THAÍS MARQUES GRANATO

**Correlação entre as imagens obtidas por Ressonância Magnética e
os achados histopatológicos do sistema nervoso central de
pequenos animais**

São Paulo

2017

THAÍS MARQUES GRANATO

Correlação entre as imagens obtidas por Ressonância Magnética e os achados histopatológicos do sistema nervoso central de pequenos animais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Patologia Experimental e Comparada

Área de concentração:

Patologia Experimental e Comparada

Orientador:

Prof. Dr. Paulo César Maiorka

São Paulo

2017

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 3534
FMVZ

Granato, Thaís Marques

Correlação entre as imagens obtidas por Ressonância Magnética e os achados histopatológicos do sistema nervoso central de pequenos animais. / Thaís Marques Granato. -- 2017.
109 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Patologia, São Paulo, 2017.

Programa de Pós-Graduação: Patologia Experimental e Comparada.

Área de concentração: Patologia Experimental e Comparada.

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Maiorka.

1. Ressonância Magnética. 2. Patologia. 3. Sistema nervoso central. 4. Pequenos animais. 5. Correlação. I. Título.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Correlação entre as imagens obtidas por ressonância magnética e os achados patológicos em cães e gatos com alterações no sistema nervoso central", protocolada sob o CEUA nº 3483280617, sob a responsabilidade de **Paulo César Maiorka e equipe; Thaís Marques Granato; Cybele Navas Queiroz; João Pedro de Andrade Neto; Ricardo Guglielmi; Sílvia Corrêa** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 03/07/2017.

We certify that the proposal "Correlation between magnetic resonance images and pathologic findings in dogs and cats with central nervous system alterations", utilizing 19 Dogs (males and females), protocol number CEUA 3483280617, under the responsibility of **Paulo César Maiorka and team; Thaís Marques Granato; Cybele Navas Queiroz; João Pedro de Andrade Neto; Ricardo Guglielmi; Sílvia Corrêa** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 07/03/2017.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **07/2015** a **07/2017**

Área: **Patologia Experimental E Comparada**

Origem: **Não aplicável biotério**

Espécie: **Cães**

sexo: **Machos e Fêmeas**

idade: **0 a 20 anos**

N: **19**

Linhagem: **Raças variadas de cães e gatos**

Peso: **0 a 50 kg**

Resumo: A avaliação anátomo-patológica de uma lesão se baseia nas alterações macro e microscópicas predominantes no tecido, e descreve a gravidade, cronicidade, distribuição, localização, e natureza da lesão (MYERS; MCGAVIN, 2007). Entretanto, no campo da Neurologia, a obtenção de amostras para avaliação anátomo-patológica de tecidos pode causar danos irreversíveis ao paciente, o que torna necessária a utilização de exames menos invasivos, como os de imagem (BENTLEY, 2015). A partir dos anos 1990, os equipamentos de ressonância magnética (RM) passaram a fazer parte da rotina clínica de médicos veterinários ao redor do mundo (GAVIN, 2009), impactando de forma profunda o campo da Neurologia (GILI, 2009). Atualmente, essa ferramenta se faz indispensável no diagnóstico de doenças neurológicas em pequenos animais (LANG, 2012; HECHT, 2016). Tanta relevância decorre do notável contraste e resolução que ela proporciona aos tecidos moles (WOLFF et al., 2012) contidos no crânio e na coluna vertebral, que até então tinham sua avaliação limitada por contar apenas com a técnica de tomografia computadorizada (TC) (ELLIOTT; SKERRITT, 2010). Por ser uma técnica dirigida principalmente ao estudo de tecido ósseo, a TC se mostra pouco sensível a alterações parenquimatosas do sistema nervoso central (SNC) (LANG, 2012). A RM, por sua vez, é uma ferramenta diagnóstica bastante sensível para lesões neurológicas de uma forma geral, devido à grande quantidade de parâmetros que afetam a intensidade do sinal da água e, consequentemente, o contraste da imagem dos tecidos moles (ELLIOTT; SKERRITT, 2010). Permite a reprodução anatômica tanto da substância branca quanto da cinzenta do SNC, do sistema ventricular com líquido, medula espinhal, nervos espinhais, discos intervertebrais e da gordura adjacente (LANG, 2012). Entretanto, as alterações histológicas, que são a base para um diagnóstico definitivo, não podem ser observadas diretamente pelas técnicas imaginológicas. Assim, o diagnóstico clínico deve se fundamentar na frequência e padrão dos sinais encontrados nas imagens, que representam os aspectos macroscópicos das lesões (VITE; CROSS, 2011). Por se tratar de uma técnica de aplicação relativamente recente, ainda é escassa a literatura que correlaciona os achados imaginológicos com os anátomo-patológicos de lesões neurológicas. Wolff et al. (2012) estimulam e convidam pesquisadores de hospitais privados e instituições acadêmicas ao redor do mundo a contribuírem na criação de um banco de dados internacional que possibilite a pesquisa baseada em evidência nessa área inovadora da pesquisa veterinária. Com esse intuito, foi realizada a presente pesquisa.

Local do experimento: Serviço de Patologia da FMVZ-USP

São Paulo, 03 de julho de 2017

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Comissão de Ética no Uso de Animais

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes
Secretaria Executiva da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: GRANATO, THAÍS MARQUES

Título: **Correlação entre as imagens obtidas por Ressonância Magnética e os achados histopatológicos do sistema nervoso central de pequenos animais**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Tania e Celso, e meus irmãos, Fernanda e Daniel, pelo exemplo diário tanto na vida pessoal quanto profissional; pelo apoio em absolutamente todos os momentos e por todas as oportunidades que vocês me proporcionaram para crescer.

Ao meu marido, Dennis, pela compreensão durante todo o processo do Mestrado, pelo suporte e pela dedicação à nossa vida.

Aos amigos CP, Cadu, Nadja, Nayra, Camila, Henrique e Laís por terem criado momentos prazerosos que me ajudaram a relaxar em momentos de ansiedade.

Ao meu orientador, Paulo Maiorka, pela confiança e por ter possibilitado a realização deste trabalho apaixonante.

Ao amigo Leonardo Mesquita, que foi o melhor companheiro de trabalho que eu poderia pedir nesse projeto.

Aos amigos Dennis Zanatto e Rafael Costa, pela gentileza e prontidão para me salvar sempre que pedi socorro.

Às amigas Raquel e Elena, por todas as conversas e risadas.

Às secretárias Milena Francisco de Oliveira e Roseli da Costa Gomes por toda a disponibilidade.

Aos colegas João Pedro de Andrade Neto, Silvia Corrêa, Ricardo Guglielmi e Evelin Catarine pela disposição em me ajudar, e por possibilitarem a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Aloísio Souza Felipe da Silva, por ter disponibilizado seu equipamento para fotografarmos as lâminas, pela atenção e gentileza.

Às Professoras Anna Oevermann e Daniela Gorgas, e o Professor Thomas Fletcher por terem gentilmente cedido o uso de imagens para ilustrar a Revisão de Literatura.

À CAPES pelo apoio ao projeto.

RESUMO

GRANATO, T.M. **Correlação entre as imagens obtidas por Ressonância Magnética e os achados histopatológicos do sistema nervoso central de pequenos animais.** [Correlation between Magnetic Resonance images and histopathological findings of the central nervous system of small animals]. 2017. 109 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

A avaliação histopatológica de uma lesão se baseia nas alterações microscópicas predominantes no tecido, e descreve a gravidade, cronicidade, distribuição, localização, e natureza da lesão. Entretanto, no campo da Neurologia, a obtenção de amostras para avaliação histopatológica de tecidos pode causar danos irreversíveis ao paciente, o que torna extremamente importante a utilização de exames menos invasivos, como os de imagem. A Ressonância Magnética (RM) é uma ferramenta diagnóstica bastante sensível para lesões neurológicas de uma forma geral, devido ao contraste que suas imagens fornecem aos tecidos moles. Todavia, os achados histopatológicos, que são a base para um diagnóstico definitivo, não podem ser observados diretamente pelas técnicas imaginológicas. Por se tratar de uma técnica de aplicação relativamente recente, ainda é escassa a literatura que correlaciona os achados imaginológicos com os histopatológicos de lesões neurológicas. Foram incluídos neste estudo 17 animais, entre cães e gatos, que foram a óbito com sinais neurológicos e que foram submetidos a um exame por RM antemortem. O sistema nervoso central (SNC) de todos os animais foi avaliado histologicamente, e de um deles, imunoistoquimicamente. Foram diagnosticadas doenças de múltiplas naturezas: vasculares, inflamatórias, traumáticas, neoplásicas e degenerativas; e seus achados imaginológicos foram correlacionados com a histopatologia. O presente estudo demonstrou que a técnica de RM pode ser utilizada como ferramenta diagnóstica antemortem de lesões no SNC de pequenos animais em ampla diversidade de acometimentos, demonstrando o potencial da RM de antecipar o diagnóstico de lesões no SNC, permitindo intervenções mais precoces e melhorando, dessa forma, o prognóstico desses animais.

Palavras-chave: Ressonância Magnética. Patologia. Sistema nervoso central. Pequenos animais. Correlação.

ABSTRACT

GRANATO, T.M. Correlation between Magnetic Resonance images and histopathological findings of the central nervous system of small animals. [Correlação entre as imagens obtidas por Ressonância Magnética e os achados histopatológicos do sistema nervoso central de pequenos animais]. 2017. 109 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

The histopathological evaluation of a lesion is based on the predominant microscopic changes in the tissue, and describes the gravity, chronicity, distribution location and nature of the lesion. Nevertheless, in the field of Neurology, obtaining samples for the histopathological evaluation of tissues can cause permanent damage to the patient, making the usage of less invasive techniques, like imaging exams, extremely important. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a very sensitive diagnostic tool for neurological lesions in general, given the contrast between soft tissues it provides. Despite that, histopathological findings, which are the basis for a definitive diagnosis, cannot be directly seen in imaging exams. Because of its relatively recent application, literature on the correlation between imaging and histopathological findings is still scarce. In the present study, 17 animals, among dogs and cats, which died with neurological signals and were submitted to MRI examination antemortem, were included. The central nervous system (CNS) of all animals was evaluated histologically, and one of them, immunohistochemically. Diseases of multiple natures were diagnosed: vascular, inflammatory, traumatic, neoplastic and degenerative; and their imaging features were correlated to their histopathological findings. The present study demonstrated that MRI can be used as an antemortem diagnostic tool for CNS lesions in small animals, allowing prompt interventions and improving, therefore, the prognosis for these animals.

Key-words: MRI. Pathology. Central nervous system. Small animals. Correlation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Escala de tons de cinza relativos às diferentes substâncias nas imagens ponderadas em T1.....	23
Figura 2	– Imagem de RM ponderada em T1 contrastada evidenciando um quadro de meningite acompanhada de abscesso secundários a uma otite pelo realce dos contornos do abscesso e da meninge subjacente.....	23
Figura 3	– Escala de tons de cinza relativos às diferentes substâncias nas imagens ponderadas em T2.....	24
Figura 4	– Na imagem de RM ponderada em T2 é possível observar com melhor definição o alargamento dos sulcos corticais (seta) além da evidente dilatação dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo em relação à imagem ponderada em T1.....	24
Figura 5	– Variação da intensidade do sinal nas imagens ponderadas em T2-FLAIR.....	25
Figura 6	– Imagem de RM de um felino acometido por peritonite infecciosa felina, que apresentou acentuada ventriculomegalia, e áreas hiperintensas periventriculares na imagem ponderada em T2-FLAIR. A supressão incompleta do sinal do líquido nos ventrículos laterais aponta para uma alteração em sua composição.....	25
Figura 7	– Imagem de RM ponderada em T2* demonstrando a ausência de sinal em um hematoma localizado no tálamo.....	27
Figura 8	– Áreas de infarto hiperintensas em imagens de RM ponderadas em T2 (setas), bem demarcadas em lobo parietal, tálamo (A), cerebelo e medula oblonga (B), observadas em necropsia como áreas acinzentadas (C).....	28
Figura 9	– Representação das áreas de perfusão de cada sistema arterial do cérebro canino, de acordo com a legenda.....	29
Quadro 1	– Intensidade do sinal nas imagens de RM de acordo com o estágio da hemorragia.....	30

Figura 10 – A hiperintensidade bilateral na substância branca na imagem de RM ponderada em T2 (A), corresponde à expansão da substância branca observada na macroscopia (B), que levou à oclusão dos sulcos cerebrais. Na microscopia (C), são observados focos inflamatórios angiocêntricos.....	33
Figura 11 – Na imagem ponderada em T1 após a aplicação de contraste (A), o quiasma óptico (seta preta) apresentou realce e aumento de suas dimensões. Caudalmente a ele, há uma massa (seta branca) que apresentou realce. Na macroscopia da face ventral do encéfalo (B), observa-se o quiasma óptico edemaciado (seta branca) e uma massa (seta preta).....	33
Quadro 2 – Intensidade do sinal em imagens de RM observada em estruturas císticas intracranianas de diferentes origens.....	37
Quadro 3 – Localização e topografia anatômica dos neoplasmas com origem nas meninges (meningiomas).....	38
Quadro 4 – Localização e topografia anatômica dos neoplasmas de origem neuroepitelial.....	39
Quadro 5 – Localização e topografia anatômica dos neoplasmas de origem linfóide e hematopoiética.....	39
Quadro 6 – Localização e topografia anatômica dos neoplasmas metastáticos no SNC com origem em neoplasmas extracranianos.....	40
Figura 12 – Imagens de RM obtidas na sequência T2-FLAIR de um cão com deficiência de tiamina, evidenciando lesões bilaterais e simétricas nas regiões dos colículos caudais (CC) e núcleo vestibular (VN).....	41
Figura 13 – Na imagem de RM ponderada em T2 (A), o hipocampo se encontra aumentado em suas dimensões, e há hipersinal nas regiões do hipocampo e dos lobos piriformes. Na imagem macroscópica (B), foi possível confirmar o aumento do hipocampo, que apresentou redução da densidade tecidual, palidez, edema e hipertrofia endotelial na avaliação histopatológica (C).....	42
Figura 14 – Tanto macroscopicamente (A) quanto nas imagens de RM (B), um animal com abiotrofia cerebelar apresenta redução da espessura do córtex cerebelar e diminuição das dimensões do cerebelo como um todo.....	43

Figura 15 – Nas imagens transversais ponderadas em T2 na região da medula espinhal cervical, é notável a presença de hiperintensidade bem demarcada, ovóide, com aspecto bilateral e simétrico na região dos funículos laterais (setas).....	44
Figura 16 – Nas imagens de RM do animal que sofreu infarto isquêmico e apresentava infecção por protozoários, é possível observar o realce ao contraste (A) e o sinal hiperintenso em T2 (B) da lesão na musculatura temporal, onde foram observadas microscopicamente estruturas protozoárias (C), e do cerebelo, onde foi diagnosticado infarto isquêmico (D).....	52
Figura 17 – As áreas hiperintensas nas imagens de um animal que sofreu um infarto isquêmico, nas sequências T2 (A) e T2-FLAIR (B), foram confirmadas na histologia na forma de vacuolização da substância branca (C) e necrose próxima ao hipocampo (D).....	53
Figura 18 – As imagens de um animal que sofreu um infarto isquêmico evidenciam tanto na sequência T2 (A) quanto em T2-FLAIR (B) as áreas de necrose observadas microscopicamente, com edema e células Gitter (C), concentradas especialmente na interface entre substância cinzenta e substância branca (D).....	54
Quadro 7 – Achados imaginológicos e histopatológicos dos animais acometidos por doenças vasculares, além de seus respectivos diagnósticos.....	55
Figura 19 – Havia sinais de hipertensão intracraniana nas imagens de RM do animal com PIF, como dilatação do sistema ventricular, herniação do cerebelo (A) e desaparecimento dos sulcos do córtex cerebral; além do hipersinal em T2-FLAIR no epêndima dos ventrículos laterais (B). As leptomeninges do cerebelo apresentaram espessamento (C), principalmente ao redor de seus vasos (D).....	56
Figura 20 – Nas imagens de RM do animal 5, que apresentou PIF, havia hipersinal em T2-FLAIR na região periventricular (A) e na medula oblonga caudal (B). Microscopicamente, havia espongiose (C) e infiltrado inflamatório nas leptomeninges do tronco encefálico, especialmente ao redor do quarto ventrículo (D).....	57

Figura 21 – O hipersinal observado nas imagens ponderadas em T2 (A) e T2-FLAIR (B) do animal acometido por MEG está relacionado com a presença de grandes manguitos perivasculares (C) e vacuolização vistos ao longo de todo o tronco encefálico (D).....	58
Figura 22 – Nas imagens de RM do animal acometido por LEN havia áreas de cavitação com conteúdo isointenso ao líquido em T2 (A) e T2-FLAIR (B), que foram confirmadas histologicamente como áreas de necrose liquefativa na substância branca cortical (C). Na substância cinzenta, havia necrose neuronal (B).....	59
Quadro 8 – Achados imaginológicos e histopatológicos dos animais acometidos por doenças inflamatórias, além de seus respectivos diagnósticos.....	60
Figura 23 – Nas imagens de RM, foi observado discreto abaulamento do disco intervertebral C2-3 nas imagens sagitais ponderadas em T2 (A) e T1 (2), mas não foram observadas lesões medulares. Histologicamente, foi observada necrose liquefativa (C), especialmente na substância cinzenta dos cornos dorsais (D), confirmando a lesão compressiva na medula espinhal.....	62
Quadro 9 – Achados imaginológicos e histopatológicos do animal acometido por doença traumática, além de seu diagnóstico.....	63
Figura 24 – Nas imagens ponderadas em T2-FLAIR (A) foi observado um glioma misto telencefálico que comprimia os ventrículos laterais, e que apresentava discreto realce após a injeção de contraste (B). O neoplasma, densamente celular, comprimia o neurópilo adjacente (C), que apresentava espongiose e astrogliose com gemistócitos (D).....	64
Figura 25 – Nas imagens de RM, observou-se um meningioma meningotelial que captava contraste homogeneamente (A) e apresentava áreas hiperintensas em T2 (B). Histologicamente, foi observada uma massa densamente celular (C) com áreas extensas de hemorragia (D).....	65
Figura 26 – O papiloma de plexo coroide observado no ângulo cerebelopontino nas imagens de RM (A), com grande captação de contraste (B) pôde ser observado microscopicamente no interior e fora do quarto ventrículo (C), e apresentou crescimento papiliforme (D).....	66

Figura 27 – O animal acometido por um meningioma intraespinal apresentou aumento do sinal em T2 na medula adjacente à formação (A), que se mostrou comprimida histologicamente (B). As células neoplásicas se organizavam em ninhos (C) e a compressão da medula levou à formação de necrose liquefativa e neuronal (D).....	67
Figura 28 – O animal acometido por um meningioma intraespinal apresentou aumento do sinal em T2 na medula adjacente à formação (A), que se mostrou comprimida histologicamente (B). As células neoplásicas se organizavam em ninhos (C) e a compressão da medula levou à formação de necrose liquefativa e neuronal (D).....	68
Figura 29 – Nas imagens de RM do animal que apresentou um tumor neuroectodérmico havia um hipersinal em T2 ao lobo frontal ao temporal (A), gerando aumento do volume do lobo piriforme (B). Microscopicamente, foram observadas rosetas (C) e áreas de hemorragia (D).....	69
Figura 30 – O animal diagnosticado com um oligodendroglioma apresentou nas imagens de RM uma massa intra-axial bem delimitada (A) que comprimia os ventrículos laterais. A formação era densamente celular (C) e apresentava áreas de necrose e hemorragia (D).....	70
Quadro 10 – Achados imaginológicos e histopatológicos dos animais acometidos por neoplasmas, além de seus respectivos diagnósticos.....	71
Figura 31 – Apesar de não ter apresentado alterações nas imagens de RM (A), o animal 16 foi diagnosticado com doença de Lafora, devido à presença de corpos de Lafora, visíveis tanto nas lâminas coradas em HE (B) quanto em ácido periódico-Schiff (C); e com infecção protozoária, pela presença de cistos contendo inúmeros bradizoítos (D).....	74
Figura 32 – O animal que apresentou redução das dimensões cerebelares, com alargamento de seus sulcos – hiperintensos em T2 (A) e hipointensos em T1 (B) – foi diagnosticado com abiotrofia cerebelar. O achatamento das folhas cerebelares foi confirmado histologicamente (C) e foi vista perda de células de Purkinje, que quando presentes, estavam degeneradas (D).....	75
Quadro 11 – Achados imaginológicos e histopatológicos dos animais acometidos por doenças degenerativas, além de seus respectivos diagnósticos.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS

