

LEUCOENCEFALOMALÁCIA EM MULA: RELATO DE CASO

LEUKOENCEPHALOMALACIA IN A MULE: A CASE REPORT

CAMPOS, L. C.¹; MOSCHINI, G. A. L.¹; JULIÃO, G. H.¹; MALDONADO, A.²; SOUZA, F. B.²; FLORIANO, B. P.²; OROZIMBO, J. R. S.³; ZAMBONI, V. A.³

¹Médico(a) Veterinário(a) aprimorando do Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária, Hospital Veterinário Roque Quagliato, Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio) – Ourinhos, SP.

²Professor do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio) – Ourinhos, SP.

³Médico Veterinário funcionário do Hospital Veterinário Roque Quagliato, Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio) – Ourinhos, SP.

RESUMO

O objetivo do presente relato foi descrever a ocorrência de leucoencefalomalácia em uma mula decorrente da ingestão de derivado de milho com aspecto de contaminação fúngica, enfatizando a importância da prevenção da enfermidade. Um muar, fêmea, foi encaminhado ao Hospital Veterinário Roque Quagliato, com queixa principal de incoordenação motora, cegueira, anorexia e “head pressing”. Um dos componentes da alimentação fornecida era farelo de milho, o qual estava mofado, e após o aparecimento dos sinais clínicos, foi imediatamente removido da dieta. Na avaliação clínica, constatou-se acometimento dos pares de nervos cranianos II (óptico), V (trigêmeo), VII (facial) e XII (hipoglosso). Por tratar-se de uma doença de rebanho e pela impossibilidade de tratamento, o proprietário optou por submetê-lo à eutanásia. Na necropsia, constatou-se congestão cerebral, áreas de malácia na altura do córtex cerebral parietal do lado direito e áreas hemorrágicas multifocais na substância branca do cérebro. Com base nas manifestações clínicas e achados de necropsia, diagnosticou-se leucoencefalomalácia. Conclui-se que é importante o reconhecimento da doença para o nosso país, pela crescente oferta de milho e clima típico. Deve ser considerada como diagnóstico diferencial em equídeos apresentando sinais neurológicos. O conhecimento e orientação profilática são fundamentais, pois não há tratamento específico.

Palavras-chave: neuropatia; milho; muar.

ABSTRACT

The purpose of the present report was to describe the occurrence of leukoencephalomalacia in a mule resulting from the ingestion of corn derivatives with an aspect of fungal contamination, emphasizing the importance of disease prevention. A female mule was taken to the Veterinary Hospital “Roque Quagliato”, with a major complaint of motor incoordination, blindness, anorexia and “head pressing”. One of the components of the food provided was corn bran, which was moldy, and after the emergence of clinical signs, it was immediately removed from the diet. In the clinical evaluation, involvement of the cranial nerve pairs II (optic), V (trigeminal), VII (facial) and XII (hypoglossal) was observed. As it is a herd disease and the impossibility of treatment, the owner chose to euthanize it. At necropsy, cerebral congestion, areas of malacia at the height of the right parietal cerebral cortex and multifocal hemorrhagic areas in the white matter of the brain were found. Based on clinical manifestations and necropsy findings, leukoencephalomalacia was diagnosed. It is concluded that the recognition of the disease is important for our country, due to the growing corn supply and typical climate. It should be considered as a differential diagnosis in equines showing neurological signs. Prophylactic knowledge and guidance are essential, because there is no specific treatment.

Keywords: neuropathy; corn; muar.

Recebido em 12 de março de 2020

Aceito em 23 de junho de 2020

E-mail: lisandr campos2@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A leucoencefalomalácia equina (LEME) é uma doença causada pela ingestão de micotoxinas denominadas fumonisinas, principalmente a fumonisina B₁ (FB₁). Essas micotoxinas são produzidas por um fungo do gênero *Fusarium*, incluindo *Fusarium proliferatum* e *Fusarium verticillioides* (*Fusarium moliniforme*). Entre os animais domésticos, os equídeos são os mais sensíveis à intoxicação por fumonisinas (Furr, 2007).

