



LEUCOENCEFALOMALÁCIA EM EQUINOS: REVISÃO DE LITERATURA

EMILY CAROLINY; MILENE FERREIRA; NICOLE SOARES CANDIANI; LETÍCIA CRISTINA RIBEIRO

RESUMO

A leucoencefalomalácia, conhecida como doença do milho mofado, é uma doença que afeta principalmente o cérebro e tronco encefálico caracterizada pela ingestão de milho contendo a micotoxina B1 do fungo *Fusarium moniliforme*. Os sinais incluem letargia, cegueira, anorexia, andar a esmo, pressão da cabeça em superfícies sólidas e hiperexcitabilidade. Geralmente possuem início súbito e a morte ocorre em 72 horas, os cavalos sobreviventes possuem severos déficits neurológicos. Essa revisão teve como objetivo fazer uma pesquisa dos aspectos gerais, fisiopatológicos, sintomáticos, diagnósticos, tratamento e prevenção dessa doença que é muito comum na rotina dos médicos veterinários de equinos.

Palavras-chave: Intoxicação. Micotoxinas. Síndrome neurológica

1 INTRODUÇÃO

Leucoencefalomalácia equina (ELEM) é uma doença grave e fatal decorrente da ingestão de milho ou outros alimentos que contenham a micotoxina fumonisina B1 (Santos, 2016). É um processo degenerativo do Sistema Nervoso Central causado por alterações metabólicas que produzem malácia (amolecimento e liquefação) da massa branca do encéfalo devido à micotoxina (Thomassian, 2005). A fumonisina é uma micotoxina produzida pelo *Fusarium sp* (Cheville, 2009). Os efeitos tóxicos das micotoxinas são variáveis dependendo de sua diferente estrutura química assim como sua concentração, duração de exposição, espécie, sexo, idade e vulnerabilidade do animal afetado (Denli, 2006).

As fumonisinas possuem ação sobre o Sistema Nervoso Central de equídeos, desenvolvendo sinais neurológicos súbitos, em virtude de necrose de liquefação da substância branca (Santos et al., 2013). Além disso, equinos são a espécie mais sensível em relação as fumonisinas, níveis em torno de 10 mg/kg ou até menos na comida podem induzir a leucoencefalomalácia (Marasas, 2001). Em investigações sobre a toxicologia do *F. verticillioides* (moniliforme) foi designado que além de causar leucoencefalomalácia em equinos há edema pulmonar em suínos e é altamente hepatóxica e cardiotoxica em ratos (Marasas, 1984).

Além dos danos cerebrais, Marasas (1988) determinou que há dano hepático significativo em equinos com ELEM. Entretanto, para Reed (2021), a síndrome hepatóxica ocorre com menos frequência. O presente trabalho tem como objetivo expor uma reflexão sobre a doença leucoencefalomalácia em equinos com base no levantamento de materiais já elaborados e publicados. O tema foi escolhido, pois esta é uma enfermidade que representa grande importância na clínica veterinária equina.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais utilizados para compor este resumo foram artigos, livros e relatos de casos em português e inglês com as palavras-chave: Intoxicação, Micotoxinas e Síndrome neurológica, analisando as fontes em plataformas como Google Acadêmico e Scielo e unindo-as em um único trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Santos e Alessi (2016), A leucoencefalomalácia foi identificada nos EUA no século XIX e há relatos de sua ocorrência na Europa, Ásia e América do Sul. No Brasil é descrita desde 1982. No entanto, Correia (1998), relata que a leucoencefalomalácia foi primeiramente diagnosticada em 1949, no Estado de São Paulo. De acordo com Constable (2020), leucoencefalomalácia é causada pelo fornecimento de milho mofado infestado com *Fusarium moniliforme*, que produz principalmente fumonisina B1 e em menor proporção, fumonisina B2. O milho é o melhor substrato para crescimento desse fungo, mas outros grãos, e mesmo a ração formulada, podem contê-lo. O aspecto mofado do milho ou de outros alimentos é forte indicação para a suspeita clínica de leucoencefalomalácia, denominada por alguns autores como doença do milho mofado (Santos; Alessi, 2016). Condições frias e úmidas favorecem o crescimento do fungo, portanto, essa intoxicação é mais comum no final do outono e início da primavera com ocorrência mundial (Weese; Munroe, 2011).

De acordo com Thomson et al., (1998), a lesão macroscópica característica é necrose de liquefação da substância branca do cérebro (centro semi-oval) que pode ser bilateral, mas não necessariamente simétrica. Zachary (2018) concorda expondo que a lesão macroscópica característica no momento da morte é a malácia e liquefação da substância branca afetada, predominantemente por causa da degradação de lipídios acompanhada por hemorragia. Segundo Beasley (1999), em cavalos com ELEM, as alterações do esfingolipídio no tecido da região cerebral não foram evidentes, o que sugere que o primeiro local da ação da fumonisina causando lesões tipo AVC, pode ser as células endoteliais da vasculatura. Raramente são observadas lesões comprometendo a substância cinza e a medula espinhal (Thomassian, 2005). Vários graus de hemorragia e edema ocorrem também na lesão ou ao redor dela (Carlton, 1998).