B_0	campo magnético externo
DWI	sequência de difusão
FLAIR	sequência de atenuação de fluidos
Gd	Gadolínio
H	Hidrogênio
HE	hematoxilina e eosina
LEN	leucoencefalite necrosante
MEG	meningoencefalite granulomatosa
MEN	meningoencefalite necrosante
PIF	peritonite infecciosa felina
RF	radiofrequência
RM	Ressonância Magnética
SNC	sistema nervoso central
T	Tesla
TC	Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	Ressonância Magnética	21
2.1.1	Princípios físicos da técnica de RM	21
2.1.2	Sequências de RM	22
2.1.2.1	Sequência T1	22
2.1.2.2	Sequência T1 com contraste	23
2.1.2.3	Sequência T2	24
2.1.2.4	Sequência T2-FLAIR	25
2.1.2.5	Sequência STIR	26
2.1.2.6	Sequência T2*	26
2.1.2.7	Sequência de Difusão (DWI)	26
2.2	Achados imaginológicos em enfermidades do SNC	27
2.2.1	Doenças vasculares	27
2.2.2	Doenças inflamatórias	31
2.2.3	Trauma	34
2.2.4	Malformações congênitas	35
2.2.5	Neoplasmas	37
2.2.6	Doenças tóxicas, nutricionais e neurometabólicas	40
2.2.7	Doenças degenerativas	42
3	OBJETIVO	45
4	MATERIAIS E MÉTODOS	47
4.1	Animais	48
4.2	Ressonância magnética	48
4.3	Análise histológica	49
5	RESULTADOS	50
5.1	Doenças vasculares	51
5.2	Doenças inflamatórias	56
5.3	Doenças traumáticas	62
5.4	Neoplasmas	64
5.5	Doenças degenerativas	74

6	DISCUSSÃO	77
7	CONCLUSÕES	87
	REFERÊNCIAS	89
	ANEXOS	98

1 INTRODUÇÃO

A avaliação histopatológica de uma lesão se baseia nas alterações microscópicas predominantes no tecido, e descreve a gravidade, cronicidade, distribuição, localização, e natureza da lesão (MYERS; MCGAVIN, 2007). Entretanto, no campo da Neurologia, a obtenção de amostras para avaliação histopatológica de tecidos pode causar danos irreversíveis ao paciente, o que torna extremamente importante a utilização de exames menos invasivos, como os de imagem (BENTLEY, 2015).

A partir dos anos 1990, os equipamentos de ressonância magnética (RM) passaram a fazer parte da rotina clínica de médicos veterinários ao redor do mundo (GAVIN, 2009), impactando de forma profunda o campo da Neurologia (GILI, 2009). Atualmente, essa ferramenta se faz indispensável no diagnóstico de doenças neurológicas em pequenos animais (LANG, 2012; HECHT; DA COSTA, 2016). Tamanha relevância decorre do notável contraste e resolução que ela proporciona aos tecidos moles (WOLFF et al., 2012) contidos no crânio e na coluna vertebral, que até então tinham sua avaliação limitada por contar apenas com a técnica de tomografia computadorizada (TC) (ELLIOTT; SKERRITT, 2010). Por ser uma técnica dirigida principalmente ao estudo de tecido ósseo, a TC se mostra pouco sensível a alterações parenquimatosas do sistema nervoso central (SNC) (LANG, 2012). A RM, por sua vez, é uma ferramenta diagnóstica bastante sensível para lesões neurológicas de uma forma geral, devido à grande quantidade de parâmetros que afetam a intensidade do sinal da água e, conseqüentemente, o contraste da imagem dos tecidos moles (ELLIOTT; SKERRITT, 2010).

Entretanto, as alterações histológicas, que são a base para um diagnóstico definitivo, não podem ser observadas diretamente pelas técnicas imaginológicas. Assim, o diagnóstico clínico deve se fundamentar na frequência e padrão dos sinais encontrados nas imagens, que representam os aspectos macroscópicos das lesões (VITE; CROSS, 2011).

Por se tratar de uma técnica de aplicação relativamente recente, ainda é escassa a literatura que correlaciona os achados imaginológicos com os histopatológicos de lesões neurológicas. Wolff et al. (2012) estimulam e convidam pesquisadores de hospitais privados e instituições acadêmicas ao redor do mundo a

contribuírem na criação de um banco de dados internacional que possibilite a pesquisa baseada em evidência nessa área inovadora da pesquisa veterinária. Com esse intuito, foi realizada a presente pesquisa.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Nesta revisão de literatura, serão abordados os aspectos técnicos da RM e os achados imaginológicos nas diferentes doenças do SNC de cães e gatos.

2.1 Ressonância Magnética

A obtenção de imagens seccionais pela RM se baseia no efeito que pulsos de radiofrequência (RF) exercem sobre determinados átomos do organismo na presença de um forte campo magnético.

2.1.1 Princípios físicos da técnica de RM

Qualquer átomo com um número de massa ímpar, como o carbono (13), sódio (23) e fósforo (31) seria apropriado para a RM, mas no uso clínico apenas o hidrogênio (H), com um número de massa igual a 1, é utilizado. Isso se deve à produção de um momento magnético relativamente grande por um único átomo de H, cujo núcleo —composto apenas por um próton — ressona muito bem. Além disso, esse elemento é abundante no organismo (ELLIOTT; SKERRITT, 2010; HECHT; DA COSTA, 2016), e a maioria dos processos patológicos do SNC altera sua quantidade, distribuição e suas adjacências, permitindo a diferenciação entre os tecidos alterados e saudáveis (HECHT; DA COSTA, 2016).

Nos tecidos do organismo, os núcleos dos átomos de H apresentam um movimento rotativo aleatório (*spin*), criando seu próprio ambiente micromagnético (HECHT; DA COSTA, 2016). Quando o paciente é colocado no equipamento de RM, o campo magnético externo (B_0) age sobre os núcleos desses átomos, fazendo com que a maioria deles se alinhe paralelamente com B_0 (LANG, 2012). Quando o equipamento de RM emite um pulso de RF sobre esse sistema, os prótons que possuírem a mesma frequência que o pulso (frequência de Larmor) absorverão

energia, mudando sua orientação; esse fenômeno é chamado de ressonância. Quando o pulso de RF é desligado, os prótons que ressonavam voltam ao seu estado original de baixa energia, realinhando-se longitudinalmente com B_0 (processo chamado de relaxação T1), retransmitindo parte da energia como um sinal utilizável pela RM (LANG, 2012), e parte como calor, que é emitido ao tecido adjacente. Além disso, ao se encerrar a influência dos pulsos de RF, os átomos de H começam a sofrer interferência do campo magnético uns dos outros, perdendo pouco a pouco sua sincronia (processo chamado de relaxação T2).

Ao se utilizar uma bobina receptora próxima ao paciente, os sinais emitidos podem ser traduzidos em escala de cinzas na imagem (ELLIOTT; SKERRITT, 2010), já que os diferentes tons variam de acordo com a ligação química dos átomos de H em um determinado tecido, além do conteúdo de água presente nele (LANG, 2012). Convencionalmente, os termos “hipointenso”, “hiperintenso” e “isointenso” descrevem a intensidade do sinal em relação à substância cinzenta normal na mesma imagem (WISNER; DICKINSON; HIGGINS, 2011).

2.1.2 Sequências de RM

As diferentes sequências utilizadas na RM apresentam variações de sinais específicas para cada tecido ou substância.

2.1.2.1 Sequência T1

A melhor sequência para o estudo anatômico do cérebro (BITAR et al., 2006), chamada T1, se baseia nas diferenças de tempo de relaxação T1 de cada tecido. Nas imagens ponderadas em T1, observa-se redução do sinal na presença de líquido, e aumento do sinal na presença de meta-hemoglobina, gordura, fluido proteico, melanina, calcificação, substâncias paramagnéticas como ferro e manganês, e necrose (LOWRIE et al., 2012). A intensidade do sinal em imagens ponderadas em

T1 pode ser observada no esquema abaixo de acordo com a substância avaliada (Figura 1):

Figura 1 – Escala de tons de cinza relativos às diferentes substâncias nas imagens ponderadas em T1

OSSOS AR	LÍQUOR CISTOS	SUBSTÂNCIA CINZENTA	SUBSTÂNCIA BRANCA	GORDURA
-------------	------------------	------------------------	----------------------	---------

Adaptado de: BITAR, R.; LEUNG, G.; PERNG, R.; TADROS, S.; MOODY, A.R.; SARRAZIN, J.; MCGREGOR, C.; CHRISTAKIS, M.; SYMONS, S.; NELSON, A.; ROBERTS, T.P. MR Pulse Sequences: What Every Radiologist Wants to Know but Is Afraid to Ask. *Radiographics*, v. 26, p: 513-553, 2006.

2.1.2.2 Sequência T1 com contraste

Com os mesmos parâmetros usados na sequência T1, é feita uma reavaliação da área de estudo após a injeção intravenosa de contraste à base de gadolínio (Gd). Devido à sua propriedade paramagnética, essa substância gera hiperintensidade do sinal em imagens ponderadas em T1, realçando estruturas como a hipófise e as meninges, e qualquer ruptura na barreira hemato-encefálica (Figura 2).

Figura 2 – Imagem de RM ponderada em T1 contrastada evidenciando um quadro de meningite acompanhada de abscesso secundários a uma otite, pelo realce dos contornos do abscesso e da meninge subjacente

Fonte: LANG, J.; GORGAS, D.; HENKE, D.; OEVERMANN, A.; VANDEVELDE, M.; MATTER, A.; WOERMANN, U.; ROLLI, M. **Atlas of Domestic Animal Neurological Pathology and MRI**. Disponível em: <<https://vetsuisse.com/vet-impl/learnmodule/neuropatho.html>>. Acesso em: 18 de mar. 2017. A utilização dessas imagens foi gentilmente autorizada pela Professora Daniela Gorgas.

2.1.2.3 Sequência T2

É considerada a melhor sequência para o estudo de patologias, pois coleções anormais de fluido e tecidos com aumento do conteúdo líquido aparecem hiperintensos em relação ao tecido normal (HECHT; DA COSTA, 2016). Na Figura 3, encontra-se ilustrada a diferença de sinal em diferentes tecidos avaliados em imagens ponderadas em T2.

Figura 3 – Escala de tons de cinza relativos às diferentes substâncias nas imagens ponderadas em T2

OSSOS AR	SUBSTÂNCIA BRANCA	SUBSTÂNCIA CINZENTA	GORDURA	LÍQUOR CISTOS
-------------	----------------------	------------------------	---------	------------------

Adaptado de: BITAR, R.; LEUNG, G.; PERNG, R.; TADROS, S.; MOODY, A.R.; SARRAZIN, J.; MCGREGOR, C.; CHRISTAKIS, M.; SYMONS, S.; NELSON, A.; ROBERTS, T.P. MR Pulse Sequences: What Every Radiologist Wants to Know but Is Afraid to Ask. *Radiographics*, v. 26, p: 513-553, 2006.

Assim, é possível estudar as áreas banhadas por líquido, evidenciando, por exemplo, dilatações do sistema ventricular (Figura 4):

Figura 4 – Na imagem de RM ponderada em T2 é possível observar com melhor definição o alargamento dos sulcos corticais (seta) além da evidente dilatação dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo em relação à imagem ponderada em T1

Fonte: LANG, J.; GORGAS, D.; HENKE, D.; OEVERMANN, A.; VANDEVELDE, M.; MATTER, A.; WOERMANN, U.; ROLLI, M. **Atlas of Domestic Animal Neurological Pathology and MRI**. Disponível em: <<https://vetsuisse.com/vet-impl/learnmodule/neuropatho.html>>. Acesso em: 18 de mar. 2017. A utilização dessas imagens foi gentilmente autorizada pela Professora Daniela Gorgas.

2.1.2.4 Sequência T2-FLAIR (*Fluid-attenuated inversion-recovery sequence*)

Nas imagens ponderadas em T2-FLAIR, o sinal do líquido é atenuado, tornando-se hipointenso, enquanto áreas de edema aparecem hiperintensas (Figura 5).

Figura 5 – Variação da intensidade do sinal nas imagens ponderadas em T2-FLAIR

Adaptado de: BITAR, R.; LEUNG, G.; PERNG, R.; TADROS, S.; MOODY, A.R.; SARRAZIN, J.; MCGREGOR, C.; CHRISTAKIS, M.; SYMONS, S.; NELSON, A.; ROBERTS, T.P. MR Pulse Sequences: What Every Radiologist Wants to Know but Is Afraid to Ask. **Radiographics**, v. 26, p: 513-553, 2006.

Essa sequência evidencia lesões às margens dos ventrículos e dos sulcos corticais (HECHT; DA COSTA, 2016; BITAR et al., 2006) (Figura 6).

Figura 6 – Imagem de RM de um felino acometido por peritonite infecciosa felina, que apresentou acentuada ventriculomegalia, e áreas hiperintensas periventriculares na imagem ponderada em T2-FLAIR. A supressão incompleta do sinal do líquido nos ventrículos laterais aponta para uma alteração em sua composição

Fonte: LANG, J.; GORGAS, D.; HENKE, D.; OEVERMANN, A.; VANDEVELDE, M.; MATTER, A.; WOERMANN, U.; ROLLI, M. **Atlas of Domestic Animal Neurological Pathology and MRI**. Disponível em: <<https://vetsuisse.com/vet-impl/learnmodule/neuropatho.html>>. Acesso em: 18 de mar. 2017. A utilização dessas imagens foi gentilmente autorizada pela Professora Daniela Gorgas.

2.1.2.5 Sequência STIR (*Short T1 inversion-recovery sequence*)

Permite a supressão seletiva da gordura, e é muito utilizada em ortopedia e imagens da medula espinhal, pois diferencia lesões hiperintensas em T2 da gordura (HECHT; DA COSTA, 2016).

2.1.2.6 Sequência T2*

Essa sequência gera um contraste tecidual baseado na perda da magnetização transversal, alterada pela heterogeneidade local, que tende a ser maior em pontos com mineralização, substâncias paramagnéticas e ferromagnéticas (HODSHON; HECHT; THOMAS, 2014), gás, e tecido fibroso (LOWRIE et al., 2012). Dessa forma, a sequência T2* permite que seja observada ausência de sinal (Figura 7), ou artefato de susceptibilidade, em regiões de hemorragia, graças à qualidade paramagnética de alguns subprodutos da hemoglobina (HODSHON; HECHT; THOMAS, 2014).

2.1.2.7 Sequência de Difusão (DWI: *Diffusion Weighted Imaging*)

Imagens de RM ponderadas em DWI se baseiam na mobilidade das moléculas de água, representando situações de maior restrição ao seu movimento na forma de um aumento de sinal (ATLAS et al., 2000). Assim, infartos hiperagudos apresentam hipersinal devido à presença de edema citotóxico (HECHT; ADAMS, 2010; ATLAS et al., 2000).

Figura 7 – Imagem de RM ponderada em T2* demonstrando a ausência de sinal em um hematoma localizado no tálamo

Fonte: LANG, J.; GORGAS, D.; HENKE, D.; OEVERMANN, A.; VANDEVELDE, M.; MATTER, A.; WOERMANN, U.; ROLLI, M. **Atlas of Domestic Animal Neurological Pathology and MRI**. Disponível em: <<https://vetsuisse.com/vet-impl/lernmodule/neuropatho.html>>. Acesso em: 18 de mar. 2017. A utilização dessas imagens foi gentilmente autorizada pela Professora Daniela Gorgas.

2.2 Achados imaginológicos em enfermidades do SNC

Vandavelde; Higgins; Oevermann (2012) afirmam que o diagnóstico neuropatológico se fundamenta na identificação de lesões, seguida de sua interpretação, que permite a classificação da doença em categorias:

2.2.1 Doenças vasculares

Lesões no tecido nervoso podem derivar de alterações vasculares, que podem ser isquêmicas, com origem em um aporte sanguíneo deficiente; ou hemorrágicas, decorrentes da ruptura de um vaso do SNC (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012).

A redução do aporte de oxigênio ao tecido nervoso pode ser secundária à oclusão de uma artéria, a alterações cardiorrespiratórias, intoxicações ou deficiências nutricionais, e pode levar à morte de neurônios e células da glia (ZACHARY, 2007). A sobrevivência do tecido está ligada à presença da circulação colateral, a duração da isquemia, a intensidade e velocidade da diminuição do fluxo (FROSCH; ANTHONY; GIROLAMI, 2010).

A obstrução de uma artéria cerebral pode resultar em isquemia focal e, se sustentada, em infarto da região irrigada pelo vaso comprometido, onde se observa uma área circunscrita de malácia e, em sua periferia, uma zona chamada penumbra, onde a circulação sanguínea se apresenta parcialmente comprometida e pode ser recuperada (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012). Entretanto, os axônios dos neurônios degenerados localizados no centro do infarto liberam quantidades excessivas de glutamato, lesionando os neurônios da zona de penumbra, podendo ampliar a área de infarto (ZACHARY, 2007). Além disso, posteriormente, ocorre a reperfusão dos vasos e tecidos lesados, que se iniciada após mais de 6 horas de isquemia, pode causar um importante edema vasogênico (PELLEGRINO, 2014) e hemorragia (FROSCH; ANTHONY; GIROLAMI, 2010). Essas alterações causam aumento da pressão intracraniana, que em casos extremos pode levar a uma isquemia global e morte cerebral (PELLEGRINO, 2014).

Em imagens de RM, as lesões isquêmicas aparecem como áreas circunscritas hiperintensas em T2 e T2-FLAIR, podendo apresentar efeito de massa (CHERUBINI et al., 2005). Em animais com tromboembolismo sistêmico, podem ocorrer infartos multifocais (Figura 8) tanto em encéfalo quanto em outros órgãos (SALGER et al., 2014).

Figura 8 – Áreas de infarto hiperintensas em imagens de RM ponderadas em T2 (setas), bem demarcadas em lobo parietal, tálamo (A), cerebelo e medula oblonga (B), observadas em necropsia como áreas acinzentadas (C)

Fonte: SALGER, F.; STAHL, C.; VANDEVELDE, M.; PIERSIGILLI, A.; HENKE, D. Multifocal Ischemic Brain Infarctions Secondary to Spontaneous Basilar Artery Occlusion in a Dog with Systemic Thromboembolic Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 28, p. 1875-1880, 2014.

O conhecimento da topografia dos sistemas arteriais possibilita a identificação da artéria envolvida em um infarto isquêmico nas imagens de RM (Figura 9) (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012).

Figura 9 – Representação das áreas de perfusão de cada sistema arterial do cérebro canino, de acordo com a legenda

Adaptado de: VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. Vascular Disorders. In: VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. **Veterinary Neuropathology: essentials of theory and practice**. 1 ed, Ames: Wiley-Blackwell, 2012. p. 38-47.
 FLETCHER, T.F.; SAVERAID, T.C. **Canine Brain MRI Atlas, 2009**. Disponível em: <<http://vanat.cvm.umn.edu/mriBrainAtlas>>. Acesso em: 17 de abril 2017. A utilização dessas imagens foi gentilmente autorizada pelo Professor Thomas Fletcher.