No Brasil, a enfermidade apresenta maior ocorrência entre os meses de junho a setembro. Não há predileção racial ou de gênero, mas normalmente não acomete animais com menos de um ano de idade (Anoushepour *et al.*, 2018). A morbidade é variável, mas geralmente inferior a 50%. Já a mortalidade pode chegar 100% e, na maioria dos casos, sem a identificação dos sinais clínicos devido a etiologia aguda da doença (Guzman e Casteel, 1994).

A doença ocorre pela ingestão de milho e seus derivados contaminados com a micotoxina, como rolo de milho, milho quebrado, milho moído, ração peletizada ou não peletizada à base de milho e farelo, inclusive rações comerciais (Echenique *et al.*, 2019).

Clinicamente, se manifesta por uma síndrome neurotóxica ou, menos comumente, hepatotóxica. O curso da doença pode durar horas a vários dias, desde o aparecimento dos primeiros sinais clínicos até a morte (Raofi *et al.*, 2003). O aparecimento dos sinais clínicos está diretamente ligado à quantidade de micotoxina ingerida, sendo influenciado pela tolerância individual (Fava *et al.*, 2010).

A doença não possui achados característicos em análise de sangue ou líquido cefalorraquidiano, portanto, o diagnóstico presuntivo se baseia no histórico, anamnese e sinais clínicos do paciente, além de achados macroscópicos (*post mortem*), histológicos e/ou avaliação do alimento contaminado derivado do milho (dosagem de micotoxinas e cultura fúngica). É possível observar lesões localizadas na substância branca do córtex cerebral caracterizadas por necrose liquefativa (Echenique *et al.*, 2019).

A LEME deve ser diferenciada de outras doenças neurológicas, como raiva, botulismo, encefalomielite viral, infecção pelo herpesvírus equino tipo 1, neoplasias, protozoários (*Sarcocystis neurona*), bactérias (*Listeria spp.*), traumas e substâncias tóxicas (Echenique *et al.*, 2019).

O objetivo do presente relato foi descrever a ocorrência de Leucoencefalomalácia em uma mula decorrente da ingestão de derivado de milho com aspecto de contaminação fúngica.

RELATO DE CASO

Um muar, fêmea, 11 anos de idade, pesando 345 kg, foi encaminhado ao Hospital Veterinário Roque Quagliato, com queixa principal de incoordenação motora, cegueira, anorexia e “head pressing”, com início de 12 horas. O proprietário relatou que possuía uma tropa de muares de 14 animais, sendo que três já tinham vindo a óbito com os mesmos sinais clínicos, porém, com variações no tempo de evolução da doença. Os animais eram separados em dois lotes, em piquetes diferentes, mas os que vieram a óbito se encontravam no mesmo piquete. Quando começaram os aparecimentos dos sinais clínicos, o proprietário vacinou a tropa contra raiva, apesar de não relatar presença de morcegos no local. Um dos componentes da alimentação dos animais era farelo de milho adquirido de fornecedor externo. Mediante os fatos e aparecimento dos sinais clínicos nesse muar, foi observado pelo veterinário responsável pela assistência no local que o farelo do milho estava mofado, o qual foi imediatamente removido da dieta e descartado.

No exame físico geral, o animal permaneceu em estação, alerta, mucosa oral e ocular pálidas, tempo de preenchimento capilar e turgor de pele de dois segundos, temperatura de 39,5°C, frequência cardíaca de 44 bpm (batimentos por minuto), frequência respiratória de 24 mrpm (movimentos respiratórios por minuto) e escore corporal quatro.

Como exame físico específico, foi realizado a avaliação semiológica do sistema nervoso, sendo possível observar déficit proprioceptivo nos quatro membros, sendo mais severo do lado esquerdo, indicando uma lateralização dos sinais clínicos. Foi constatado acometimento dos pares de nervos cranianos II (óptico), V (trigêmeo), VII (facial) e XII (hipoglosso).

