, J. K., Stein, V. M., Marti, E., Lutterotti, A., Jelcic, I., Schüpbach-Regula, G., Buch, T., & Maiolini, A. (2023). Assessment of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid and serum of dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *PLoS ONE*, *18*(1), e0280864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280864>

Remelli, C., Martello, A., Valentini, A., Contiero, B., & Bernardini, M. (2022). Magnetic resonance imaging highlights the meningeal involvement in steroid responsive meningitis-arteritis and suggests

the inflammation of the surrounding tissues (70 cases). *Frontiers In Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.957278>

Romejko, K., Markowska, M., & Niemczyk, S. (2023). The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *International Journal Of Molecular Sciences*, 24(13), 10470. <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>

Rose, J. H., & Harcourt-Brown, T. R. (2013). Screening diagnostics to identify triggers in 21 cases of steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal Of Small Animal Practice*, 54(11), 575-578. <https://doi.org/10.1111/jsap.12143>

Saliminejad, K., Khorshid, H. R. K., Fard, S. S., & Ghaffari, S. H. (2018). An overview of microRNAs : Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *Journal Of Cellular Physiology*, 234(5), 5451-5465. <https://doi.org/10.1002/jcp.27486>

Schroeder, H. W., & Cavacini, L. (2010). Structure and function of immunoglobulins. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 125(2), S41-S52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046>

Tipold, A., Pfister, H., Zurbriggen, A., & Vandeveld, M. (1994). Intrathecal synthesis of major immunoglobulin classes in inflammatory diseases of the canine CNS. *Veterinary Immunology And Immunopathology*, 42(2), 149-159. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(94\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0165-2427(94)90004-3)

Tipold, A., & Schatzberg, S. J. (2010). An update on steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal Of Small Animal Practice*, 51(3), 150-154. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00848.x>

Tipold, A., & Stein, V. M. (2010). Inflammatory Diseases of the Spine in Small Animals. *Veterinary Clinics Of North America Small Animal Practice*, 40(5), 871-879. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.05.008>

Tizard, I. (2014). *Imunologia veterinária* (9<sup>e</sup> éd., p. 329). Elsevier. <https://bibliotecadebiomedicina.blogspot.com/2019/02/livro-imunologia-veterinaria-tizard-9-ed.htm>

Valkov, N., & Das, S. (2020). Y RNAs : Biogenesis, Function and Implications for the Cardiovascular System. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, 327-342. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-1671-9\\_20](https://doi.org/10.1007/978-981-15-1671-9_20)

Vayne, C., Nguyen, P., & Gruel, Y. (2017). Neutrophil extracellular traps, hemostasis and thrombosis. *Hématologie*, 23(2), 108-121. <https://doi.org/10.1684/hma.2017.1249>

Wohlsein, J. C., Meurer, M., Mörgelin, M., Nessler, J. N., Flegel, T., Schenk, H. C., Jurina, K., Rentmeister, K., Fischer, A., Gödde, T., Baumgärtner, W., Von Köckritz-Blickwede, M., & Tipold, A.

(2024). Neutrophil extracellular traps in CSF and serum of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis. *PLoS ONE*, 19(1), e0295268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295268>

Wohlsein, J. C., Meurer, M., Neßler, J., Wohlsein, P., Von Köckritz-Blickwede, M., Baumgärtner, W., & Tipold, A. (2022). Detection of Extracellular Traps in Canine Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis. *Frontiers In Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.863579>