Quando há redução generalizada da perfusão cerebral, seja pela perda de grande quantidade de sangue ou hipotensão arterial sistêmica importante, instala-se uma isquemia cerebral global, que é menos comum que a focal (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012). Devido à anatomia vascular, os neurônios do córtex, hipocampo, cerebelo, corpo amigdalóide e núcleos da base costumam sofrer mudanças estruturais mais precocemente na isquemia, quando comparados aos neurônios de outras regiões e células da glia (PELLEGRINO, 2014). Na isquemia cerebral global, o encéfalo como um todo se apresenta edemaciado, com aumento de seus giros, estreitamento dos sulcos, e diminuição da demarcação entre as substâncias branca e cinzenta (FROSCH; ANTHONY; GIROLAMI, 2010).

No caso de uma hemorragia, sua classificação é feita de acordo com sua localização — que pode ser intraparenquimatosa, epidural, subdural, subaracnoide ou intraventricular — suas dimensões, causa e idade (HECHT; ADAMS, 2010). A hemorragia é comumente encontrada em pequenos animais com diversas possíveis causas, e já foi relatada em casos de hemangioma cerebral primário, adenoma e adenocarcinoma de pituitária, astrocitoma, oligodendroglioma, linfoma intravascular, meningioma, infecção por *Angiostrongylus vasorum*, septicemia bacteriana, infarto hemorrágico, hematoma subdural, hematoma extradural espinal, mielomalácia hemorrágica, hemorragia intramedular traumática, extrusão aguda do núcleo pulposo não-compressiva e miopatia necrosante (HODSHON; HECHT; THOMAS, 2014).

O tempo transcorrido desde o episódio hemorrágico pode ser determinado a partir das imagens ponderadas em T1 e T2, pois seu sinal varia de acordo com o estado em que a hemoglobina se encontra (Quadro 1).

Quadro 1 – Intensidade do sinal nas imagens de RM de acordo com o estágio da hemorragia

Estágio	Sinal em T1	Sinal em T2	Estado da hemoglobina
Hiperagudo	Iso ou hipointenso	Hiperintenso	Oxi-hemoglobina
Agudo	Iso ou hipointenso	Hipointenso	Desoxi-hemoglobina
Subagudo inicial	Hiperintenso	Hipointenso	Meta-hemoglobina intracelular
Subagudo tardio	Hiperintenso	Hiperintenso	Meta-hemoglobina extracelular
Crônico	Isointenso	Hipointenso	Hemossiderina e ferritina

Adaptado de: HECHT, S.; ADAMS, W.H. MRI of Brain Disease in Veterinary Patients Part 2: Acquired Brain Disorders. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 40, p: 39–63, 2010 e PARIZEL, P.M.;

MAKKAT, S.; VAN MIERT, E.; VAN GOETHEM, J.W.; VAN DEN HAUWE, L.; DE SCHEPPER, A.M. Intracranial hemorrhage: principles of CT and MRI interpretation. *European Radiology*, v. 11, p: 1770-1783, 2001.

Dessa forma, é possível se orientar pelo sinal em T1 para diferenciar hemorragias agudas de subagudas, e pelo sinal em T2 para diferenciação entre hemorragias subagudas iniciais e tardias (PARIZEL et al., 2001). Em hemorragias hiperagudas, o sinal se assemelha ao de outros fluidos, apontando a importância das imagens ponderadas em DWI, que podem evidenciar áreas de infarto em poucos minutos (SCHELLINGER; FIEBACH; HACKE, 2003).

A medula espinhal também está suscetível a alterações vasculares. Sua forma mais comum ocorre em cães, que podem sofrer oclusão de artérias ou veias medulares por êmbolos fibrocartilaginosos histoquimicamente idênticos ao núcleo pulposo dos discos intervertebrais. O mecanismo preciso de chegada dos êmbolos fibrocartilaginosos aos vasos ainda não foi esclarecido, mas esse evento resulta em infartos isquêmicos, que levam à formação de necrose na região irrigada pelo vaso acometido. Hemorragias medulares raramente ocorrem pelos mesmos motivos que no cérebro, provavelmente devido à circulação colateral bem desenvolvida nessa região (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012).

2.2.2 Doenças inflamatórias

O termo “inflamação” tem sido utilizado para descrever um amplo espectro de reações a danos teciduais no SNC. O achado morfológico prevalente nesse processo se fundamenta no acúmulo de células inflamatórias nos espaços de Virchow-Robin ao redor dos vasos sanguíneos (TALARICO; SCHATZBERG, 2010), na meninge e no parênquima (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012). Em muitos casos, um agente etiológico é identificado, enquanto outros têm etiologia desconhecida, podendo estar relacionados com alterações no sistema imune (DEWEY, 2016).

Para se chegar a um diagnóstico presuntivo antemortem, utiliza-se uma abordagem multimodal, unindo o histórico clínico do paciente, análise do líquido,

exames de imagem seccional e pesquisa de agentes infecciosos (TALARICO; SCHATZBERG, 2010).

Para que se determine a causa de uma inflamação, conhecer a fisiopatologia da doença, e consequentemente, a distribuição anatômica das lesões é fundamental: infecções pelo *lyssavirus* causador da raiva, geralmente provocam polioencefalomielite, especialmente no tronco encefálico (LAOTHAMATAS et al., 2008); o coronavírus causador da peritonite infecciosa felina (PIF) lesiona o epêndima do aqueduto mesencefálico e do quarto ventrículo, além de promover a formação de granulomas (ZACHARY, 2007). Já o *morbilivirus* causador da cinomose, que leva à desmielinização, causa alterações visíveis nas imagens de RM nas regiões de tronco encefálico e cerebelo (BATHEN-NOETHEN et al., 2008). Infecções bacterianas que atingem o SNC pela via hematógena, por sua vez, costumam formar abscessos na substância cinzenta, devido à sua intensa vascularização (ZACHARY, 2007).

Nos casos em que não se encontra um agente etiológico, acredita-se que a doença seja imunomediada, embora seus mecanismos ainda não estejam completamente elucidados (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012). As meningoencefalites de etiologia desconhecida apresentam alterações neuropatológicas relativamente únicas, e três delas são comumente encontradas em cães: a meningoencefalite granulomatosa (MEG), a meningoencefalite necrosante (MEN), e a leucoencefalite necrosante (LEN) (TALARICO; SCHATZBERG, 2010).

Até o momento, foram descritas três formas de MEG com base na distribuição das lesões no encéfalo e na medula espinhal: a forma disseminada, a focal e a ocular (RYAN; MARKS; KERWIN, 2001; KITAGAWA et al., 2009). As lesões apresentadas por animais acometidos por MEG são angiocêntricas, compostas pelo acúmulo perivascular de macrófagos, por vezes acompanhados de linfócitos e plasmócitos (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012). Localizadas predominantemente na substância branca do SNC (O'NEILL; MERRETT; JONES, 2005), essas lesões inicialmente se restringem ao espaço de Virchow-Robin; posteriormente invadem o parênquima, coalescendo, formando necrose e edema vasogênico. Em sua apresentação mais comum, a disseminada (Figura 10), as lesões angiocêntricas se espalham pelo cérebro, tronco encefálico caudal, medula espinhal cervical e meninges.

Figura 10 – A hiperintensidade bilateral na substância branca na imagem de RM ponderada em T2 (A), corresponde à expansão da substância branca observada na macroscopia (B), que levou à oclusão dos sulcos cerebrais. Na microscopia (C), são observados focos inflamatórios angiocêntricos

Fonte: LANG, J.; GORGAS, D.; HENKE, D.; OEVERMANN, A.; VANDEVELDE, M.; MATTER, A.; WOERMANN, U.; ROLLI, M. **Atlas of Domestic Animal Neurological Pathology and MRI**. Disponível em: <<https://vetsuisse.com/vet-impl/learnmodule/neuropatho.html>>. Acesso em: 18 de mar. 2017. A utilização dessas imagens foi gentilmente autorizada pelas Professoras Daniela Gorgas e Anna Overmann.

Na MEG focal, há desenvolvimento de uma massa resultante da junção de múltiplos infiltrados perivascularares de uma mesma região; e em sua forma ocular (Figura 11), há infiltrados perivascularares na região da retina ou posteriormente a ela, no nervo e no quiasma ópticos (TALARICO; SCHATZBERG, 2010).

Figura 11 – Na imagem ponderada em T1 após a aplicação de contraste (A), o quiasma óptico (seta preta) apresentou realce e aumento de suas dimensões. Caudalmente a ele, há uma massa (seta branca) que apresentou realce. Na macroscopia da face ventral do encéfalo (B), observa-se o quiasma óptico edemaciado (seta branca) e uma massa (seta preta)

Fonte: KITAGAWA, M.; OKADA, M.; WATARI, T.; SATO, T.; KANAYAMA, K.; SAKAI, T. Ocular Granulomatous Meningoencephalomyelitis in a Dog: Magnetic Resonance Images and Clinical Findings. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 71, p: 233-237, 2009.

Cães acometidos por MEN, também uma meningoencefalite de etiologia desconhecida, apresentam inflamação não-supurativa das meninges e encéfalo que se estende pela substância cinzenta até a substância branca subcortical. Essas lesões, que são bilaterais assimétricas, são acompanhadas de áreas de necrose (COOPER et al., 2014; HIGGINS et al., 2008). Os infiltrados inflamatórios observados no parênquima são compostos por plasmócitos, linfócitos e histiócitos, e frequentemente, observa-se perda da delimitação entre as substâncias branca e cinzenta tanto nas imagens de RM quanto na avaliação macroscópica do tecido (TALARICO; SCHATZBERG, 2010). Pode-se observar encefalite aguda no hipocampo, núcleos septais e tálamo. Raramente são observadas lesões inflamatórias no cerebelo, tronco encefálico e medula espinhal (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012).

Os animais acometidos por LEN, por sua vez, apresentam grandes lesões focais bilaterais assimétricas constituídas por necrose, que se restringem à substância branca dos hemisférios cerebrais (*centrum semiovale*, fibras tálamo-corticais, cápsula interna e tálamo) e ao tronco encefálico (TALARICO; SCHATZBERG, 2010). O intenso infiltrado inflamatório é composto por histiócitos, micróglia e macrófagos, além de linfócitos nos espaços de Virchow-Robin. Sem que ocorram danos ao córtex cerebral e das meninges, há perda da substância branca associada a exsudação, edema importante, necrose e, por vezes, formações císticas acompanhadas de astrogliose gemistocítica, histiócitos, células Gitter e espessos manguitos perivasculares linfocíticos (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012).

2.2.3 Trauma

Nas últimas décadas, houve várias descobertas importantes sobre o mecanismo fisiopatológico das lesões cerebrais traumáticas (PELLEGRINO, 2014). Tanto em animais como em seres humanos, o trauma grave na região da cabeça é associado a altas taxas de mortalidade e morbidade (DEWEY; FLETCHER, 2016).

Em animais, lesões encefálicas traumáticas podem ser causadas por acidentes automobilísticos, mordeduras, quedas de locais elevados, esmagamento,

além de lesões propositais causadas por seres humanos (SYRING; OTTO; DROBATZ, 2001). Além da compressão, estiramento e laceração provocados mecanicamente sobre o tecido nervoso, ocorrem lesões sobre os vasos sanguíneos, causando hemorragia (ZACHARY, 2007), isquemia, e danos secundários, como formação de edema, aumento da pressão intracraniana e consequente herniação dos lobos occipitais pelo *tentorium cerebelli* ou herniação cerebelar pelo *foramen magnum* (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012).

Danos medulares, por sua vez, podem ser secundários a fraturas vertebrais, luxações, subluxações e herniações de discos intervertebrais (ZACHARY, 2007). No caso de uma protrusão discal crônica, ou herniação Hansen tipo II, a medula sofre compressão, que reduz sua perfusão, gerando congestão e edema; isso leva ao aumento da pressão intraespinal, que comprime ainda mais a medula, formando um círculo vicioso (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012). Há formação de hemorragia e necrose, que podem se estender por múltiplos segmentos vertebrais, na forma de mielomalácia hemorrágica ascendente ou descendente (DE LAHUNTA; GLASS, 2009).

No caso de uma extrusão aguda de núcleo pulposo, ou herniação Hansen tipo I, ocorre uma combinação de compressão com contusão, cujas intensidades dependem do volume do material e da velocidade da extrusão (JEFFERY et al., 2013). Inicialmente, ocorrem hemorragia, isquemia, lesão neuronal e glial, seguidas de mudanças intracelulares de concentrações de íons, excitotoxicidade, produção de radicais livres e inflamação, podendo acarretar apoptose por um longo período após o insulto inicial (OLBY, 2010).

Jeffery et al. (2013) afirmam que na região onde há ruptura da barreira hematomedular, são observadas áreas hiperintensas em imagens ponderadas em T2 na RM, e sua extensão após uma extrusão discal pode ter valor prognóstico.

2.2.4 Malformações congênitas

As malformações congênitas do SNC são alterações estruturais que têm início durante o período pré-natal (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012), e

podem ter como causa fatores genéticos ou do ambiente intra-uterino, como infecções, toxicidade, hipóxia e trauma (MACKILLOP, 2011).

No diagnóstico dessas malformações, as imagens de RM têm se mostrado revolucionárias tanto na Medicina humana quanto na Veterinária (MACKILLOP, 2011), já que o padrão neuropatológico dessas alterações se baseia em desvios da anatomia normal. Entretanto, para que essas anomalias anatômicas sejam classificadas, é necessário algum conhecimento sobre o desenvolvimento embriológico normal dos mamíferos, pois a fase do desenvolvimento em que o insulto ocorre tem mais impacto do que a sua natureza. As anomalias podem ocorrer no fechamento do tubo neural, na indução do prosencéfalo, na migração de populações de neuroblastos e glioblastos, na proliferação celular, ou mesmo por processos encefaloclásticos (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012).

A lisencefalia é caracterizada pela deficiência na formação dos giros corticais (SAITO et al., 2002) causada por uma alteração na migração neuronal (MACKILLOP, 2011). Os animais acometidos apresentam espessamento do córtex (SAITO et al., 2002) e comumente apresentam dilatação bilateral dos ventrículos laterais (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012). Devido à presença de relatos principalmente em cães da raça Lhasa Apso, suspeita-se que sua etiologia seja genética (LEE et al., 2011).

Divertículos aracnóides intracranianos costumam ser considerados malformações primárias, embora possam se desenvolver secundariamente a doenças inflamatórias, infecciosas, trauma ou hemorragia subaracnóide (VERNAU et al., 2002). Conforme MacKillop (2011) afirma, essas lesões, frequentemente observadas na região rostrocerebelar, são acúmulos intra-aracnóides de líquido ao redor do encéfalo ou da medula espinhal, e têm sinal isointenso ao líquido em todas as sequências de imagens de RM, exceto quando há hemorragia dentro da estrutura cística. Ainda segundo o autor, os cistos epidermóides e dermóides, por sua vez, formam-se a partir da inclusão de ectoderma não-neural durante o fechamento do tubo neural ou pela invaginação de vesículas neurais secundárias, como a vesícula ótica. Esses cistos se encontram principalmente no quarto ventrículo e podem ser diferenciados de cistos aracnóides pelas imagens de RM (Quadro 2):

Quadro 2 – Intensidade do sinal em imagens de RM observada em estruturas císticas intracranianas

	T1	T2	FLAIR	T1 + contraste
Divertículos aracnóides	Hipointensos	Hiperintensos	Hipointensos	Realçam apenas se acompanhados de meningoencefalite
Cistos epidermóides	Hipointensos	Hiperintensos	Iso ou hiperintensos	Podem realçar
Cistos dermóides	Hiperintensos (heterogêneos)	Hiperintensos (heterogêneos)		Podem realçar

Adaptado de: MACKILLOP, E. Magnetic Resonance Imaging of intracranial malformations in dogs and cats. ***Veterinary Radiology & Ultrasound***, v. 52, p: S42-S51, 2011.

2.2.5 Neoplasmas

Neoplasmas no SNC de animais não são tão raros quanto se imaginava no passado, e atualmente já se sabe que, pelo menos no cão, os neoplasmas no SNC ocorrem em frequência e variedade semelhantes aos da espécie humana (ZACHARY, 2007).

Segundo Wisner; Dickinson; Higgins (2011), neoplasmas do SNC podem ter origem em células de origem neuroepitelial, como os astrocitomas e os ependimomas, ou em células de origem não-neural, como os meningiomas e linfomas. Todos os neoplasmas geram efeito de massa, e podem causar efeitos secundários, como hemorragias, edema, perturbações no fluxo de líquido, alterações na linha média encefálica e herniações; e a maioria deles comprime ou infiltra o tecido adjacente, destruindo-o (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012).

De acordo com Pellegrino (2014), o edema mais comumente associado a neoplasmas do SNC é o vasogênico, que se forma a partir das alterações físicas e funcionais no endotélio dos vasos sanguíneos, e se difunde facilmente principalmente pela substância branca. As hemorragias — tanto intraparenquimatosas quanto intraneoplásicas — se associam mais frequentemente aos neoplasmas de rápido crescimento, os que se localizam próximos a vasos e os intensamente vascularizados. A consequente alteração na pressão de perfusão cerebral, e a isquemia e hipóxia resultantes, contribuem na formação de edema citotóxico.

Finalmente, neoplasmas localizados próximos ao forame interventricular e o aqueduto mesencefálico podem obstruir o fluxo liquórico, causando hidrocefalia obstrutiva, que por sua vez pode originar edema intersticial.

No cão e no gato, imagens de RM permitem a detecção de massas facilmente, fornecendo diagnósticos diferenciais de possíveis tipos tumorais, que podem proporcionar diagnósticos razoavelmente precisos, se interpretados em conjunto com fatores como a raça e a idade do paciente, além da localização anatômica da massa (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012).

Para se classificar um neoplasma observado em imagens de RM, são utilizados alguns critérios, como sua localização anatômica e distribuição (Quadros 3, 4, 5 e 6), além das características do sinal de RM e do realce após a injeção de Gd, definição dos bordos da lesão, seu efeito de massa e a extensão do edema perilesional (WISNER; DICKINSON; HIGGINS, 2011).

Quadro 3 – Localização e topografia anatômica dos neoplasmas com origem nas meninges (meningiomas)

Localização	Topografia anatômica
Extra-axial ^{1,2}	Mais frequentes nos bulbos olfatórios e lobos frontais, mas podem ocorrer nas convexidades cerebral ^{1,2} e cerebelar, na região cerebelopontina, basilar, tentorial, da falx cerebris, foraminal ou intraventricular ¹ . Podem formar lesões em placa a partir das meninges e dura-máter basilares. É o tumor primário mais comum no canal espinhal de cães, principalmente entre C1-4 ²

1: WISNER, E.R; DICKINSON, P.J.; HIGGINS, R.J. Magnetic Resonance Imaging features of canine intracranial neoplasia. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 52, n.1, p: S52-S61, 2011.

2: VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. Vascular Disorders. In: VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. **Veterinary Neuropathology: essentials of theory and practice**. 1 ed, Ames: Wiley-Blackwell, 2012. p. 38-47.

Quadro 4 – Localização e topografia anatômica dos neoplasmas de origem neuroepitelial

Classificação	Localização	Topografia anatômica
Astrocitomas	Intra-axial, parênquima ^{1,2}	Principalmente nos lobos frontais, piriformes e temporais, predominantemente na substância branca ¹ ; raramente no tálamo, mesencéfalo, tronco encefálico e medula espinhal. Não costumam invadir os ventrículos ²
Oligodendrogliomas	Primários: intra-axial, parênquima ^{1,2} . Metástases: ventrículos ²	Primários: frequentemente nos lobos frontais, piriformes, temporais ¹ e parietais. Costumam afetar substância branca e cinzenta ao redor dos ventrículos laterais ² . Não costumam afetar regiões caudais ^{1,2} . Metástases: sistema ventricular ²
Ependimomas	Intra-axial, ventrículos ^{1,2}	Sistema ventricular do cérebro e medula espinhal ^{1,2}
Plexo coróide	Intra-axial, ventrículos ^{1,2}	Primários e metástases: ventrículos laterais, terceiro e quarto ventrículos ^{1,2}

1: WISNER, E.R; DICKINSON, P.J.; HIGGINS, R.J. Magnetic Resonance Imaging features of canine intracranial neoplasia. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 52, n.1, p: S52-S61, 2011.