Foi possível observar do lado esquerdo a ausência de reflexo palpebral e corneal do ramo oftálmico, representando acometimento da parte sensitiva do nervo trigêmeo e ausência de sensibilidade nasal do ramo mandibular e maxilar, representando acometimento da parte sensitiva. Durante o exame oftalmológico, foi avaliado fundo de olho e papila óptica através de oftalmoscopia direta, e não foram observadas alterações, constando que a lesão que estava causando a amaurose era de origem de córtex visual. No facial, apresentou diminuição da movimentação palpebral, lagofthalmia, ptose labial superior e inferior e aumento do orifício nasal. Proveniente da lesão em hipoglosso, foi possível observar diminuição do tônus e da força de retração da língua.



Figura 1. Achados anatomopatológicos do sistema nervoso central de muar com Leucoencefalomalácia. Nota-se congestão cerebral, hemorragia e amolecimento de substância branca, representando áreas de malácia. *Fonte:* Campos (2019).

Como exames complementares foram solicitados hemograma e bioquímico (GGT, AST, FA e bilirrubina direta e indireta), os quais se encontravam dentro dos parâmetros fisiológicos da espécie. Por tratar-se de uma doença de rebanho relevante e pela impossibilidade de tratamento devido a sintomatologia neurológica progressiva que o paciente apresentava, foi sugerido pelo médico veterinário responsável pelo caso por submetê-lo à eutanásia, com o intuito de obtenção do diagnóstico definitivo.

O animal foi encaminhado à necropsia, constatando congestão cerebral, acentuadas áreas de malácia na altura do córtex cerebral parietal do lado direito. Havia presença de áreas hemorrágicas multifocais na substância branca do cérebro. Em estômago, havia grande quantidade de farelo de milho (Fig. 1 e 2). Com base nas manifestações clínicas e achados de necropsia característicos, concluiu-se o diagnóstico de Leucoencefalomalácia.



Figura 2. Estômago de muar apresentando conteúdo alimentar derivado de milho. *Fonte:* Campos (2019).

DISCUSSÃO

A síndrome da doença foi denominada leucoencefalomalácia devido a distribuição, em que representam Leuco (substância branca) e tipo Malácia (amolecimento por conta da necrose) da lesão proeminente no cérebro (Voss *et al.*, 2007).

A doença é sazonal porque em clima úmido seguido de queda de temperatura aumenta a probabilidade do *Fusarium* e suas micotoxinas estarem presentes nos grãos. O alto nível de umidade estimula o crescimento de fungos nos grãos, enquanto as temperaturas baixas podem aumentar a produção de micotoxinas (Caloni e Cortinovis, 2010). Porém, foi demonstrado que a doença pode ocorrer pela ingestão de milho sem a presença de mofo visível (Echenique *et al.*, 2019) e em milho com menos de 15% de umidade, diferente da alimentação fornecida a mula do presente caso, que havia presença de mofo evidente.

No Brasil, a LEME ocorre principalmente entre os meses de junho a setembro, porque os animais, por falta de pastagem, recebem maior quantidade de milho ou subprodutos, sendo comuns surtos que afetam vários equídeos na mesma propriedade (Fava *et al.*, 2010), quadro compatível com o relatado.

Embora a maioria das fumonisinas sejam produzidas por fungos do gênero *Fusarium*, outros fungos como *Aspergillus niger* e *Alternaria alternata* também são capazes de produzir FB₁ e FB₂ (Fumonisina B₂). Até onde se sabe, os casos de

LEME causados por fumonisinas produzidas por fungos diferentes de *Fusarium spp.* não são relatados no Brasil (Giannitti et al., 2011). A cultura fúngica do farelo de milho que era fornecido ao paciente em questão não foi realizada, portanto não se pode descartar completamente que esses compostos foram produzidos por fungos além de *Fusarium spp.*

O histórico da alimentação a base de milho, como era realizado na propriedade, é um fator epidemiológico essencial para o diagnóstico presuntivo; embora outros alimentos, como feno, aveia, ração doce e misturas de cereais provenientes de excedentes, também possam causar a doença (Echenique et al., 2019).

Sabe-se que a dose tóxica mínima de fumonisina B₁ em equídeos parece ser até 22 ppm (parte por milhão) com base em estudos com triagens de milho naturalmente contaminados ou material de cultura (*Fusarium proliferatum*) contendo a micotoxina (Riley et al., 1997). Porém, de acordo com Furr (2007), concentrações de até 10 ppm já pode resultar no aparecimento clínico da doença.