O dano vascular é a lesão primária, porém as fumonisinas podem alterar o metabolismo de esfingolipídio por meio da inibição de ceramide sintase (Zachary, 2018). Essa toxina interfere no metabolismo dos esfingolipídeos, rompendo as paredes celulares endoteliais e as membranas basais (Weese; Munroe, 2011). Esfingolipídios são compostos bioativos que participam da regulação do crescimento, diferenciação das funções metabólicas da célula e da morte celular apoptótica (Zachary, 2018). Wang et al (1991), sugere que a similaridade entre as fumonisinas e a base de longa cadeia dos esfingolipídios permite que elas sejam reconhecidas como substrato, estado de transição ou análogo a esfingosina N-acetiltransferase.

Microscopicamente, a substância branca afetada é liquefeita e o parênquima é alterado pelo acúmulo de fluido proteináceo de coloração rosada, com neutrófilos, linfócitos e macrófagos dispersos e, raramente, eosinófilos (Zachary, 2018). De acordo com Lemos e Alessi (1999), equinos com ELEM apresentam hipertrofia de astrócitos. Além disso, as graves alterações vasculares podem ser atribuídas ao edema e hemorragia perivascular e, talvez, as lesões astrocíticas causem o súbito aparecimento de sinais clínicos neurológicos (Lemos; Alessi, 1999). Foi demonstrado experimentalmente que fumonisina B1 causa as lesões cerebrais e hepáticas (Thomson et al., 1998). Concordando, Weese e Munroe (2011), relataram que as lesões podem ser vistas em outros órgãos, principalmente no fígado.

A leucoencefalomalácia também pode ser associada à hepatotoxicidade, e é possível que a hepatotoxicidade seja a única manifestação (Zachary, 2018). Thomson et al., (1998), relatou

que ficou claro que essa doença no cavalo pode apresentar um segundo processo, denominado síndrome hepatotóxica, que pode ou não ser acompanhada da forma neurológica. O tipo de doença que ocorre depende da dose da toxina. As duas síndromes são manifestações diferentes da mesma intoxicação. O nível de alta dosagem de fumonisina causa hepatose fatal com apenas lesões cerebrais suaves. Em contrapartida, o nível de baixa dosagem resulta em hepatose suave e lesões cerebrais severas (Marasas, 1988).

Weese e Munroe (2011), explicaram que os sinais clínicos são observados em média 3 semanas após a ingestão de milho contaminado. Além disso, os sinais são referentes à doença cerebral e incluem depressão, andar sem rumo, cegueira, decúbito, pedalada, coma e morte. Os sinais clínicos ocorrem abruptamente e incluem letargia, cegueira, ataxia e disfagia (Lahunta, 2020). Conforme Reed (2021), a mais comum é uma síndrome neurológica, caracterizada inicialmente por incoordenação, andar a esmo, anorexia intermitente, letargia, obtundação, cegueira e pressão da cabeça em superfícies sólidas. Além disso, esses sinais podem ser seguidos de hiperexcitabilidade, beligerância, agitação extrema, sudorese profunda e delírio. O curso clínico é geralmente curto com início agudo dos sinais e morte em 2 a 3 dias (Beasley, 1999).

Cavalos sobreviventes são encontrados de vez em quando e alguns deles possuem déficits neurológicos permanentes (Beasley, 1999; Reed, 2021). Na forma hepatotóxica, normalmente, são 5 a 10 dias entre o início e a morte (Beasley, 1999). Reed (2021) relatou que na síndrome hepatotóxica há aumento do volume dos lábios e das narinas, sonolência, respiração abdominal e cianose. A icterícia é normalmente proeminente em cavalos com degeneração hepática (Beasley, 1999; Reed, 2021). O diagnóstico é feito com base no estado clínico do cavalo, no histórico, manejo e exame laboratorial (hemograma e bioquímico). Há também análise dos alimentos fornecidos para o animal (Santos et al., 2013). A apresentação clínica e o histórico de possível exposição à ração contaminada deve levantar suspeita de leucoencefalomalácia, particularmente se vários animais são afetados (Weese; Munroe, 2011). Para Beasley (1999), o diagnóstico é baseado na história de ingestão de milho na dieta, sinais clínicos e lesão e o teste ELISA para fumonisina. Os parâmetros hematológicos e bioquímicos geralmente não apresentam alterações significativas e o animal não apresenta febre, o que é importante para o diagnóstico diferencial com outras encefalopatias, em particular a encefalomielite (Thomassian, 2005). Resultados do LCR análises são frequentemente normais, elevação de proteínas e contagem de células às vezes estão presentes. E a necrose liquefativa visto macroscopicamente na necropsia é geralmente diagnóstico. (Weese; Munroe, 2011). Se a necrose for severa, a contagem de células brancas do sangue e a proteína total podem ser marcadas por aumento com a predominância de neutrófilos (Kaneko, 2008). A análise de amostras representativas de ração deve ser enviada para análise, já que a doença requer uma exposição prolongada ao milho contaminado (Reed, 2021). O diagnóstico definitivo é difícil antemortem (Weese; Munroe, 2011).