2: VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. Vascular Disorders. In: VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. **Veterinary Neuropathology: essentials of theory and practice**. 1 ed, Ames: Wiley-Blackwell, 2012. p. 38-47.

Quadro 5 – Localização e topografia anatômica dos neoplasmas de origem linfóide e hematopoiética

Classificação	Localização	Topografia anatômica
Linfomas de células B e T	Primário: intra-axial, parênquima. Metastase: extra-axial, dura e leptomeninges ^{1,2}	Primários: tálamo, hipotálamo, sela túrcica. Metástases: meninges, plexo coróide, nervos cranianos e glândula pituitária ^{1,2}
Sarcoma histiocítico	Extra-axial, encéfalo e medula espinhal ²	Com origem subdural ou nas leptomeninges, com infiltração focal profunda no parênquima subjacente ²

1: WISNER, E.R; DICKINSON, P.J.; HIGGINS, R.J. Magnetic Resonance Imaging features of canine intracranial neoplasia. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 52, n.1, p: S52-S61, 2011.

2: VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. Vascular Disorders. In: VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. **Veterinary Neuropathology: essentials of theory and practice**. 1 ed, Ames: Wiley-Blackwell, 2012. p. 38-47.

Quadro 6 – Localização e topografia anatômica dos neoplasmas metastáticos no SNC com origem em neoplasmas extracranianos

Classificação	Localização	Topografia anatômica
Carcinoma mamário, hemangiossarcoma hepático, esplênico e cardíaco, linfossarcoma	Intra-axial, parênquima ¹	Preferencialmente na interface entre substância branca e cinzenta ¹

1: ZACHARY, J.F. Nervous System. In: MCGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. St. Louis: Mosby (Elsevier), 2007. p: 559-611.

2.2.6 Doenças tóxicas, nutricionais e neurometabólicas

As doenças tóxicas, nutricionais e neurometabólicas adquiridas representam uma ampla gama de alterações que acometem o SNC por meio de diferentes mecanismos de encefalopatias crônicas (SILVA; ROCHA, 2012). O cérebro necessita de um ambiente interno constante para que possa executar suas funções adequadamente; alterações no metabolismo, eletrólitos, osmolalidade, pH e produção de toxinas endógenas podem afetar seu funcionamento normal.

Drogas que alteram a excitabilidade do SNC também podem causar sintomas neurológicos — como convulsões — em doses excessivas ou até mesmo em doses terapêuticas em animais particularmente sensíveis. Substâncias como o veneno de abelhas, solventes — como o benzeno — micotoxinas, pesticidas, plantas tóxicas — como o tabaco, ou a trombeta-de-anjo — metronidazol, quetamina, antidepressivos tricíclicos; além de condições metabólicas como hipoglicemia, hiponatremia e hipocalcemia, podem causar sintomas neurológicos (O'BRIEN, 1998). Entretanto, frequentemente não é possível reconhecer um agente tóxico durante a anamnese, o que torna essencial o conhecimento das lesões que as enfermidades tóxico-metabólicas podem causar no SNC.

Segundo Vandeveld; Higgins; Oevermann (2012), deficiências nutricionais e toxinas podem destruir o tecido nervoso em determinadas regiões anatômicas de forma bilateral, geralmente simétrica. Encefalopatias causadas por insuficiência renal, devido ao acúmulo de metabólitos neurotóxicos, ou hepática, pela presença de um shunt porto-sistêmico ou uma doença infecciosa, metabólica, degenerativa ou uma intoxicação, originam lesões difusas. A lesão tecidual, normalmente acentuada,

constitui-se predominantemente de malácia, além de cavitações, hemorragia e espongirose, e pode atingir o córtex cerebral, a substância branca e a medula espinal.

Conhecer a região anatômica acometida por cada deficiência nutricional, droga ou metabólito, auxilia o diagnóstico e, eventualmente, pode orientar a conduta terapêutica: lesões em regiões como a substância cinzenta periventricular, colículos caudais, núcleo vestibular medial e corpos geniculados laterais, por exemplo, são consistentemente encontradas em cães (Figura 12) e gatos com deficiência de tiamina (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012; PALUS et al., 2010; GAROSI et al., 2003).

Figura 12 – Imagens de RM obtidas na sequência T2-FLAIR de um cão com deficiência de tiamina, evidenciando lesões bilaterais e simétricas nas regiões dos colículos caudais (CC) e núcleo vestibular (VN).

Fonte: GAROSI, L.S.; DENNIS, R.; PLATT, S.R.; CORLETT, F.; DE LAHUNTA, A.; JAKOBS, C. Thiamine Deficiency in a Dog: Clinical, Clinicopathologic, and Magnetic Resonance Imaging Findings. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 17, p: 719-723, 2003.

Uma enfermidade de etiologia ainda desconhecida, mas que se sugere que seja causada por uma intoxicação (FATZER et al., 2000), é a necrose em hipocampo e lobos piriformes em felinos (Figura 13). Os animais acometidos apresentam lesões bilaterais e simétricas nessas regiões do encéfalo, que nas imagens de RM se mostram hiperintensas em T2, de isointensas a hipointensas em T1, com realce leve a acentuado em T1 pós-contraste (SCHMIED et al., 2008).

Figura 13 – Na imagem de RM ponderada em T2 (A), o hipocampo se encontra aumentado em suas dimensões, e há hipersinal nas regiões do hipocampo e dos lobos piriformes. Na imagem macroscópica (B), foi possível confirmar o aumento do hipocampo, que apresentou redução da densidade tecidual, palidez, edema e hipertrofia endotelial na avaliação histopatológica (C).

Fonte: LANG, J.; GORGAS, D.; HENKE, D.; OEVERMANN, A.; VANDEVELDE, M.; MATTER, A.; WOERMANN, U.; ROLLI, M. **Atlas of Domestic Animal Neurological Pathology and MRI**. Disponível em: <<https://vetsuisse.com/vet-impl/lernmodule/neuropatho.html>>. Acesso em: 18 de mar. 2017. A utilização dessas imagens foi gentilmente autorizada pelas Professoras Daniela Gorgas e Anna Overmann.

2.2.7 Doenças degenerativas

Centenas de doenças degenerativas já foram reconhecidas em animais domésticos, e apesar de não haver uma terminologia padronizada para essas doenças, pode-se dividi-las de acordo com sua principal célula-alvo, e padrão de lesão: degenerações neuronais, degenerações axonais, disfunções mielínicas, doenças de depósito, encefalopatias espongiformes, degenerações esponjosas e encefalomalácias simétricas seletivas (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012).

De acordo com de Lahunta; Glass (2009), degenerações podem ser causadas por suprimento sanguíneo inadequado, metabolismo celular anormal devido a defeitos celulares hereditários, contato com toxinas exógenas, e anormalidade em outros sistemas, como renal, hepático e cardiorrespiratório.

As lesões observadas nas doenças degenerativas costumam ser bilaterais simétricas e podem ser sutis, por vezes indetectáveis em imagens de RM e macroscopicamente. Os principais padrões de lesão encontrados são: perda de neurônios, axônios e mielina, palidez da substância branca, espongiose, depósitos intracelulares e malácia. Raramente são vistos acúmulos de macrófagos; por outro

lado, a astrogliose costuma ser observada com frequência (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012).

Por definição, abiotrofia é a deficiência de uma substância biológica essencial para a manutenção de uma determinada célula (DE LAHUNTA; GLASS, 2009). As abiotrofias cerebelares constituem uma série de síndromes pós-natais observadas em diversas espécies animais, em que ocorre a degeneração precoce das células de Purkinje e perda de células granulosas (SANDY et al., 2002) do cerebelo já desenvolvido. Em cães e gatos, a abiotrofia cerebelar pode ser hereditária, ou secundária a infecções virais e intoxicações. Macroscopicamente e nas imagens de RM, a abiotrofia cerebelar se mostra como uma redução das dimensões do cerebelo, além do adelgaçamento de suas folhas (Figura 14) (VAN DER MERWE; LANE, 2001).

Figura 14 – Tanto macroscopicamente (A) quanto nas imagens de RM (B), um animal com abiotrofia cerebelar apresenta redução da espessura do córtex cerebelar e diminuição das dimensões do cerebelo como um todo.

Fonte: LANG, J.; GORGAS, D.; HENKE, D.; OEVERMANN, A.; VANDEVELDE, M.; MATTER, A.; WOERMANN, U.; ROLLI, M. **Atlas of Domestic Animal Neurological Pathology and MRI**. Disponível em: <<https://vetsuisse.com/vet-impl/learnmodule/neuropatho.html>>. Acesso em: 18 de mar. 2017. A utilização dessas imagens foi gentilmente autorizada pelas Professoras Daniela Gorgas e Anna Oevermann.

Outra doença degenerativa hereditária que pode ser detectada pelas imagens obtidas por RM é a leucoencefalomiopatia do Rottweiler. No caso relatado por Hirschvogel et al. (2013), foi observada hiperintensidade bilateral simétrica na região dos funículos laterais da medula espinhal nas imagens ponderadas em T2 (Figura 15), onde foram encontradas, macroscopicamente, lesões bem demarcadas esbranquiçadas; e microscopicamente, desmielinização, astrogliose e astrocitose com gemistócitos.

Figura 15 – Nas imagens transversais ponderadas em T2 na região da medula espinhal cervical, é notável a presença de hiperintensidade bem demarcada, ovóide, com aspecto bilateral e simétrico na região dos funículos laterais (setas).

Fonte: HIRSCHVOGEL, K.; MATIASEK, K.; FLATZ, K.; DRÖGEMÜLLER, M.; DRÖGEMÜLLER, C.; REINER, B.; FISCHER, A. Magnetic resonance imaging and genetic investigation of a case of rottweiler leukoencephalomyelopathy. **BMC Veterinary Research**, v. 9:57, 2013.

3 OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivo avaliar e correlacionar os achados de imagens obtidas pela técnica de RM antemortem com os aspectos histopatológicos do SNC de cães e gatos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo animais que foram a óbito com doença neurológica, e que foram submetidos a exame imaginológico por RM antemortem.

4.1 Animais

A documentação de cães e gatos, de ambos os sexos e sem limite de idade, oriundos de atendimento clínico realizado pelos médicos veterinários João Pedro de Andrade Neto (animais 1, 5 e 9), Silvia Corrêa (animais 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17), Ricardo Guglielmi (animal 2) e Vera Fortunato (animal 15) foi utilizada para o presente estudo.

Os pré-requisitos para inclusão dos animais foram: a apresentação de sinais neurológicos, o acesso às imagens obtidas pela técnica de RM antemortem e a disponibilidade do tecido do SNC para análise histológica. Todos os animais foram a óbito, naturalmente ou por eutanásia, sob os cuidados do médico veterinário responsável pelo caso, antes de serem incluídos no presente estudo.

4.2 Ressonância magnética

As imagens de RM foram realizadas em duas instituições privadas: Hospital Veterinário Cães e Gatos 24h (Osasco-SP) e Provet Medicina Veterinária Diagnóstica (São Paulo-SP). Ambas as instituições utilizam o equipamento Vet-MR GRANDE (Esaote), com campo magnético de 0,25 Tesla (T). As imagens seccionais ponderadas em T2 foram obtidas em pelo menos um corte, entre sagital, transversal e dorsal, de todos os animais. As imagens ponderadas em T1 antes e após a injeção de contraste foram obtidas em pelo menos um corte de todos os animais, com exceção do animal 13. As imagens ponderadas na sequência T2-FLAIR foram obtidas no corte transversal em todos os animais, exceto os animais 1 e 8.

4.3 Análise histológica

Os encéfalos dos animais 1, 2, 5 e 9 foram recebidos para nossa avaliação já removidos do crânio e fixados em solução de formol a 10% de concentração. No Setor de Patologia do Departamento de Patologia Experimental e Comparada (VPT) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), realizou-se a secção dos encéfalos em cortes transversais, e porções representativas do cérebro, cerebelo e tronco encefálico foram embebidas em parafina. Os blocos parafinados foram, por sua vez, cortados e corados com hematoxilina e eosina (HE) de acordo com a rotina do Setor de Patologia para posterior avaliação microscópica.

No caso dos animais 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 e 17 as amostras enviadas já haviam sido processadas anteriormente à sua inclusão neste estudo, e as lâminas confeccionadas foram avaliadas microscopicamente. O laudo do estudo imunoistoquímico do animal 12 foi encaminhado pela médica veterinária responsável pelo caso após ter sido realizado em laboratório particular (Anexo B).

5 RESULTADOS

Foram estudados 17 animais que apresentaram alterações vasculares, inflamatórias, traumáticas, congênitas, neoplásicas e degenerativas no SNC. Dados relativos à espécie, sexo, raça e idade, achados imaginológicos, histopatológicos e imunoistoquímicos (animal 12; ANEXO B) foram organizados em quadros de acordo com a natureza das enfermidades, conforme classificadas na Revisão de Literatura. Após cada quadro, serão apresentadas as imagens de RM e histologia de cada animal. No Anexo A, estão as descrições histopatológicas completas de cada caso.

5.1 Doenças vasculares

Os animais 1 (Figura 16), 2 (Figura 17) e 3 (Figura 18) foram acometidos por doenças vasculares no SNC. Seus achados imaginológicos e histopatológicos estão descritos no Quadro 7.

Figura 16 – Nas imagens de RM do animal que sofreu infarto isquêmico e apresentava infecção por protozoários, é possível observar o realce ao contraste (A) e o sinal hiperintenso em T2 (B) da lesão na musculatura temporal, onde foram observadas microscopicamente estruturas protozoárias (C), e do cerebelo, onde foi diagnosticado infarto isquêmico (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 17 – As áreas hiperintensas nas imagens de um animal que sofreu um infarto isquêmico, nas sequências T2 (A) e T2-FLAIR (B), foram confirmadas na histologia na forma de vacuolização da substância branca (C) e necrose próxima ao hipocampo (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 18 – As imagens de um animal que sofreu um infarto isquêmico evidenciam tanto na sequência T2 (A) quanto em T2-FLAIR (B) as áreas de necrose observadas microscopicamente, com edema e células Gitter (C), concentradas especialmente na interface entre substância cinzenta e substância branca (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Quadro 7 - Achados imaginológicos e histopatológicos dos animais acometidos por doenças vasculares, além de seus respectivos diagnósticos

	Imagens RM		Histopatologia		Diagnóstico
	Animal 1	Cão, fêmea, 14 anos	Hipersinal em T2 na região rostro-dorsal esquerda do cerebelo, com espessamento das meninges suprajacentes. Presença de leve realce com gadolínio. Na musculatura cervical e temporal, áreas hiperintensas em T2, que realçam com gadolínio	Área de necrose liquefativa com células Gitter envolvendo substância branca e folhas cerebelares. No músculo estriado esquelético, há infiltrado inflamatório, áreas de degeneração, necrose, regeneração e fibrose, além de taquizoitos	
	Animal 2	Cão, fêmea, Yorkshire, 4 anos	Hipersinal em T2 e T2-FLAIR se estendendo do lobo frontal direito ao piriforme pela cápsula interna até a base do ventrículo lateral. Sinal isointenso em T1 sem realce ao contraste, com discreto efeito de massa. Sem alterações do sinal em T2*. Presença de edema. O ventrículo lateral contralateral se encontra dilatado	No telencéfalo, há área de necrose com células Gitter, envolvendo substância branca e cinzenta. Presença de neovascularização periférica e edema	Infarto isquêmico
	Animal 3	Felino, macho, Maine Coon, 4 anos	Hipersinal em T2 e T2-FLAIR e hipossinal em T1 principalmente na substância cinzenta, atingindo a substância branca subjacente do hemisfério cerebral esquerdo, se estendendo desde o lobo frontal até o occipital. Na região dorsal esquerda do cerebelo, há discreto hipersinal em T2 e T2-FLAIR, discreto hipossinal em T1, e realce mínimo nas imagens contrastadas	No telencéfalo, há áreas multifocais a coalescentes no córtex cerebral, principalmente na interface com a substância branca, de perda neuronal e necrose de liquefação, acompanhadas de células Gitter, edema, restos celulares e vasos neoformados. No cerebelo, há vacuolização do neurópilo associado a necrose de células de Purkinje	Infarto isquêmico

Fonte: GRANATO, 2017

5.2 Doenças inflamatórias

Os animais 4 (Figura 19), 5 (Figura 20), 6 (Figura 21) e 7 (Figura 22) foram acometidos por doenças inflamatórias no SNC. Seus achados imaginológicos e histopatológicos estão descritos no Quadro 8.

Figura 19 – Havia sinais de hipertensão intracraniana nas imagens de RM do animal com PIF, como dilatação do sistema ventricular, herniação do cerebelo (A) e desaparecimento dos sulcos do córtex cerebral; além do hypersinal em T2-FLAIR no epêndima dos ventrículos laterais (B). As leptomeninges do cerebelo apresentaram espessamento (C), principalmente ao redor de seus vasos (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 20 – Nas imagens de RM do animal 5, que apresentou PIF, havia hipersinal em T2-FLAIR na região periventricular (A) e na medula oblonga caudal (B). Microscopicamente, havia espongiose (C) e infiltrado inflamatório nas leptomeninges do tronco encefálico, especialmente ao redor do quarto ventrículo (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 21 – O hipersinal observado nas imagens ponderadas em T2 (A) e T2-FLAIR (B) do animal acometido por MEG está relacionado com a presença de grandes manguitos perivascularres (C) e vacuolização vistos ao longo de todo o tronco encefálico (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 22 – Nas imagens de RM do animal acometido por LEN havia áreas de cavitação com conteúdo isointenso ao líquido em T2 (A) e T2-FLAIR (B), que foram confirmadas histologicamente como áreas de necrose liquefativa na substância branca cortical (C). Na substância cinzenta, havia necrose neuronal (B)

Fonte: GRANATO, 2017

Quadro 8 - Achados imagiológicos e histopatológicos dos animais acometidos por doenças inflamatórias, além de seus respectivos diagnósticos

	Imagens RM	Histopatologia	Diagnóstico	
Animal 4	Felino, fêmea, Persa, 8 meses	Há importante dilatação do sistema ventricular, hipersinal em T2 e T2-FLAIR na região periventricular, e herniação do cerebelo. Não é possível observar a maioria dos sulcos telencefálicos, sugerindo aumento da pressão intracraniana. Há realce com contraste do epêndima do quarto ventrículo, aqueduto mesencefálico, partes dos ventrículos laterais e das meninges da medula oblonga	Presença de infiltrado inflamatório e vasculite nas leptomeninges do cerebelo. O infiltrado perivascular se estende para a camada molecular do cerebelo. Na substância branca do tronco encefálico, há áreas multifocais de infiltrado inflamatório, vasculite e astrogliose. Outros locais também acometidos, porém menos severamente afetados, incluem a substância branca periventricular dos ventrículos laterais e quarto ventrículo, além do plexo coroide	Peritonite infecciosa felina
Animal 5	Felino, macho, SRD	Lesões hiperintensas em T2 e T2-FLAIR e hipointensas em T1 na medula oblonga caudal subjacente ao quarto ventrículo. Há aumento do sinal em T2-FLAIR na região periventricular da porção caudal dos ventrículos laterais e do aqueduto mesencefálico, que se encontra levemente dilatado. Há discreto realce com Gd no epêndima do quarto ventrículo e do aqueduto mesencefálico, e realce irregular das meninges. Não há efeito de massa	No tronco encefálico, principalmente ao redor do quarto ventrículo e nas leptomeninges há vasculite desde a região de medula oblonga até o início da medula espinhal. Os espaços perivculares dessa região e do plexo coroide estão expandidos por células inflamatórias. Na substância branca do tronco encefálico há áreas multifocais de espongirose. O mesmo tipo de infiltrado inflamatório também está presente ao redor de vasos do plexo coroide no quarto ventrículo	Peritonite infecciosa felina
Animal 6	Cão, fêmea, Shih-tzu, 4 anos	Lesão de formato irregular bem delimitada com hipersinal em T2 e T2-FLAIR na região de mesencéfalo, se estendendo até a medula oblonga caudal, causando aumento das dimensões da ponte e dilatação do sistema ventricular. Há discreto realce com Gd na ponte e na medula oblonga rostral, além de edema	Nas regiões de colículos rostrais e caudais, ponte e medula oblonga, os espaços de Virchow-Robin, principalmente da substância branca, estão multifocalmente expandidos por uma grande quantidade de macrófagos e um menor número de linfócitos e raros plasmócitos. Os macrófagos formam focos semelhantes a granulomas. Os vasos que contêm esses infiltrados perivculares possuem endotélio reativo	Meningoencefalite granulomatosa

Fonte: GRANATO, 2017

Continua

Continuação

Animal 7

Cão, macho Yorkshire, 4 anos	Presença de cavitações com sinal isointenso ao líquido em T2, T2-FLAIR e T1 na substância branca subcortical do lobo occipital se estendendo até o lobo occipital. Na interface da substância branca com a cinzenta da mesma região há sinal hipertenso em T2 e T2-FLAIR. Há dilatação do sistema ventricular hipersinal na substância branca periventricular em T2 e T2-FLAIR. Há realce da meninge dos lobos parietal e occipital nas imagens contrastadas	Na substância branca do telencéfalo, há necrose de liquefação e células Gitter. Há infiltrados inflamatórios na interface entre a substância branca e cinzenta, e em áreas remanescentes de substância branca. Na substância cinzenta (córtex) e hipocampo, há necrose neuronal, e nas meninges há manguitos perivasculares	Leucoencefalite necrosante
------------------------------------	--	---	-------------------------------

Fonte: GRANATO, 2017

5.3 Doenças traumáticas

O animal 8 (Figura 23) foi acometido por doença traumática no SNC. Seus achados imaginológicos e histopatológicos estão descritos no Quadro 9.