As micotoxinas do *Fusarium* são capazes de induzir efeitos agudos, crônicos e cumulativos, que interferem no metabolismo esfingolipídico, rompendo as paredes celulares endoteliais e as membranas basais. Riley et al. (1997) defende que o aparecimento da doença clínica pode variar de acordo com a duração da exposição, nível de contaminação, fator individual ou a existência de doenças prévias. Sabe-se que o paciente do relato não apresentava doenças prévias e a duração da exposição foi menor comparada aos outros óbitos no mesmo rebanho, devendo levar em consideração, portanto, o nível de toxina ingerido e fator individual.

As síndromes neurotóxica e hepatotóxica podem aparecer independentemente ou simultaneamente. A síndrome neurotóxica é caracterizada pelo aparecimento repentino de um ou mais dos seguintes sinais: letargia, incoordenação motora, andar em círculos, “head pressing”, paresia, paralisia da língua, ataxia, cegueira, depressão e hiperexcitabilidade (Giannitti et al., 2011), semelhante os sinais clínicos da paciente desse relato. A síndrome hepatotóxica ocorre com menos frequência do que a forma neurotóxica e geralmente leva de cinco a 10 dias entre o início dos sinais clínicos e a morte. Os sinais clínicos incluem perda de apetite e icterícia proeminente (Caloni e Cortinovis, 2010). Desses sinais clínicos, a paciente do presente caso apresentou apenas anorexia

possivelmente pela dificuldade de se alimentar em decorrência dos sinais clínicos neurológicos.

A análise bioquímica do sangue pode revelar alterações nas enzimas hepáticas, bem como outras alterações inespecíficas associadas à decúbito, estresse ou desidratação. Também pode ser realizada a avaliação do LCR, que pode apresentar uma contagem total de proteínas elevada, porém, nenhum resultado é específico da doença (Furr, 2007). O teste direto da presença de fumonisina de fluidos corporais não parece ter valor significativo e não é realizado rotineiramente em casos clínicos.

Neste caso, o diagnóstico foi estabelecido com base no histórico do paciente, anamnese, sinais clínicos e achados macroscópicos *post mortem*. Não foi realizado histopatológico e medição de fumonisinas no alimento a base de milho que estava sendo fornecido. Porém, segundo Giannitti et al. (2011) o isolamento de *Fusarium spp.* de amostras de ração não é mais considerado de importância diagnóstica, pois esse fungo é um contaminante frequente do milho e nem sempre produz fumonisinas.

A principal característica macroscópica patológica *post mortem* é a necrose liquefativa da substância branca dos hemisférios cerebrais (Caloni e Cortinovis, 2010), corroborando com os achados de necropsia da paciente em questão. O fígado pode apresentar-se firme, com coloração amarela e de tamanho reduzido com a acentuação de um padrão lobular. (Caloni e Cortinovis, 2010). Giannitti et al. (2011) também descreve a presença de hemorragia subepitelial na bexiga urinária. Ambas alterações em fígado e bexiga não estavam presentes na paciente.

Fava et al. (2010) relataram a LEME em equídeos no Brasil e verificaram que as lesões macroscópicas localizam-se principalmente na substância branca dos hemisférios cerebrais e menos frequentemente no tronco encefálico comprovando que as lesões de necrose de liquefação da substância branca de um ou dos dois hemisférios cerebrais são características da enfermidade, similar ao paciente do presente relato.

Não existe tratamento específico conhecido para a LEME, sendo limitado a cuidados sintomáticos e de suporte, com o objetivo de minimizar a inflamação (Raoofi et al., 2003). As recomendações de tratamento incluem medicamentos anti-inflamatórios não esteroideais, medicamentos que reduzam a ocorrência de edema como o DMSO e glicocorticosteróides, diuréticos como manitol,

juntamente com infusões de gluconato de cálcio (0,2 mg / kg / min) para melhorar o débito cardíaco (Dawson, 2011).

O reconhecimento de sinais neurológicos precoces, seguido pela eliminação de alimentos contaminados e suporte terapêutico, poderia levar a uma diminuição da morbidade e mortalidade, mas o prognóstico é desfavorável para animais severamente afetados (Caloni e Cortinovic, 2010).