O tratamento consiste no suporte (Reed, 2021). E de acordo com Thomassian (2005), o tratamento dos cavalos afetados é puramente sintomático. Weese e Munroe (2011) concordam expressando que não existe tratamento específico. Cuidados de suporte, remoção de alimentos contaminados, e eliminação da toxina pelo uso de carvão ativado são recomendados. A administração de laxantes pode auxiliar na eliminação da micotoxina do trato digestório do animal. (Thomassian, 2005). Para Reed (2021), manitol ou DMSO podem ser administrados para auxiliar a resolução do edema cerebral e laxantes e carvão ativado podem ser administrados para eliminar toxinas no trato digestivo. É necessário sedar cavalos hiperexcitáveis para minimizar lesões auto infligidas. Caso a lesão hepática seja evidente, fazer a terapia de suporte (Reed, 2021).

Outrossim, para profilaxia, o milho mofado deve ser imediatamente eliminado da alimentação do rebanho, devem-se também evitar que restos de rações permaneçam no fundo

do cacho onde poderão ser misturados a ração no dia seguinte (Thomassian, 2005). A prevenção da produção de micotoxina nos cultivos implica no controle da biossíntese da toxina e o metabolismo dos fungos no campo. Na prática é difícil controlar os fatores ambientais como temperatura e umidade das plantações (Denli, 2006). Fornecer alimentos adequados e o armazenamento de grãos em condições que desencorajam o crescimento de fungos (Reed, 2021). Além disso, os alimentos devem ser estocados em locais ideais, com pouca umidade (Santos et al., 2013).

4 CONCLUSÃO

A leucoencefalomalácia é uma doença neurológica causada pela ingestão de micotoxinas encontradas em milho, sendo relativamente comum na rotina clínica equina. É muito importante reconhecer os sinais clínicos característicos para diagnosticar e iniciar o tratamento suporte, visto que, não há cura para tal distúrbio. Além de começar a prevenção o quanto antes para não acometer outros animais. O objetivo de expor e esclarecer esse tema tão relevante na clínica veterinária foi alcançado com esta revisão.

REFERÊNCIAS

- ALBERTINO, Lukas G. et al. Clinical findings of equine leukoencephalomalacia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 41, 2021.
- BEASLEY, V. Toxicants with mixed effects on the central nervous system. In: *Veterinary Toxicology*. USA, 1999.
- CHEVILLE, N. F. Introdução à patologia veterinária. **São Paulo**, 2009.
- CONSTABLE, Peter D. Clínica Veterinária – Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos e Caprinos, grupo GEN. **Rio de Janeiro**, 2020.
- DENLI, Muzaffer; PÉREZ, José Francisco. Contaminación por micotoxinas en los piensos: efectos, tratamiento y prevención. **XXII Curso de Especialización. FEDNA**, p. 1-18, 2006.
- DOS SANTOS, Carlos Eduardo Pereira et al. Leucoencefalomalácia em equídeos da região Leste de Mato Grosso. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 41, n. 1, p. 1-6, 2013.
- KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. Clinical biochemistry of domestic animals. **Massachusetts**, USA, 2008.
- LAHUNTA, A.; GLASS, E.; KENT, M. de Lahunta's Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. **Pennsylvania**, USA, 2020.
- LEMONS, Karen Regina; ALESSI, Antonio Carlos. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunoreactive astrocytes in the Central Nervous System of normal horses and horses with leukoencephalomalacia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 19, p. 104-108, 1999.
- MARASAS, W. F. Discovery and occurrence of the fumonisins: a historical perspective. **Environmental health perspectives**, v. 109, n. suppl 2, p. 239-243, 2001.
- MARASAS, Walter Friedrich Otto et al. Leukoencephalomalacia in a horse induced by

fumonisin B₁ isolated from *Fusarium moniliforme*. 1988.

MUNROE, G.; WEESE, J. Equine Clinical Medicine. **Surgery, and reproduction. Barcelona: Manson**, v. 272, 2011.

REED, S. M.; BAYLEY, W. M.; SELTON, D. C. Medicina Interna Equina. **Rio de Janeiro**, 2021.

SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. Patologia Veterinária. Rio de Janeiro, 2016.

THOMASSIAN, A. Enfermidades dos Cavalos, editora Varela. **São Paulo**, 2005.

THOMSON, R. G.; CARLTON, W; MCGAVIN, M. D. Patologia veterinária especial de Thomson. **Rio Grande do Sul**, 1998.

WANG, E. et al. Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for diseases associated with *Fusarium moniliforme*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 266, n. 22, p. 14486-14490, 1991.

Zachary, J. F. Bases da Patologia em Veterinária. Rio de Janeiro, 2018.