Figura 23 – Nas imagens de RM, foi observado discreto abaulamento do disco intervertebral C2-3 nas imagens sagitais ponderadas em T2 (A) e T1 (2), mas não foram observadas lesões medulares. Histologicamente, foi observada necrose liquefativa (C), especialmente na substância cinzenta dos cornos dorsais (D), confirmando a lesão compressiva na medula espinhal

Fonte: GRANATO, 2017

Quadro 9 - Achados imaginológicos e histopatológicos do animal acometido por doença traumática, além de seu diagnóstico

Animal 8	Imagens RM	Histopatologia	Diagnóstico
Cão, macho, Spitz, 2 anos	<p>Nas imagens sagitais, em todas as seqüências, observa-se discreto abaulamento do disco intervertebral C2-3. Núcleo pulposo de todos os segmentos visíveis tem sinal hiperintenso em T2</p>	<p>Necrose liquefativa na substância cinzenta dos cornos dorsais da medula espinhal, rodeada por degeneração e necrose neuronais, e astrogliose. Dilatação difusa das bainhas de mielina e tumefação axonal na substância branca, principalmente dos funículos dorsais e dorsolaterais</p>	<p>Lesão compressiva na medula espinhal</p>

Fonte: GRANATO, 2017

5.4 Neoplasmas

Os animais 9 (Figura 24), 10 (Figura 25), 11 (Figura 26), 12 (Figura 27), 13 (Figura 28), 14 (Figura 29) e 15 (Figura 30) apresentaram neoplasmas no SNC. Seus achados imagiológicos e histopatológicos estão descritos no Quadro 10.

Figura 24 - Nas imagens ponderadas em T2-FLAIR (A) foi observado um glioma misto telencefálico que comprimia os ventrículos laterais, e que apresentava discreto realce após a injeção de contraste (B). O neoplasma, densamente celular, comprimia o neurópilo adjacente (C), que apresentava espongiose e astrogliose com gemistócitos (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 25 - Nas imagens de RM, observou-se um meningioma meningotelial que captava contraste homogeneamente (A) e apresentava áreas hiperintensas em T2 (B). Histologicamente, foi observada uma massa densamente celular (C) com áreas extensas de hemorragia (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 26 - O papiloma de plexo coroide observado no ângulo cerebelopontino nas imagens de RM (A), com grande captação de contraste (B) pôde ser observado microscopicamente no interior e fora do quarto ventrículo (C), e apresentou crescimento papiliforme (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 27 - O animal acometido por um carcinoma nasal apresentou invasão intracraniana visível nas imagens ponderadas em T2 (A). O neoplasma invadiu o córtex frontal (B), e suas células se organizavam ao redor de lúmens de conteúdo fibrilar eosinofílico (C) e ao redor de vasos (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 28 - O animal acometido por um meningioma intraespinal apresentou aumento do sinal em T2 na medula adjacente à formação (A), que se mostrou comprimida histologicamente (B). As células neoplásicas se organizavam em ninhos (C) e a compressão da medula levou à formação de necrose liquefativa e neuronal (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 29 - Nas imagens de RM do animal que apresentou um tumor neuroectodérmico havia um hipersinal em T2 ao lobo frontal ao temporal (A), gerando aumento do volume do lobo piriforme (B). Microscopicamente, foram observadas rosetas (C) e áreas de hemorragia (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 30 - O animal diagnosticado com um oligodendroglioma apresentou nas imagens de RM uma massa intra-axial bem delimitada (A) que comprimia os ventrículos laterais. A formação era densamente celular (C) e apresentava áreas de necrose e hemorragia (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Quadro 10 - Achados imaginológicos e histopatológicos dos animais acometidos por neoplasmas, além de seus respectivos diagnósticos

Imagens RM		Histopatologia		Diagnóstico
Animal 9	Cão, macho, Boxer, 12 anos	Lesão arredondada no telencéfalo, se estendendo pelas substâncias branca e cinzenta, com contornos pouco definidos, efeito de massa, edema peritumoral e invasão do ventrículo lateral adjacente. Sinal hiperintenso em T2, discretamente hipointenso em T1, heterogêneo mas predominantemente hiperintenso em T2-FLAIR, e com discreto realce heterogêneo pós-contraste	Presença de uma massa infiltrativa, não encapsulada, pobremente demarcada e densamente celular composta por duas populações distintas de células neoplásicas, na substância branca, estendendo-se para a substância cinzenta. Há discreta hemorragia, focos de mineralização, proliferação de vasos sanguíneos e áreas de necrose. Perifericamente à neoplasia, há espongiose e astrogliose difusa	Glioma misto
Animal 10	Cão, fêmea, SRD, 8 anos	Formação arredondada extra-axial se estendendo a partir do lobo olfatório, comprimindo o lobo frontal, deslocando a linha média para a direita, com dilatação de todo o sistema ventricular. Sinal predominantemente isointenso com algumas áreas centrais hiperintensos em T2; ligeiramente hiperintenso com áreas centrais moderadamente hiperintensos em T2-FLAIR; e discretamente hiperintenso em T1. Há intenso realce homogêneo pós-contraste, evidenciando seus bordos bem delimitados e regulares, permitindo a visualização de um discreto sinal dural	No espaço subdural, há uma massa bem delimitada, expansiva, não encapsulada, e delimitada e densamente celular. Essa massa é formada por células que se organizam em pacotes, que geralmente se organizam concentricamente ao redor de vasos, e que por vezes chegam se coalescem e formam um tapete celular embebido em um delicado estroma fibrovascular. Há também áreas extensas de hemorragia, ocasionalmente associadas a fendas de colesterol	Meningioma meningotelial
Fonte: GRANATO, 2017				

Continua

Continuação

Animal 11 Cão, fêmea, SRD, 4 anos	Formação arredondada no ângulo cerebelopontino, com contornos irregulares e bem definidos, invadindo o quarto ventrículo. Há compressão do cerebelo e da medula oblonga caudal, que apresenta discreta hiperintensidade do sinal em T2. Há dilatação do terceiro ventrículo e dos ventrículos laterais, sinal heterogêneo (iso a hipointenso) em T1, predominantemente hiperintenso em T2 e T2-FLAIR, com discreto edema peritumoral e intenso realce homogêneo pós-contraste	A partir do plexo coroide do quarto ventrículo há uma massa multinodular, com moderada celularidade, não encapsulada, expansiva e que estende desde as aberturas laterais do quarto ventrículo até o espaço subdural, comprimindo o tronco encefálico adjacente. O tumor é composto por estruturas papilares e possui áreas de mineralização. Nas áreas de compressão do tronco encefálico há discreta a moderada vacuolização da substância branca	Papiloma de plexo coroide
Animal 12 Cão, macho, Pastor Alemão, 13 anos	Formação com origem nos seios nasais, invadindo o lobo frontal e a porção rostral dos lobos temporal e piriforme, com contornos bem delimitados. Essa massa tem sinal isointenso em T2; discretamente hipointenso em T1; moderadamente hiperintenso em T2-FLAIR, com múltiplas áreas circunscritas de grande hiperintensidade em T2 e ausência de sinal em T2*. Presença de discreto realce desuniforme pós-contraste, e de edema até a porção caudal do lobo temporal	Invasão do córtex frontal por uma massa densamente celular, bem delimitada, expansiva e não encapsulada, composta por células neoplásicas e vasos neoformados. Presença de pseudo-rosetas, áreas multifocais de necrose associadas a infiltrado neutrofílico e áreas esparsas de hemorragia	Com base nos achados imagiológicos, histopatológicos e imunoistoquímicos: carcinoma nasal indiferenciado

Continua

Fonte: GRANATO, 2017

Continuação

Animal 13	Cão, macho, Samoteda, 6 anos	Presença de uma formação intra-dural extra-medular, ao nível de C2, com contornos bem delimitados, isointensa em T2 e T2-FLAIR, e presença de espessamento das meninges adjacentes à formação. Há compressão da medula adjacente, que possui hipersinal em T2, e discreta dilatação do canal central	Presença de massa densamente celular parcialmente encapsulada, bem delimitada e expansiva, com origem nas meninges da medula espinal, e uma área central de necrose associada a hemorragia e a um grande número de macrófagos. Na medula espinal subjacente, há compressão severa e necrose liquefativa envolvendo tanto substância branca como cinzenta, e espongiose difusa na substância branca	Meningioma transicional intraespinal
Animal 14	Cão, fêmea, Labrador 10 anos	Lesão unilateral pouco delimitada se estendendo desde o lobo frontal até o lobo temporal, gerando aumento de volume do lobo piriforme, com borramento da cápsula interna. Sinal moderadamente hiperintenso em T2 e isointenso em T1, com áreas de sinal acentuadamente hiperintenso em T2 e hipointenso em T1 no lobo piriforme. Sinal ligeiramente hiperintenso em T2-FLAIR, sem realce pós-contraste	Presença de uma massa infiltrativa e pouco delimitada na base do telencéfalo, ao nível da cápsula interna, que infiltrava pelas leptomeninges e no neurópilo adjacente. Massa formada por um tapete denso de células, com rosetas e pseudo-rosetas, e múltiplos focos de hemorragia. No neurópilo adjacente, há uma espongiose difusa acentuada com astrogiose difusa moderada e ocasionais neurônios necróticos	Sugestivo de tumor neuroectodérmico
Animal 15	Cão, fêmea, Labrador 10 anos	Presença de uma formação intra-axial com origem no lobo frontal esquerdo com bordos definidos, e compressão do ventrículo lateral esquerdo. A formação tem sinal predominantemente isointenso em T1, hiperintenso em T2 e T2-FLAIR. Na porção mais rostral da formação, há uma pequena área com hipersinal em T2 e hipossinal em T2-FLAIR e T1. Há realce periférico nas imagens contrastadas, e discreto edema peritumoral	No córtex telencefálico há uma massa bem delimitada, não encapsulada, expansiva, densamente celular que comprime os ventrículos laterais. Na periferia da neoplasia há focos de infiltração de células neoplásicas no neurópilo associados a áreas de intensa neovascularização. Há também, áreas localmente extensas de necrose e hemorragia. No neurópilo adjacente há uma espongiose difusa moderada. Ao redor dos ventrículos laterais há infiltração multifocal moderada de macrófagos e linfócitos no espaço de Virchow-Robin (mangitos perivasculares)	Oligodendroglioma

Fonte: GRANATO, 2017

5.5 Doenças degenerativas

Os animais 16 (Figura 31) e 17 (Figura 32) foram acometidos por doenças degenerativas no SNC. Seus achados imagiológicos e histopatológicos estão descritos no Quadro 11.

Figura 31 - Apesar de não ter apresentado alterações nas imagens de RM (A), o animal 16 foi diagnosticado com doença de Lafora, devido à presença de corpos de Lafora, visíveis tanto nas lâminas coradas em HE (B) quanto em ácido periódico-Schiff (C); e com infecção protozoária, pela presença de cistos contendo inúmeros bradizoítos (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Figura 32 - O animal que apresentou redução das dimensões cerebelares, com alargamento de seus sulcos – hiperintensos em T2 (A) e hipointensos em T1 (B) – foi diagnosticado com abiotrofia cerebelar. O achatamento das folhas cerebelares foi confirmado histologicamente (C) e foi vista perda de células de Purkinje, que quando presentes, estavam degeneradas (D)

Fonte: GRANATO, 2017

Quadro 11 - Achados imaginológicos e histopatológicos dos animais acometidos por doenças degenerativas, além de seus respectivos diagnósticos

Imagens RM		Histopatologia		Diagnóstico
Animal 16	Cão, fêmea, Basset Hound, 10 anos	Não foram observadas alterações	No córtex cerebral, hipocampo, em núcleos neuronais no tronco encefálico, e nas camadas molecular, granular e das células de Purkinje do cerebelo, o citoplasma de uma grande quantidade de neurônios, bem como em seus axônios, contém inclusões que se coraram fortemente pela coloração de ácido periódico-Schiff. Há discreta gliose, e nódulos gliais com área central de necrose, associados ou não a uma pequena quantidade de cistos protozoários. Próximos a estes cistos, há grupos menores de taquizoítos	Doença de Lafora concomitante a infecção protozoária
Animal 17	Cão, macho, Cocker, 1 ano	Há redução das dimensões cerebelares, com alargamento de seus sulcos e adelgaçamento de suas folhas. Observa-se dilatação do quarto ventrículo	Folhas cerebelares moderadamente achatadas com relativo alargamento dos sulcos. Camadas molecular e granular diminuídas com moderada hipocelularidade da camada granular. Perda multifocal acentuada de células de Purkinje, com formação de espaços vazios preenchidos por fibras astrocitárias	Abiotrofia cerebelar

Fonte: GRANATO, 2017

6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo correlacionar as imagens obtidas pela técnica de RM e os achados histopatológicos do sistema nervoso central de pequenos animais.

Neste estudo, três animais apresentaram alterações vasculares encefálicas, que microscopicamente foram confirmadas como infartos isquêmicos. A lesão observada no animal 1 estava localizada na região rostro-dorsal esquerda do cerebelo; a lesão do animal 2, no hemisfério cerebral direito, se estendendo do lobo frontal ao lobo piriforme; e a lesão do animal 3, na região cortical e subcortical do hemisfério cerebral esquerdo, com discreta alteração da região dorsal esquerda cerebelar. As lesões dos três animais eram bem delimitadas, com sinal hiperintenso em T2 e T2-FLAIR (exceto o animal 1, cujas imagens ponderadas em T2-FLAIR não nos foram disponibilizadas). Apenas o animal 2 apresentou discreto efeito de massa, corroborando os estudos de Hetch; Adams (2010) e Garosi et al. (2006). Os animais 1 e 3 apresentaram discreto realce nas imagens contrastadas com Gd, em concordância com os achados de Wessman; Chandler; Garosi (2009) e Hetch; Adams (2010). Os três animais apresentaram acometimento da substância cinzenta e branca. Na maioria dos casos, as lesões isquêmicas se restringem à substância cinzenta, mas podem se estender à substância branca em casos de lesão acentuada (HETCH; ADAMS, 2010). Devido a limitações técnicas, não foram obtidas imagens ponderadas em DWI, que é uma sequência que detecta a formação de edema citotóxico minutos após o episódio isquêmico (WESSMAN; CHANDLER; GAROSI, 2009), aumentando a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico de infartos isquêmicos agudos (GAROSI et al., 2006). O local do infarto pôde ser relacionado com o sistema arterial acometido: no animal 1, foi afetada a área irrigada pela artéria cerebelar rostral esquerda; no animal 2, a área irrigada pela artéria cerebral média direita. Já o caso do animal 3 foi interpretado considerando as particularidades anatômicas da vascularização da espécie felina, além de seu histórico clínico. Devido à presença de lesão nos hemisférios cerebral e cerebelar, e ao fato de que seus sinais clínicos se deram após procedimento anestésico para tratamento periodontal, é possível que tenha havido compressão da artéria maxilar esquerda do animal durante o procedimento odontológico, corroborando os achados de Stiles et al. (2012). Além da

alteração cerebelar, o animal 1 apresentou lesões hiperintensas em T2 e realce nas imagens contrastadas na musculatura cervical e temporal, onde foram observados infiltrado inflamatório e necrose, além de estruturas protozoárias (taquizoítos). Essa infecção poderia causar lesões hiperintensas em T2, com discreto realce após a injeção de contraste no hemisfério cerebelar (HETCH; ADAMS, 2010), mas devido à presença de lesões cerebelares características de infarto isquêmico e ausência de estruturas protozoárias no SNC, é mais provável que essas duas enfermidades sejam apenas concomitantes sem uma relação de causalidade.

Os animais 4, 5, 6 e 7 apresentaram doenças inflamatórias de múltiplas etiologias. Os animais 4 e 5, ambos felinos, apresentaram características histopatológicas típicas de lesões no SNC causadas pelo vírus da peritonite infecciosa felina (PIF). Os animais 6 e 7, ambos cães, apresentaram doenças inflamatórias de etiologia desconhecida. O animal 6 foi diagnosticado histologicamente com MEG, e o animal 7, com LEN.

Os animais 4 e 5 apresentaram hipersinal em T2-FLAIR e realce ao contraste na região periventricular e nas meninges, especialmente na região do quarto ventrículo e do aqueduto mesencefálico. Esses achados foram observados histologicamente na forma de processo inflamatório, e são típicos da PIF (FOLEY et al., 1998; ZACHARY, 2007; GUNN-MOORE; REED, 2009; VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2012). O animal 5 apresentou dilatação do aqueduto mesencefálico e sinal hiperintenso em T2 e T2-FLAIR na medula oblonga, onde foi observada espongiose na histologia; o animal 4 apresentou dilatação de todo o sistema ventricular, provavelmente causado pelo processo inflamatório observado microscopicamente na substância branca do tronco encefálico. A inflamação da região do tronco encefálico leva à obstrução do fluxo liquórico na cisterna cerebelomedular e no aqueduto mesencefálico, causando aumento da pressão intracraniana (DE LAHUNTA; GLASS, 2009). No caso do animal 4, foi possível observar sinais de hipertensão intracraniana nas imagens de RM, como a ausência de sulcos corticais no prosencéfalo e a herniação do cerebelo.

A presença de lesões de MEG na substância branca do tronco encefálico, como no caso do animal 6, é comum, de acordo com Granger; Smith; Jeffery (2009) e O'Neill; Merrett; Jones (2005). Segundo Cherubini et al. (2006), as sequências T2 e T2-FLAIR são as mais sensíveis às lesões de MEG, que se mostram hiperintensas nessas duas sequências, e iso a hipointensas em T1 (WISNER; ZWINGENBERGER,

2015), da mesma forma que o animal 6 apresentou. O realce nas imagens contrastadas é variável (CHERUBINI et al., 2006), e no caso aqui relatado, ele foi discreto. Esse achado deve estar relacionado com a área de vasos cujo endotélio estava reativo na microscopia. A dilatação do sistema ventricular observada no animal 6 estava ligada ao efeito de massa da lesão, provavelmente devido à presença de granulomas observados na histologia. Esse efeito de massa pode gerar dúvidas na interpretação das imagens de RM quanto à natureza da lesão: inflamatória ou neoplásica (O'NEILL; MERRETT; JONES, 2005).