A prevenção envolve evitar o fornecimento de grãos mal armazenados (umidade superior a 15%) ou aqueles com aparência duvidosa (Furr, 2007). Recomenda-se que o milho ou seus subprodutos não sejam administrados em quantidades superiores a 20% do total da matéria seca ingerida, e que se utilize milho que tenha sido submetido a um correto processo de secagem e armazenado em local livre de umidade (Fava et al., 2010).

CONCLUSÃO

Conclui-se que é importante o reconhecimento da doença para o nosso país pela grande oferta de milho e subprodutos com constante presença de toxinas fungicas.

Deve ser considerada como um importante diagnóstico diferencial em equídeos que desenvolvam sinais neurológicos agudos.

Além disso, o conhecimento e orientação profilática são fundamentais para que haja o controle da doença, uma vez que não há tratamento específico e apresenta alta mortalidade.

REFÊRENCIAS

ANOUSHEPOUR, A; SAKHA, M; OZMAIE, S; MOTTAGHIAN, P. Leukoencephalomalacia in a two-year-old thoroughbred colt. **Bulgarian Journal Of Veterinary Medicine.**, v. 30, n. 21, p.1-5, 2018.
CALONI, F; CORTINOVIS, C. Effects of fusariotoxins in the equine species. **The Veterinary Journal**, Italia, v. 186, n. 2, p.157-161, 2010.
DAWSON, D.R. Toxins and Adverse Drug Reactions Affecting the Equine Nervous System. In: DIVERS,

T.J. **Clinical Neurology: An Issue of Veterinary Clinics, Equine Practice.** 3. ed. USA: Elsevier, 2011. Cap. 6. p. 507-526.

ECHENIQUE, J.V.Z. et al. Leukoencephalomalacia in horses associated with immature corn consumption. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 49, n. 3, p.1-4, 2019.

FAVA, C; LARA, M.C.C.S.H; VILLALOBOS, E.M.C. et al. Ocorrência de leucoencefalomalácia (LEME) em equídeos no estado de São Paulo, Brasil: achados anatomopatológicos. **Brazilian Journal Of Veterinary Research And Animal Science.**, v. 47, n. 6, p.488-494, 2010.

FURR, M. Equine Neurotoxic Agents and Conditions. In: FURR, M; REED, S. **Equine Neurology.** USA: Blackell, 2007. Cap. 26. p. 336-356.

GIANNITTI, F; DIAB, S.S; PACIN, A.M; BARRANDEGUY, M; LARRERE, C; ORTEGA, J; UZAL, F.A. Equine leukoencephalomalacia (ELEM) due to fumonisins B1 and B2 in Argentina. **Pesquisa Veterinária Brasileira.**, v. 31, n. 5, p.407-412, 2011.
GUZMAN, R.E.; CASTEEL, S.W. Fumonisin Mycotoxins: Their Origin and Effects on Livestock. **The Professional Animal Scientist.**, v. 10, n. 3, p.124-129, 1994.

MACHADO, M; ANDRADE, L.R; MORAES, D.D.A. et al. Intoxicação por antibióticos ionóforos e leucoencefalomalácia concomitantes pelo consumo de ração comercial contaminada em equinos. **Acta Scientiae Veterinariae.**, v. 46, p.1-6, 27 out. 2018.

RAOOFI, A; MARDJANMEHR, S.H; KHOSRAVI, A.R. et al. Equine leukoencephalomalacia in Iran. **Journal Of Equine Veterinary Science.**, v. 23, n. 11, p.469-470, 2003.

RILEY, R.T; SHOWKER, J.L; OWENS, D.L; ROSS, P.F. Disruption of sphingolipid metabolism and induction of equine leukoencephalomalacia by *Fusarium proliferatum* culture material containing fumonisin B₂ or B₃. **Environmental Toxicology And Pharmacology**, USA, v. 3, n. 3, p.221-228, 1997.

VOSS, K.A.; SMITH, G.W.; HASCHEK, W.M. Fumonisin: Toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. **Animal Feed Science And Technology.**, v. 137, n. 3-4, p.299-325, 2007.