O animal 7, por sua vez, apresentou lesões cavitárias com conteúdo hiperintenso em T2 e hipointenso em T1 e T2-FLAIR na substância branca subcortical do prosencéfalo. Tanto as características do sinal nas imagens de RM quanto sua localização são típicas das lesões de LEN (TALARICO; SCHATZBERG, 2010), que foram diagnosticadas como áreas de necrose liquefativa histologicamente. A presença de dilatação ventricular e sinal hiperintenso em T2-FLAIR na região periventricular indicam obstrução do sistema ventricular e a existência de edema intersticial, que sugere hipertensão ventricular (LOTTI et al., 1999). O obstrução dos ventrículos pode ser causada por doenças inflamatórias, além de alterações no desenvolvimento do animal (THOMAS, 2010). O discreto realce das meninges nas imagens contrastadas foi justificado pela presença de inflamação nessa região na forma de manguitos perivasculares, e corrobora a afirmação de Talarico; Schatzberg (2010) de que pode ser observada discreta inflamação nas meninges em casos de LEN.

O animal 8 foi acometido por uma lesão traumática. Foi observado nas imagens de RM discreto abaulamento do disco intervertebral C2-3, cujo núcleo pulposos tinha sinal normal, demonstrando ausência de degeneração do mesmo. É possível que tenha havido uma alteração no ânulo fibroso desse disco intervertebral, causando sua leve protrusão. A mineralização do núcleo pulposos nem sempre é vista em animais com protrusões discais, já que mudanças degenerativas no ânulo fibroso podem ocorrer anteriormente ao núcleo pulposos (GOMES et al., 2016). As alterações observadas na medula foram diagnosticadas histologicamente como uma lesão compressiva. A ausência de alterações imaginológicas na medula pode estar relacionada com a baixa resolução das imagens; equipamentos de baixo campo magnético podem dificultar a obtenção de imagens da medula espinhal com valor diagnóstico, devido à sua baixa relação sinal:ruído (ROBERTSON; THRALL, 2011).

Em concordância com o estudo realizado por Motta et al. (2012), a partir das imagens de RM dos animais que apresentaram neoplasmas (animais 9 a 15), foi possível inferir propriedades que auxiliam a caracterização e a classificação do neoplasma presente, apesar da necessidade da avaliação histopatológica para o diagnóstico definitivo.

Os gliomas, que incluem os astrocitomas, oligodendrogliomas e os gliomas mistos, são o segundo neoplasma intracraniano mais comum em cães (SONG et al., 2013). O animal 9 foi acometido por um glioma misto, e o animal 15, apresentou um oligodendroglioma.

Apesar da escassa literatura caracterizando gliomas mistos em imagens de RM, já que esses representam apenas 5% dos gliomas em cães (VANDEVELDE; HIGGINS; OEVERMANN, 2015), Wisner; Dickinson; Higgins (2011), afirmam que esses tumores apresentam características imagiológicas semelhantes aos astrocitomas e oligodendrogliomas. O glioma misto apresentado pelo animal 9 se localizava no prosencéfalo, lateralmente ao ventrículo lateral, invadindo-o. O neoplasma tinha efeito de massa, realçou após a administração de Gd, se mostrou hipointenso em T1, hiperintenso em T2 e heterogeneamente hiperintenso em T2-FLAIR, como os oligodendrogliomas observados por Bentley (2015). Assim como os astrocitomas e oligodendrogliomas descritos por Wisner; Dickinson; Higgins (2011), o glioma misto do presente estudo apresentou discreto edema peritumoral e formato arredondado. Seus bordos pouco definidos nas imagens de RM foram confirmados histopatologicamente, e seu realce nas imagens ponderadas em T1 após a injeção de Gd deve estar relacionado com a proliferação de vasos sanguíneos observada microscopicamente. O edema peritumoral observado nas imagens foi confirmado na forma de espongiose; e as áreas de hiperintensidade do sinal em T2, mas hipointensas em T2-FLAIR e T1, são compatíveis com as áreas de necrose observadas na microscopia.

O animal 15, por sua vez, apresentou uma formação no prosencéfalo, onde os oligodendrogliomas costumam se localizar (BENTLEY, 2015). Suas margens bem delimitadas nas imagens de RM foram confirmadas histologicamente, e são comuns a esse tipo de neoplasma, assim como seu formato irregular (WISNER; DICKINSON; HIGGINS, 2011). Devido ao seu grande efeito de massa, presente em mais de 90% dos oligodendrogliomas (BENTLEY, 2015), e sua localização próxima aos ventrículos laterais — frequentemente acometida por esse neoplasma (VANDEVELDE;

HIGGINS; OEVERMANN, 2015) — foi observada, tanto nas imagens de RM quanto na histologia, compressão dos ventrículos laterais. O edema que se observa nos oligodendrogliomas costuma ser mínimo a moderado (WISNER; DICKINSON; HIGGINS, 2011), assim como o neoplasma do animal 15. Seu sinal hiperintenso nas imagens ponderadas em T2, comum aos oligodendrogliomas (HETCH; ADAMS, 2010), e a área hipointensa observada em T2-FLAIR e T1, permitem a distinção entre as áreas sólidas e necróticas e hemorrágicas do neoplasma, observadas em sua avaliação histológica. O realce periférico visto nas imagens ponderadas em T1 após a injeção de contraste está relacionado com a intensa neovascularização observada microscopicamente na periferia do oligodendroglioma do presente estudo. Essa característica do realce — periférico ou em anel — é considerada típica dos oligodendrogliomas estudados por Hetch; Adams (2010).

Os meningiomas são os neoplasmas mais comuns em cães e gatos na literatura, tanto em sua forma intracraniana (MOTTA; MANDARA; SKERRITT, 2012), quanto na forma intraespinal (PETERSEN et al., 2008). Neste estudo, dois animais apresentaram esse neoplasma: o animal 10 apresentou um meningioma meningotelial intracraniano, e o animal 13 apresentou um meningioma transicional intraespinal.

O animal 10 apresentou uma massa na região dos lobos olfatório e frontal, região mais comumente acometida por meningiomas intracranianos (WISNER; DICKINSON; HIGGINS, 2011; BENTLEY, 2015; MOTTA; MANDARA; SKERRITT, 2012). O grande efeito de massa observado é comum a esse neoplasma, conforme os achados de Bentley (2015) e os de Vandavelde; Higgins; Oevermann (2015). Seus bordos bem definidos, confirmados microscopicamente, também são característicos de meningiomas, segundo Sturges et al. (2008) e Wisner; Dickinson; Higgins (2011). A ausência de edema peritumoral observada no animal 10 contrasta com os achados da literatura (WISNER; DICKINSON; HIGGINS, 2011; STURGES et al., 2008; MOTTA; MANDARA; SKERRITT, 2012), e pode estar ligada a um lento crescimento do meningioma neste caso. O intenso e homogêneo realce observado nas imagens após a injeção de Gd é semelhante ao realce dos meningiomas vistos por Wisner; Dickinson; Higgins (2011), Bentley (2015), Vandavelde; Higgins; Oevermann (2015), Sturges et al. (2008). Além disso, foi possível visualizar no animal 10 um discreto sinal dural — um espessamento das meninges na região adjacente à lesão nas imagens ponderadas em T1 pós-contraste e T2-FLAIR — que apesar de não ser patognomônico dos meningiomas, é extremamente comum nesses neoplasmas

(SOTOUDEH; YAZDI, 2010). A intensidade predominante do sinal observada nas imagens deste estudo — hiperintenso em T1, e isointenso em T2 — condiz com o que foi observado por Wisner; Dickinson; Higgins (2011); entretanto, a presença de um centro de sinal misto em T1 e hiperintenso T2 é considerada uma raridade por Motta; Mandara; Skerritt (2012), e pode estar relacionada com as extensas áreas de hemorragia observadas na microscopia, que possivelmente tinham idades distintas devido às diferentes intensidades de sinal observadas.

O animal 13, por sua vez, teve sua avaliação limitada, pois suas imagens foram obtidas com enfoque no encéfalo, e não na medula espinhal. Dessa forma, foi possível avaliar a região da alteração apenas nas secções sagitais e dorsais, mas não nas secções transversais. Além disso, seu estudo foi realizado apenas nas sequências T2 (secções transversais, sagitais e dorsais) e T2-FLAIR (secções transversais), não permitindo a avaliação das imagens ponderadas em T1 antes e depois da injeção de contraste. Todavia, foi possível observar uma formação com base nas meninges, causando compressão e aumento do sinal em T2 na medula adjacente, que corresponde às áreas de necrose liquefativa e espongirose observadas microscopicamente. Sua localização (região cranial da cervical) é considerada a mais comum em casos de meningioma intraespinhal por Petersen et al. (2008) e por de Lahunta; Glass (2009). A única sequência disponível para sua avaliação, T2, demonstrou isointensidade de sinal característica de poucos meningiomas, segundo Petersen et al. (2008).

O animal 11 foi acometido por um neoplasma com grande efeito de massa, com origem no quarto ventrículo e compressão da medula subjacente, que foi diagnosticado histopatologicamente como um papiloma de plexo coroide. Sua localização corrobora a afirmação de Bentley (2015) de que a região mais acometida por esses tumores é o quarto ventrículo. Reforçando os achados de Wisner; Dickinson; Higgins (2011), Westworth et al. (2008) e Bentley (2015), sua presença levou a um quadro de ventriculomegalia, que pode se dever tanto à obstrução do sistema ventricular quanto à excessiva produção de líquido pelo neoplasma (WISNER; DICKINSON; HIGGINS, 2011). A intensidade do sinal nas imagens de RM do animal 11 também se assemelhou aos dados apresentados por Wisner; Dickinson; Higgins, (2011): em relação às imagens ponderadas em T1, o neoplasma aqui descrito era isointenso a hipointenso. Entretanto, Bentley (2015) afirma que, na maioria das vezes, neoplasmas do plexo coroide são hiperintensos em T1. Já em relação à presença de

sinal hiperintenso nas imagens ponderadas em T2, e acentuado realce homogêneo nas imagens contrastadas, não houve divergência entre os achados do presente trabalho e os estudos de Wisner; Dickinson; Higgins (2011), Westworth et al. (2008) e Bentley (2015). Esse intenso realce visualizado nas imagens contrastadas está relacionado com a ausência da barreira hematoencefálica no plexo coroide (YOUNG; KNOPP, 2006). O formato irregular do neoplasma do animal 11 foi descrito histopatologicamente como uma massa multinodular. O edema observado como uma área ligeiramente hiperintensa em T2 e T2-FLAIR na medula oblonga caudal foi confirmado como vacuolização da substância branca.

O neoplasma apresentado pelo animal 12 foi classificado por meio da análise histopatológica e pela técnica de imunoistoquímica como um carcinoma nasal indiferenciado. Esse neoplasma, devido à sua origem extra-axial com invasão intracraniana através da lâmina crivosa do etmoide, se assemelhou aos neoplasmas nasais estudados por Moore et al. (1991). Nas imagens do animal 12, as áreas de marcante hiperintensidade de sinal observada em T2 corroboram a afirmação de Avner et al. (2008) de que essa sequência permite melhor delimitação das áreas sólidas do neoplasma. Nas imagens ponderadas em T2*, as múltiplas áreas de ausência de sinal se relacionam com as áreas de hemorragia vistas microscopicamente. Essa alteração em T2* e o realce desuniforme nas imagens ponderadas em T1 contrastadas se assemelham às observações de Kraft et al. (1997). O edema que se estendeu desde o neoplasma até a região caudal do lobo temporal corrobora os achados de Avner et al. (2008).

O neoplasma que acometeu o animal 14 foi classificado histologicamente como um tumor primitivo neuroectodérmico. Essa classificação, de acordo com Katayama et al. (2001), descreve neoplasmas primitivos com origem no sistema nervoso extracerebelar e que são indistinguíveis morfologicamente dos meduloblastomas cerebelares. O tumor primitivo neuroectodérmico descrito por Pant et al. (2015) em um humano estava localizado no parênquima cerebral e tinha bordos pouco definidos, tal qual o neoplasma do animal 14. Exceto por sua localização no hemisfério cerebral, o tumor primitivo neuroectodérmico aqui descrito tinha características imaginológicas semelhantes às do meduloblastoma em cão descrito por McConnell; Platt; Smith (2004): predominância de isointensidade de sinal em T1 e moderada hiperintensidade de sinal em T2, com áreas focais hipointensas em T1 e acentuadamente hiperintensas em T2. Essas alterações focais de sinal são compatíveis com as áreas de hemorragia

observadas microscopicamente neste caso. Apesar da ausência de realce nas imagens contrastadas neste caso, que difere dos achados de Gains; Leclerc; Bédard (2011) em um cão com tumor primitivo neuroectodérmico, ela corrobora os achados de Nowak et al. (2015) em 39% dos 22 tumores primitivos neuroectodérmicos encontrados em seus pacientes humanos. O sinal hiperintenso em T2-FLAIR, sugestivo de edema, foi confirmado microscopicamente na forma de espongiose no neurópilo adjacente ao neoplasma.

Dois animais apresentaram doenças degenerativas neste estudo: o animal 16, que manifestou a doença de Lafora, e o animal 17, que foi acometido por abiotrofia cerebelar.

O animal 16 não apresentou alterações nas imagens de RM, em concordância com o caso de doença de Lafora relatado por Schoeman; Williams; Wilpe (2002). Já no caso do relato feito por Webb et al. (2009), o animal apresentou dilatação do sistema ventricular e atrofia cortical. Todavia, esses autores se questionam quanto à relação desses achados com a doença de Lafora, já que essas alterações são comumente encontradas em animais idosos. Além da doença de Lafora, o animal 16 apresentava infecção por protozoários. A ausência de alterações nas imagens de RM pode estar relacionada com a cronicidade da infecção protozoária e a descrição de suas lesões histopatológicas.

Nas imagens de RM do animal 17, foi possível observar claramente a diminuição do volume cerebelar, com alargamento de seus sulcos, fortalecendo os achados de Sandy et al. (2002) e van der Merwe; Lane (2001). Essas alterações foram confirmadas na análise histopatológica, por meio da qual foi feito o diagnóstico de abiotrofia cerebelar. Para a realização de uma análise objetiva da redução das dimensões cerebelares, foi aplicado o método morfométrico sugerido por Thames et al. (2010), que relaciona a área do tronco encefálico com a área do cerebelo — ambos em corte sagital — e utiliza 89% como valor de corte para identificar atrofia cerebelares em imagens de RM. No caso do animal 17, a relação entre a área do tronco encefálico e do cerebelo no corte sagital foi de 96,15%, confirmando a diminuição das dimensões cerebelares.

O baixo número de tutores dispostos a autorizar a realização de procedimentos como biópsias e necropsias impossibilitou a inclusão de mais animais no presente estudo, e tornou indispensável o estudo de animais com uma grande variedade de doenças. Além disso, o pequeno número de animais neste trabalho, e o estudo de

acometimentos de múltiplas naturezas, não permitiu um aprofundamento no estudo de uma única enfermidade, e prejudicou a capacidade de extrapolação dos resultados obtidos para o restante da população de cães e gatos. Por outro lado, foi possível demonstrar a aplicabilidade da RM no diagnóstico de diversos tipos de enfermidades no SNC.

Por se tratar de um estudo retrospectivo e dependente do envio de estudos imaginológicos realizados em instituições particulares, não foi possível controlar os parâmetros selecionados para a obtenção das imagens de RM.

A utilização de equipamentos de RM de baixo campo magnético pode ter prejudicado o valor diagnóstico das imagens, pois essas apresentaram baixa resolução. Estudos realizados com equipamentos geradores de alto campo magnético são necessários para uma avaliação mais precisa de alterações pelo método de RM.

O uso de amostras para análise histopatológica já processadas em instituições particulares impediu a avaliação macroscópica do SNC dos animais pelos pesquisadores envolvidos neste estudo, além da monitoração do processamento dessas amostras.

Em suma, o presente estudo demonstrou que a RM pode ser utilizada para o diagnóstico de doenças neurológicas em pequenos animais e justifica a realização de outros estudos com maiores casuísticas, focando em doenças específicas, e utilizando equipamentos de alto campo magnético e com mais recursos, tais como a sequência DWI.

7 CONCLUSÕES

1. O presente estudo demonstrou que a técnica de RM pode ser utilizada como ferramenta diagnóstica antemortem de lesões no SNC de pequenos animais em ampla diversidade de acometimentos.
2. O emprego de equipamentos de maior campo magnético e mais recursos pode aproximar ainda mais a correlação entre os achados imaginológicos e histopatológicos.
3. A RM tem o potencial de antecipar o diagnóstico de lesões no SNC, permitindo intervenções mais precoces, e melhorando, assim, o prognóstico desses animais.

REFERÊNCIAS

ATLAS, S.W.; DUBOIS, P.; SINGER, M.B.; LU, D. Diffusion Measurements in Intracranial Hematomas: Implications for MR Imaging of Acute Stroke. **American Journal of Neuroradiology**, v. 21, p: 1190-1194, 2000.

AVNER, A.; DOBSON, J.M.; SALES, J.I.; HERRTAGE, M.E. Retrospective review of 50 canine nasal tumours evaluated by low-field magnetic resonance imaging. **Journal of Small Animal Practice**, n. 49, p: 233-239, 2008,

BATHEN-NOETHEN, A.; STEIN, V.M.; PUFF, C.; BAUMGAERTNER, W.; TIPOLD, A. Magnetic resonance imaging findings in acute canine distemper virus infection. **Journal of Small Animal Practice**, v.49, p: 460-467, 2008.

BENTLEY, R.T. Magnetic resonance imaging diagnosis of brain tumors in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 205, p: 204-216, 2015.

BITAR, R., LEUNG, G.; PERNG, R.; TADROS, S.; MOODY, A.R.; SARRAZIN, J.; MCGREGOR, C.; CHRISTAKIS, M.; SYMONS, S.; NELSON, A.; ROBERTS, T.P. MR Pulse Sequences: What Every Radiologist Wants to Know but Is Afraid to Ask. **Radiographics**, v. 26, p:513-53, 2006.

CHERUBINI, G.B.; MANTIS, P.; MARTINEZ, T.A.; LAMB, C.R.; CAPPELLO, R. Utility of magnetic resonance imaging for distinguishing neoplastic from non-neoplastic brain lesions in dogs and cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 46, p: 384-387, 2005.

CHERUBINI, G.B.; PLATT, S.R.; ANDERSON, T.J.; RUSBRIDGE, C.; LORENZO, V.; MANTIS, P.; CAPPELLO, R. Characteristics of magnetic resonance images of granulomatous meningoencephalomyelitis in 11 dogs. **Veterinary Record**, v. 159, p: 110-115, 2006.

COOPER, J.J.; SCHATZBERG, S.J.; VERNAU, K.M.; SUMMERS, B.A.; PORTER, B.F.; SISO, S.; YOUNG, B.D.; LEVINE, J.M. Necrotizing Meningoencephalitis in Atypical Dog Breeds: A Case Series and Literature Review. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p: 198-203, 2014.

DE LAHUNTA, A.; GLASS, E. **Veterinary neuroanatomy and clinical neurology**. St. Louis: Saunders, 2009. 540 p.

DEWEY, C.W. Encephalopathies: disorders of the brain. In: DEWEY, C.W.; DA COSTA, R.C. **Practical Guide to Canine and Feline Neurology**. 3 ed. [S.I.]: Wiley, 2016. cap. 7, p: 141-236.

ELLIOTT, I.; SKERRITT, G. **Handbook of Small Animal MRI**. Chichester: Wiley, 2010. 156 p.

FLETCHER, D.J.; DEWEY, C.W. Head-Trauma Management. In: DEWEY, C.W.; DA COSTA, R.C. **Practical Guide to Canine and Feline Neurology**. 3 ed. [S.I.]: Wiley,

2016. cap. 8, p: 237-248.

FATZER, R.; GANDINI, G.; JAGGY, A.; DOHERR, M.; VANDEVELDE, M. Necrosis of Hippocampus and Piriform Lobe in 38 Domestic Cats with Seizures: A Retrospective Study on Clinical and Pathologic Findings. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, v.14, p:100-104, 2000.

FOLEY, J.E.; LAPOINTE, J.-M.; KOBLIK, P.; POLAND, A.; PEDERSEN, N.C. Diagnostic Features of Clinical Neurologic Feline Infectious Peritonitis. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, n. 12, p: 415-423, 1998.

FROSCH, M.P.; ANTHONY, D.C.; GIROLAMI, U. O Sistema Nervoso Central. In: KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; ASTER, J.C. **Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p: 1287-1352.

GAINS, M.J.; LECLERC, M.-K.; BÉDARD, C. A primitive neuroectodermal tumor with extension into the cranial vault in a dog. ***The Canadian Veterinary Journal***, v. 52, p: 1232-1236, 2011.

GAROSI, L.S.; DENNIS, R.; PLATT, S.R.; CORLETT, F.; DE LAHUNTA, A.; JAKOBS, C. Thiamine Deficiency in a Dog: Clinical, Clinicopathologic, and Magnetic Resonance Imaging Findings. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, v. 17, p: 719-723, 2003.

GAROSI, L.; MCCONNELL, J.F.; PLATT, S.R.; BARONE, G.; BARON, J.C.; DE LAHUNTA, A.; SCHATZBERG, S.J. Clinical and Topographic Magnetic Resonance Characteristics of Suspected Brain Infarction in 40 Dogs. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, v. 20, p: 311-321, 2006.

GAVIN, P.R. Comparative Imaging. In: GAVIN, P.R.; BAGLEY, R.S. **Practical Small Animal MRI**. Ames: Wiley-Blackwell, 2009. p: 1-3.

GILI, J. **Introducción Biofísica a la Resonancia Magnética em Neuroimagen**. Barcelona: [s.n.], 2009, 285 p.

GOMES, S.A.; VOLK, H.A.; PACKER, R.M.; KENNY, P.J.; BELTRAN, E.; DE DECKER, S. Clinical and Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Thoracolumbar Intervertebral Disk Extrusions and Protrusions in Large Breed Dogs. ***Veterinary Radiology and Ultrasound***, v. 57, p: 417-426, 2016.

GRANGER, N.; SMITH, P.M.; JEFFERY, N.D. Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *The Veterinary Journal*, v. 184, n. 3, p: 290-297, 2010.

GUNN-MOORE, D.; REED, N. CNS disease in the cat: current knowledge of infectious causes. ***Journal of Feline Medicine and Surgery***, n. 13, p: 824-836, 2011.

HECHT, S.; DA COSTA, R.C. Principles and Application of Magnetic Resonance Imaging — Brain and Spine. In: DEWEY, C.W.; DA COSTA, R.C. **Practical Guide to**

Canine and Feline Neurology. 3 ed. [S.l.]: Wiley, 2016. cap. 6, p. 87-139.

HECHT, S.; ADAMS, W.H. MRI of Brain Disease in Veterinary Patients Part 2: Acquired Brain Disorders. ***Veterinary Clinics Small Animal Practice***, v. 40, p: 39-63, 2010.

HIGGINS, R.J.; DICKINSON, P.J.; KUBE, S.A.; MOORE, P.F.; COUTO, S.S.; VERNAU, K.M.; STURGES, B.K.; LECOUTEUR, R.A. Necrotizing Meningoencephalitis in Five Chihuahua Dogs. ***Veterinary Pathology***, v. 45, p: 336-346, 2008.

HIRSCHVOGEL, K.; MATIASEK, K.; FLATZ, K.; DRÖGEMÜLLER, M.; DRÖGEMÜLLER, C.; REINER, B.; FISCHER, A. Magnetic resonance imaging and genetic investigation of a case of rottweiler leukoencephalomyelopathy. ***BMC Veterinary Research***, v. 9:57, 2013.

HODSHON, A.W.; HECHT, S.; THOMAS, W.B. Use of the T2*-Weighted Gradient Recalled Echo Sequence for Magnetic Resonance Imaging of the Canine and Feline Brain. ***Veterinary Radiology & Ultrasound***, v. 55, p: 599-606, 2014.

JEFFERY, N.D.; LEVINE, J.M.; OLBY, N.J.; STEIN, V.M. Intervertebral Disk Degeneration in Dogs: Consequences, Diagnosis, Treatment, and Future Directions. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, v. 27, p: 1318-1333, 2013.

KANG, M.-H.; LIM, C.Y.; PARK, C.; Yoo, J.-H.; KIM, D.-Y.; PARK, H.-M. 7.0-Tesla Tesla Magnetic Resonance Imaging of Granulomatous Meningoencephalitis in a Maltese Dog: A Comparison with 0.2 and 1.5-Tesla. ***Journal of Veterinary Medical Science***, v. 71, n. 11, p: 1545-1548, 2009.

KATAYAMA, K.; KUROKI, K.; UCHIDA, K.; NAKAYAMA, H.; SAKAI, M.; MOCHIZUKI, M.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N.; DOI, K. A Case of Canine Primitive Neuroectodermal Tumor. ***Journal of Veterinary Medical Science***, v. 63, n. 1, p: 103-105, 2001.

KRAFT, S.L.; GAVIN, P.R.; DEHAAN, C.; MOORE, M.; WENDLING, L.R.; LEATHERS, C.W. Retrospective Review of 50 Canine Intracranial Tumors Evaluated by Magnetic Resonance Imaging. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, v. 11, n. 4, p: 278-225, 1997.

KITAGAWA, M.; OKADA, M.; WATARI, T.; SATO, T.; KANAYAMA, K.; SAKAI, T. Ocular Granulomatous Meningoencephalomyelitis in a Dog: Magnetic Resonance Images and Clinical Findings. ***Journal of Veterinary Medical Science***, v. 71, p: 233-237, 2009.

LANG, J. Neuropathology in the clinics: magnetic resonance imaging (MRI). In: VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. ***Veterinary Neuropathology: essentials of theory and practice***. West Sussex: Wiley, 2012. p: 33-36.

LANG, J.; GORGAS, D.; HENKE, D.; OEVERMANN, A.; VANDEVELDE, M.; MATTER, A.; WOERMANN, U.; ROLLI, M. ***Atlas of Domestic Animal Neurological***

Pathology and MRI. Disponível em: <<https://vetsuisse.com/vet-iml/lernmodule/neuropatho.html>>. Acesso em: 18 de mar. 2017.

LAOTHAMATAS, J.; WACHARAPLUESADEE, S.; LUMLERTDACHA, B.; AMPAWONG, S.; TEPSUMETHANON, V.; SHUANGSHOTI, S.; PHUMESIN, P.; ASAVAPHATIBOON, S.; WORAPRUEKJARU, L.; AVIHINGSANON, Y.; ISRASENA, N.; LAFON, M.; WILDE, H.; HEMACHUDHA, T. Furious and paralytic rabies of canine origin: Neuroimaging with virological and cytokine studies. **Journal of Neurovirology**, v. 14, p: 119-129, 2008.

LEE, K.-I.; LIM, C.-Y.; KANG, B.-T.; PARK, H.-M. Clinical and MRI findings of lissencephaly in a mixed breed dog. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 73, p: 1385-1388, 2011.

LOBETTI, R.G.; PEARSON, J. Magnetic Resonance Imaging in the diagnosis of focal granulomatous meningoencephalitis in two dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 37, n. 6, p: 424-427, 1996.

LOTTI, D.; CAPUCCHIO, M.T.; GAIDOLFI, E.; MERLO, M. Necrotizing encephalitis in a Yorkshire Terrier: clinical, imaging and pathologic findings. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 40, n. 6, p: 622-626, 1999.

LOWRIE, M.; DE RISIO, L.; DENNIS, R.; LLABRÉS-D'IAZ, F.; GAROSI, L. Concurrent medical conditions and long-term outcome in dogs with nontraumatic intracranial hemorrhage. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 53, p: 381-388, 2012.

MACKILLOP, E. Magnetic Resonance Imaging of intracranial malformations in dogs and cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 52, p: S42-S51, 2011.

MCCONNELL, J.F.; PLATT, S.; SMITH, K.C. Magnetic RESONANCE IMAGING findings of an intracranial medulloblastoma in a POLISH LOWLAND SHEEPDOG. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 45, n. 1, p: 17-22, 2004.

MILES, M.S.; DHALIWAL, R.S.; MOORE, M.P.; REED, A.L. Association of magnetic resonance imaging findings and histologic diagnosis in dogs with nasal disease: 78 cases (2001–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 12, p: 1844-1849, 2008.

MOORE, M.P.; GAVIN, P.R.; KRAFT, S.L.; DEHAAN, C.E.; LEATHERS, C.W.; DORN III, R.V. MR, CT and clinical features from four dogs with nasal tumors involving the rostral cerebrum. **Veterinary Radiology**, v. 32, n.1, p: 19-25, 1991.

MOTTA, L.; MANDARA, M.T.; SKERRITT, G.C. Canine and feline intracranial meningiomas: An updated review. **The Veterinary Journal**, v. 192, p: 153-165, 2012.

MYERS, R.K.; MCGAVIN, M.D. Cellular and Tissue Responses to Injury. In: MCGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. St. Louis: Elsevier, 2007. cap. 1, p: 3-62.

NOWAK, J.; SEIDEL, C.; PIETSCH, T.; ALKONYI, B.; FUSS, T.L.; FRIEDRICH, C.; HOFF, K.; RUTKOWSKI, S.; WARMUTH-METZ, M. Systematic comparison of MRI findings in pediatric ependymoblastoma with ependymoma and CNS primitive neuroectodermal tumor not otherwise specified. **Neuro-Oncology**, v. 17, n. 8, p: 1157-1165, 2015.

O'BRIEN, D. Toxic and metabolic causes of seizures. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 13, p: 159-166, 1998.

OLBY, N. The Pathogenesis and Treatment of Acute Spinal Cord Injuries in Dogs. **Veterinary Clinics Small Animals**, v. 40, p: 791-807, 2010.

O'NEILL, E.J.; MERRETT, D.; JONES, B. Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs: a review. **Irish Veterinary Journal**, v. 58, p: 86-92, 2005.

PALUS, V.; PENDERIS, J.; Jakovljevic, S.; Cherubini, G.B. Thiamine deficiency in a cat: resolution of MRI abnormalities following thiamine supplementation. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, p: 807-810, 2010.

PANT, I.; CHATURVEDI, S.; JHA, D.K.; KUMARI, R.; PARTEKI, S. Central nervous system tumors: Radiologic pathologic correlation and diagnostic approach. **Journal of Neuroscience in Rural Practice**, v. 6, n.2, p: 191-197, 2015.

PARIZEL, P.M.; MAKKAT, S.; VAN MIERT, E.; VAN GOETHEM, J.W.; VAN DEN HAUWE, L.; DE SCHEPPER, A.M. Intracranial hemorrhage: principles of CT and MRI interpretation. **European Radiology**, v. 11, p: 1770-1783, 2001.

PELLEGRINO, F. Fisiopatología de los trastornos intracraneanos. In: PELLEGRINO, F. **Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico**. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Inter-Médica, 2014. cap: 7, p. 133-235.

PETERSEN, S.A.; STURGES, B.K.; DICKINSON, P.J.; POLLARD, R.E.; KASS, P.H.; KENT, M.; VERNAU, K.M.; LECOUEUR, R.A.; HIGGINS, R.J. Canine Intraspinial Meningiomas: Imaging Features, Histopathologic Classification, and Long-Term Outcome in 34 Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p: 946-953, 2008.

ROBERTSON, I.; THRALL, D.E. Imaging dogs with suspected disc herniation: pros and cons of myelography, computed tomography, and magnetic resonance. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 52, n. 1, p: S81-S84, 2011.

Ryan, K.; Marks, S.L.; Kerwin, S.C. Granulomatous Meningoencephalomyelitis in Dogs. **Compendium of Continued Education in Veterinary Practice**, v. 23, p: 644-651, 2001.

SALGER, F.; STAHL, C.; VANDEVELDE, M.; PIERSIGILLI, A.; HENKE, D. Multifocal Ischemic Brain Infarctions Secondary to Spontaneous Basilar Artery Occlusion in a Dog with Systemic Thromboembolic Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p: 1875-1880, 2014.

SAITO, M.; SHARP, N.J.H.; KORTZ, G.D.; DE LAHUNTA, A.; LEVENTER, R.J.; TOKURIKI, M.; THRALL, D.E. Magnetic resonance imaging features of lissencephaly in 2 Lhasa Apsos. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 43, p: 331-337, 2002.

SANDY, J.R.; SLOCOMBE, R.F.; MITTEN, R.W.; JEDWAB, D. Cerebellar Abiotrophy in a Family of Border Collie Dogs. **Veterinary Pathology**, v. 39, p:736-738, 2002.

SCHELLINGER, P.D.; FIEBACH, J.B.; HACKE, W. Imaging-Based Decision Making in Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. **Stroke**, v. 34, p:575-583, 2003.

SCHMIED, O.; SCHARF, G.; HILBE, M.; MICHAL, U.; TOMSA, K.; STEFFEN, F. Magnetic Resonance Imaging of feline hippocampal necrosis. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 49, p: 343-349, 2008.

SCHOEMAN, T.; WILLIAMS, J.; VAN WILPE, E. Polyglucosan Storage Disease in a Dog Resembling Lafora's Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, p: 201-207, 2002.

SILVA, C.J.; ROCHA, A.J. Encefalopatias tóxicas, nutricionais e neurometabólicas adquiridas. In: ROCHA, A.J.; VEDOLIN, L.; MENDONÇA, R.A. **Encéfalo**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. cap. 11, p: 247-288.

SNYDER, J.M.; SHOFR, F.S.; VAN WINKLE, T.J.; MASSICOTTE, C. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 10, n. 3, p: 669-675, 2006.

SONG, R.B.; VITE, C.H.; BRADLEY, C.W.; CROSS, J.R. Postmortem Evaluation of 435 Cases of Intracranial Neoplasia in Dogs and Relationship of Neoplasm with Breed, Age, and Body Weight. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p:1143-1152, 2013.

SOTOUDEH, H.; YAZDI, H.R. A review on dural tail sign. **World Journal of Radiology**, v. 2, n. 5, p: 188-192, 2010.

STILES, J.; WEIL, A.B.; PACKER, R.A.; LANTZ, G.C. Post-anesthetic cortical blindness in cats: Twenty cases. **The Veterinary Journal**, v. 193, p: 367-373, 2012.

STURGES, B.K.; DICKINSON, P.J.; BOLLEN, A.W.; KOBLIK, P.D.; KASS, P.H.; KORTZ, G.D.; VERNAU, K.M.; KNIPE, M.F.; LECOUTEUR, R.A.; HIGGINS, R.J. Magnetic Resonance Imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p: 586-595, 2008.

SYRING, R.S.; OTTO, C.M.; DROBATZ, K.J. Hyperglycemia in dogs and cats with head trauma: 122 cases (1997–1999). **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 218, n. 7, p: 1124-1129, 2001.

TALARICO, L.R.; SCHATZBERG, S.J. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. ***Journal of Small Animal Practice***, v. 51, p: 138-149, 2010.

THAMES, R.A.; ROBERTSON, I.D.; FLEGEL, T.; HENKE, D.; O'BRIEN, D.P.; COATES, J.R.; OLBY, N.J. Development of a morphometric Magnetic Resonance image parameter suitable for distinguishing between normal dogs and dogs with cerebellar atrophy. ***Veterinary Radiology & Ultrasound***, v. 51, n. 3, p: 246-253, 2010.

THOMAS, W.B. Hydrocephalus in Dogs and Cats. ***Veterinary Clinics of Small Animals***, v. 40, p: 143-159, 2010.

VAN DER MERWE, L.L.; LANE, E. Diagnosis of cerebellar cortical degeneration in a Scottish terrier using magnetic resonance imaging. ***Journal of Small Animal Practice***, v. 42, p: 409-412, 2001.

VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. Vascular Disorders. In: VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. ***Veterinary Neuropathology: essentials of theory and practice***. 1 ed, Ames: Wiley-Blackwell, 2012. cap. 2, p. 38-47.

VERNAU, K.; LECOUEUR, R.A.; STURGES, B.K.; SAMII, V.; HIGGINS, R.J.; KOBLIK, P.D.; VERNAU, W. Intracranial intra-arachnoid cyst with intracystic hemorrhage in two dogs. ***Veterinary Radiology & Ultrasound***, v. 43, n. 5, p: 449-454, 2002.

VITE, C.; CROSS, J. Correlating magnetic resonance findings with neuropathology and clinical signs in dogs and cats. ***Veterinary Radiology & Ultrasound***, v. 52, p. 23-31, 2011.

WEBB, A.A.; MCMILLAN, C.; CULLEN, C.L.; BOSTON, S.E.; TURNBULL, J.; MINASSIAN, B.A. Lafora disease as a cause of visually exacerbated myoclonic attacks in a dog. ***Canadian Veterinary Journal***, v. 50, p: 963-967, 2009.

WESSMANN, A.; CHANDLER, K.; GAROSI, L. Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. ***The Veterinary Journal***, v. 180, p: 290-303, 2009.

WESTWORTH, D.R.; DICKINSON, P.J.; VERNAU, W.; JOHNSON, E.G.; BOLLEN, A.W.; KASS, P.H.; STURGES, B.K.; VERNAU, K.M.; LECOUEUR, R.A.; HIGGINS, R.J. Choroid Plexus Tumors in 56 Dogs (1985-2007). ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, v. 22, p:1157-1165, 2008.

WISNER, E.R.; DICKINSON, P.J.; HIGGINS, R.J. Magnetic Resonance Imaging features of canine intracranial neoplasia. ***Veterinary Radiology & Ultrasound***, v. 52, p: S52-S61, 2011.

WISNER, E.R.; ZWINGENBERGER, A.L. ***Atlas of Small Animal CT and MRI***. 1 ed, Wiley-Blackwell, 2015.

WOLFF, C.A.; HOLMES, S.P.; YOUNG, B.D.; CHEN, A.V.; KENT, M.; PLATT, S.R.; SAVAGE, M.Y.; SCHATZBERG, S.J.; FOSGATE, G.T.; LEVINE, J.M. Magnetic Resonance Imaging for the Differentiation of Neoplastic, Inflammatory, and Cerebrovascular Brain Disease in Dogs. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, v. 26, p: 589-597, 2012.

YOUNG, R.J.; KNOPP, E.A. Brain MRI: Tumor Evaluation. ***Journal of Magnetic Resonance Imaging***, v. 24, p: 709-724, 2006.

ZACHARY, J.F. Nervous System. In: MCGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. St. Louis: Mosby (Elsevier), 2007. cap. 14, p: 559-611.

ANEXO A – Descrições histopatológicas completas dos animais

Animal 1

No cerebelo, há uma área localmente extensa, unilateral, envolvendo tanto a substância branca como as folhas cerebelares do hemisfério cerebelar esquerdo, caracterizada por perda acentuada da arquitetura celular com liquefação extensa do neurópilo (necrose liquefativa). Nesta área de necrose há um grande número de macrófagos espumosos (células Gitter) em meio a grande quantidade de debris celulares. Nas folhas cerebelares adjacentes há perda acentuada e difusa de células de Purkinje com necrose de neurônios da camada granulosa. Na substância branca cerebelar e do tronco encefálico há extensa espongiose com tumefação axonal e congestão difusa acentuada associados a astrogliose difusa leve. No músculo esquelético estriado, presença de infiltrados inflamatórios multifocais, localmente extensos entre as fibras musculares, compostos por um grande número de macrófagos, linfócitos e plasmócitos. Nas fibras musculares adjacentes há diferentes graus de degeneração e necrose, tais como perda das estriações, vacuolização do citoplasma, por vezes infiltrado por macrófagos (necrose multifásica). Fibras musculares multinucleadas em regeneração também estão presentes. Presença de fibrose multifocal leve. No citoplasma de fibras musculares, multifocalmente, há um pequeno número de grupos de estruturas protozoárias (taquizoítos).

Animal 2

Da região dos núcleos da base até a região caudal do hipocampo foi vista área de necrose localmente extensa com infiltrado discreto de células Gitter próximo aos vasos tanto em substância branca quanto cinzenta. Além disso, há necrose caracterizada pela vacuolização da substância branca, e destruição do

neuroparênquima. Na periferia, presença de neovascularização, neurônios com cromatólise central, e edema. O parênquima restante apresenta edema e nódulos gliais multifocais leves.

Animal 3

No telencéfalo, há áreas multifocais a coalescentes no córtex cerebral, principalmente na interface com a substância branca, onde há perda acentuada de neurônios e da arquitetura celular com liquefação do neurópilo (necrose de liquefação). Nestas áreas, há grande quantidade de macrófagos espumosos (células Gitter) em meio a restos celulares e edema. Há também uma grande quantidade de vasos sanguíneos neoformados. Circundando as áreas de necrose, há um moderado aumento no número e complexidade dos prolongamentos astrocitários (astroglíose). Ocasionalmente, os neurônios remanescentes são angulares, hipereosinofílicos e possuem núcleos picnóticos (necrose neuronal). Adjacente às áreas de necrose, os espaços perineuronais e perivasculares estão difusamente aumentados (edema). Na substância branca dos telencéfalos há uma espongiose multifocal moderada. No cerebelo, há uma área localmente extensa onde existe vacuolização do neurópilo associado a necrose de células de Purkinje.

Animal 4

As leptomeninges do cerebelo estão expandidas em áreas multifocais por uma grande quantidade de macrófagos e uma menor quantidade de linfócitos e plasmócitos, e ocasionais neutrófilos. Este infiltrado inflamatório se concentra principalmente ao redor de vasos leptomeníngicos, estendendo-se para outras áreas das leptomeninges. Estes vasos ocasionalmente possuem células endoteliais hipertrofiadas e vacuolizadas, e a parede vascular ocasionalmente está infiltrada por células inflamatórias em meio a filamentos de fibrina (vasculite). Em meio ao infiltrado

inflamatório nas leptomeninges há grande quantidade de restos celulares associado a filamentos de fibrina. Ocasionalmente, o infiltrado perivascular também se estende para a camada molecular do cerebelo, onde há astrogliose difusa moderada. A substância branca do tronco encefálico também está severamente afetada, onde há áreas multifocais de infiltrado inflamatório composto principalmente por macrófagos e linfócitos associado a vasculite e astrogliose. Outros locais também acometidos, porém menos severamente afetados, incluem a substância branca periventricular dos ventrículos laterais e quarto ventrículo, além do plexo coroide. Há também áreas multifocais, localmente extensas de vacuolização da substância branca do cerebelo e ponte com formação de esferoides axonais multifocais.

Animal 5

No tronco encefálico, principalmente ao redor do quarto ventrículo e nas leptomeninges desde a região de medula oblonga até o início da medula espinhal, os espaços perivasculares estão multifocalmente e acentuadamente expandidos por uma grande quantidade de macrófagos e uma menor quantidade de linfócitos e plasmócitos, e raros neutrófilos. Estes vasos ocasionalmente possuem células endoteliais hipertrofiadas e vacuolizadas, e a parede vascular ocasionalmente está infiltrada por células inflamatórias em meio a filamentos de fibrina (vasculite). Associado a essas áreas de inflamação, há uma astrogliose difusa moderada. Na substância branca do tronco encefálico há áreas multifocais de espongiose. O mesmo tipo de infiltrado inflamatório também está presente ao redor de vasos do plexo coroide no quarto ventrículo.

Animal 6

No sistema nervoso central, principalmente na substância branca das regiões de colículos rostrais e caudais, ponte e bulbo, os espaços de Virchow-Robin estão

multifocalmente expandidos por até 10 camadas de uma grande quantidade de macrófagos e um menor número de linfócitos e raros plasmócitos. Os macrófagos frequentemente possuem um aspecto epitelióide, formando focos semelhantes a granulomas que comprimem o neurópilo adjacente, onde há uma discreta a moderada astrogliose. Os vasos que contêm esses infiltrados perivasculares possuem células endoteliais hipertrofiadas (endotélio reativo). A substância cinzenta está raramente afetada. Os vasos das leptomeninges, e da substância branca do telencéfalo são menos frequentemente afetados. A substância branca adjacente aos manguitos perivasculares apresenta difusa vacuolização discreta a moderada associada a discreta tumefação de axônios.

Animal 7

Na substância branca do telencéfalo há uma perda difusa e acentuada da arquitetura celular com dissolução do neurópilo (necrose de liquefação). A substância branca foi difusamente substituída por um moderado número de macrófagos espumosos (células Gitter) em meio a restos celulares, capilares e um pequeno número de astrócitos e seus prolongamentos. Infiltrados inflamatórios multifocais, compostos principalmente por linfócitos e macrófagos foram visualizados na interface entre a substância branca e cinzenta, e em áreas remanescentes de substância branca. Frequentemente, esses infiltrados formam manguitos perivasculares proeminentes associados a astrogliose difusa e marcante. Na substância branca remanescente, há uma espongiose difusa moderada associada a um aumento difuso no número das células da glia (gliose) com formação de gemistócitos. Na substância cinzenta (córtex) e hipocampo há necrose neuronal multifocal moderada a acentuada associada a edema perineuronal. Raros macrófagos e linfócitos foram visualizados em manguitos perivasculares nas leptomeninges.

Animal 8

Na medula espinhal há uma área localmente extensa, principalmente envolvendo a substância cinzenta dos cornos dorsais, na qual foi observada uma acentuada perda da arquitetura celular com liquefação do neurópilo (necrose liquefativa). Ao redor desta área de necrose, há um moderado número de corpos neuronais contraídos e eosinofílicos e com perda da arquitetura nuclear (degeneração e necrose neuronais). Um aumento no comprimento e complexidade dos processos astrocítico (astroglíose) também foi observado, principalmente ao redor da área de necrose. Na substância branca, principalmente dos funículos dorsais e dorsolaterais, sendo que os funículos laterais e ventrais estão menos afetados, há uma dilatação difusa das bainhas de mielina, que frequentemente recobre axônios acentuadamente tumefeitos (tumefação axonal).

Animal 9

Na substância branca do telencéfalo, estendendo-se para a substância cinzenta foi visualizada uma massa infiltrativa, não encapsulada, pobremente demarcada e densamente celular composta por duas populações distintas de células neoplásicas geograficamente separadas. A primeira população é composta por um tapete sólido de células não densamente agrupadas em um estroma delicado pré-existente. Essas células são pequenas e arredondadas, de bordos indistintos com moderada quantidade de citoplasma claro e vacuolizado que dá um aspecto de favo de mel à organização das células. Os núcleos destas células são arredondados a ovais, hipercromáticos com cromatina grosseiramente agrupada e com nucléolos pouco proeminentes. Há moderada anisocitose e anisocariose. Figuras mitóticas são raras. Frequentemente, astrócitos reativos e bizarros foram visualizados em meio às células neoplásicas. Há também raras áreas multifocais de hemorragia. A segunda população adjacente à primeira é composta por feixes entrelaçados de células embebidas em um estroma pré-existente com acentuada proliferação de vasos sanguíneos com anastomoses (vasos glomeruloides). As células são fusiformes e

possuem citoplasma abundante e eosinofílico, por vezes fibrilar, e de bordos indistintos. Os núcleos são ovais a fusiformes, eucromáticos, localizados centralmente com cromatina finamente pontilhada, contendo 1 a 2 nucléolos basofílicos e proeminentes. Há uma acentuada anisocitose e anisocariose com ocasionais células bizarras e multinucleadas. Nesta população de células, foram visualizadas áreas multifocais de necrose, que por vezes, são circundadas por células neoplásicas em paliçada. Há focos de mineralização e infiltrado linfocítico. Perifericamente à neoplasia, há compressão do neurópilo adjacente, com espongiose e astrogliose difusa moderada com gemistócitos.

Animal 10

No espaço subdural, há uma massa bem delimitada, expansiva, não encapsulada, e delimitada e densamente celular. Essa massa é formada por células que se organizam em ninhos e pacotes, que geralmente se organizam concentricamente ao redor de vasos, e que por vezes chegam se coalescem e formam um tapete celular embebido em um delicado estroma fibrovascular. As células neoplásicas são poligonais e possuem citoplasma de bordos pouco evidentes. O citoplasma é abundante, homogêneo e eosinofílico. Os núcleos estão centralmente localizados, são arredondados a ovalados com cromatina finamente pontilhada. As células neoplásicas geralmente possuem 1 nucléolo pouco proeminente e basofílico. Há moderada anisocitose e anisocariose. Figuras mitóticas são raras. Há também áreas multifocalmente extensas de hemorragia, ocasionalmente associadas a fendas aciculares (fendas de colesterol).

Animal 11

A partir do plexo coroide do quarto ventrículo há uma massa multinodular, com moderada celularidade, não encapsulada, expansiva e que estende desde as

aberturas laterais do quarto ventrículo até o espaço subdural, comprimindo o tronco encefálico adjacente. O tumor é composto por estruturas papilares sustentadas por um fino estroma fibrovascular, o qual é recoberto por uma única camada de células neoplásicas. Estas células são cuboides a colunares, possuem citoplasma de bordos bem definidos. As células neoplásicas possuem uma moderada quantidade de citoplasma levemente eosinofílico e homogêneo. O núcleo é arredondado, localizado basalmente com cromatina grosseiramente pontilhada. Frequentemente, o nucléolo é pouco evidente. O índice mitótico é de 1 a 2 figuras de mitose em 10 campos de grande aumento (400X). Há discreta anisocitose e anisocariose. No estroma, há áreas multifocais de mineralização caracterizada por deposição de concreções arredondadas e lameladas, e fortemente basofílicas (corpos psamomatosos). Nas áreas de compressão do tronco encefálico há discreta a moderada vacuolização da substância branca.

Animal 12

Telencéfalo: invadindo o córtex frontal, e comprimindo o neurópilo adjacente, havia uma massa densamente celular, bem delimitada, expansiva e não encapsulada. A massa era composta por células neoplásicas dispostas em ilhas e cordões, embebidas em um abundante tecido neurofibrilar e inúmeros vasos neoformados. Por vezes, as células neoplásicas se organizavam em paliçada ao redor de vasos ou ao redor de um lúmen contendo material fibrilar eosinofílico, e núcleos localizados basalmente, semelhante à formação de ácinos. As células neoplásicas eram poligonais com bordos celulares indistintos e moderada quantidade de citoplasma fibrilar e levemente eosinofílico. Os núcleos eram arredondados a ovalados, centralmente localizados com cromatina densamente agrupada e hipercromática. Estas células possuíam 1 a 2 nucléolos basofílicos pouco proeminentes. Havia moderada anisocitose e anisocariose, com raras figuras de mitose. Havia áreas multifocais de necrose associadas a infiltrado neutrofilico e áreas esparsas de hemorragia. Ao redor da massa havia uma acentuada e difusa proliferação de vasos sanguíneos.

Animal 13

Medula espinhal. Crescendo a partir das meninges, havia uma massa densamente celular, parcialmente encapsulada, bem delimitada e expansiva, a qual comprimia a medula espinhal subjacente. As células neoplásicas que compunham a massa se organizavam em ninhos entremeados por feixes de células embebidas em uma quantidade moderada de estroma fibrovascular. As células presentes nos ninhos eram cuboide a ovais, ao passo que nos feixes as células possuíam formato fusiforme com citoplasma de bordos indistintos. As células neoplásicas possuíam moderada quantidade de citoplasma eosinofílico com núcleos arredondados a fusiformes. Estes núcleos possuíam cromatina grosseiramente pontilhada com nucléolo pouco proeminente. Havia moderada anisocitose e anisocariose com raras figuras de mitose. Havia uma área central de necrose associada a hemorragia e a um grande número de macrófagos. Na medula espinhal subjacente, havia uma compressão severa, com uma área localmente extensa, envolvendo tanto substância branca como cinzenta, de necrose liquefativa com grande quantidade de macrófagos espumosos (células Gitter). Havia também necrose neuronal multifocal e astrogliose difusa acentuada. Na substância branca remanescente havia uma espongiose difusa acentuada com formação de grande quantidade de esferoides axonais.

Animal 14

Na base do telencéfalo, ao nível da cápsula interna há uma massa pouco delimitada, não encapsulada que infiltra pelas leptomeninges e no neurópilo adjacente, principalmente se orientando ao redor de capilares. A massa é formada por um tapete de células densamente agrupadas, porém por vezes frouxamente dispostas em um estroma fibrovascular delicado. Ocasionalmente, as células se arranjam em paliçada ao redor de vasos sanguíneos (pseudo-rosetas) e por vezes ao redor de um lúmen (rosetas verdadeiras). As células são poligonais a ligeiramente fusiformes com bordos indistintos e com citoplasma escasso, fibrilar e levemente eosinofílico. Os

núcleos são arredondados a ovais (formato de “cenoura”) com cromatina hipercromática e grosseiramente pontilhada, e com 1 a 2 nucléolos basofílicos pouco evidentes. Há moderada anisocitose e anisocariose com figuras mitóticas frequentes. Raras células multinucleadas foram visualizadas. Há áreas multifocais de hemorragia. No neurópilo adjacente, há uma espongiose difusa acentuada com astrogliose difusa moderada e ocasionais neurônios necróticos.

Animal 15

No córtex telencefálico há uma massa bem delimitada, não encapsulada, expansiva, densamente celular que comprime os ventrículos laterais. As células neoplásicas se organizam em um tapete embebido em um leito capilar distinto e proeminente, por vezes formando um padrão lobular. As células são poligonais a arredondadas com limites citoplasmáticos distintos e com moderada quantidade de citoplasma levemente eosinofílico e fibrilar, dando às células um aspecto de favo de mel. As células neoplásicas possuem núcleos arredondados com cromatina pontilhada, eventualmente com um nucléolo basofílico e evidente. Há anisocariose e anisocitose discreta a moderada. Figuras de mitoses são raras. Na periferia da neoplasia há focos de infiltração de células neoplásicas no neurópilo associados a áreas de intensa neovascularização. Há também, áreas localmente extensas de necrose e hemorragia. No neurópilo adjacente há uma espongiose difusa moderada. Ao redor dos ventrículos laterais há infiltração multifocal moderada de macrófagos e linfócitos no espaço de Virchow-Robin (mangitos perivasculares).

Animal 16

No córtex cerebral, hipocampo, em núcleos neuronais no tronco encefálico, e nas camadas molecular, granular e das células de Purkinje do cerebelo, o citoplasma de uma grande quantidade de neurônios, bem como em seus axônios, contém inclusões de 10 a 20 µm de diâmetro, por vezes coalescentes, as quais possuem

centro basofílico a acinzentado circundado por uma zona anfófila finamente granular. Estas inclusões são mais numerosas nas células de Purkinje e seus axônios na camada molecular do cerebelo e em neurônios e seus axônios no tronco encefálico. O núcleo destes neurônios geralmente está deslocado para periferia em decorrência da presença destas inclusões. Estas inclusões se coraram fortemente pela coloração de ácido periódico-Schiff, contendo um centro homogêneo e estruturas periféricas menos coradas que se irradiam para a periferia. Há um aumento discreto e difuso no número de células da glia (gliose). Raramente, há nódulos gliais com área central de necrose, associados ou não a uma pequena quantidade de cistos protozoários de até 50 µm de diâmetro contendo inúmeros bradizoítos. Por vezes, próximos a estes cistos, grupos menores de taquizoítos estão presentes.

Animal 17

Cerebelo. Difusamente, as folhas cerebelares estão moderadamente achatadas com relativo alargamento dos sulcos. As camadas molecular e granular estão diminuídas com moderada hipocelularidade da camada granular que ocasionalmente se mistura à camada molecular. Há uma perda multifocal acentuada de células de Purkinje, com formação de espaços vazios preenchidos por fibras astrocitárias. As células de Purkinje remanescentes geralmente estão hipereosinofílicas, angulares e com picnose nuclear (necrose neuronal) e algumas estão tumefeitas, por vezes vacuolizadas, e com cromatólise central. Frequentemente, essas células de Purkinje degeneradas ou necróticas foram visualizadas em meio à camada granular. Na camada granular, os espaços perineuronais e perivasculares estão difusamente aumentados (edema). Há uma hipertrofia moderada e difusa dos prolongamentos dos astrócitos de Bergman (astrogliose) na camada molecular do cerebelo. Na substância branca cerebelar há uma difusa e moderada vacuolização, a qual também foi observada em áreas do telencéfalo.

ANEXO B - Laudo do estudo imunoistoquímico do animal 12

**PATOLOGIA
BIOLOGIA MOLECULAR
BANCO DE SANGUE VETERINÁRIO**

MultVet 4.14 ©

IMUNOISTOQUÍMICA

Exame IMUNO00627-2016

Clínica: Proprietário Particular	Proprietário: Silvia Correa
Endereço: xxxxxxxx	Endereço:
Cidade: Campinas	Cidade:
CEP: Fn/Fx:	CEP: Fone:
Veterinário(a): Silvia Correa	
Nome/RG: Lula	Sexo: Macho
Espécie: Canina > 8 Anos	Idade: 13 Anos
Raça: Pastor Alemão	Data de entrada: 22/06/2016

MATERIAL

Bloco histológico parafinado identificado como 13823

Diagnóstico histopatológico preliminar: EPENDIMOMA.

Realizado estudo imunoistoquímico com a finalidade de se estabelecer histogênese de neoplasia pouco diferenciada a morfologia. Os cortes de tecido processados rotineiramente para histologia e incluídos em parafina foram colocados sobre lâminas previamente silanizadas. A recuperação antigênica pelo método de calor úmido foi realizada em panela a vapor, por 20 -30 min. A incubação com os anticorpos primários foi feita por toda a noite a 4 graus C. Para revelação foi utilizado o sistema Advance. A coloração foi feita com 3,3'-diaminobenzidina e a contracoloração com hematoxilina. Controles externos e/ou internos foram utilizados para validar a reação.

IMUNOISTOQUÍMICA

As células neoplásicas imunoexpressaram: AE1/AE3 e 34BE12.

Não expressaram: Vimentina; GFAP; EMA; S100; CD34; CAM5.2; 35BH11; CK7; CK20; Neuro Enolase

Específica; Neurofilamento e Cromogranina.

Marcador de proliferação Ki67: positivo em aproximadamente 42% das células neoplásicas;

CONCLUSÃO: O PERFIL IMUNOISTOQUÍMICO E MORFOLÓGICO FAVORECEM O
DIAGNÓSTICO DE METÁSTASE DE CARCINOMA EM S.N.C.

OBS.: Todos os anticorpos utilizados nesta reação tem reatividade cruzada comprovada em tecido canino, utilizando -se de diluições próprias para essa espécie.

Levar em consideração que a reação imunoistoquímica não deve ser tomada por si só como fator decisivo para conduta, devendo exclusivamente servir de apoio para uma melhor correlação clínico -patológica. Expressões aberrantes ou inesperadas de alguns antígenos ou artefatos, deletando a expressão de outros, podem ocorrer.

Assinado eletronicamente por:

Data da conclusão do laudo 3/07/2016

Felipe Augusto Ruiz Sueiro
CRMV-SP 10800