

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v20n8e1992>

## Ataxia progressiva e variante heterozigótica no gene PLA2G6 em cão Border Collie: relato de caso

Alexandre Rossi Gurgel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico Veterinário, Especialista em Clínica e Cirurgia de Animais Selvagens e Exóticos. Espaço Veterinário Dr. Alexandre Gurgel, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil. E-mail: argu0807@gmail.com.

**Resumo.** As ataxias hereditárias compreendem um grupo heterogêneo de doenças neurológicas, cujas manifestações clínicas e alterações genéticas podem dificultar o diagnóstico. Objetivou-se descrever os achados clínicos, neurológicos, laboratoriais, de imagem e genéticos de uma cadela Border Collie, com quatro anos de idade, atendida com ataxia progressiva, dismetria, dificuldade para permanecer em estação e episódios de incontinência urinária. Os exames laboratoriais, a análise do líquido cefalorraquidiano e os exames de imagem da coluna vertebral não revelaram alterações capazes de justificar o quadro neurológico. A ressonância magnética do encéfalo demonstrou discreta ventriculomegalia lateral simétrica. O painel genético identificou, em heterozigose, a variante c.1516G>A (p.I506V) no gene *PLA2G6*, enquanto as variantes pesquisadas nos genes *CUBN*, *GJA9*, *MTM1* e *SOD1* não foram detectadas. Embora alterações no *PLA2G6* estejam relacionadas a doenças neurodegenerativas, a identificação dessa variante em heterozigose, associada à ausência de confirmação histopatológica e de evidências suficientes sobre sua patogenicidade, não permite estabelecer relação causal com o quadro clínico. Conclui-se que a paciente apresentava doença neurológica progressiva de etiologia indeterminada, possivelmente degenerativa, e que o achado genético deve ser interpretado com cautela e em conjunto com os demais dados clínicos e diagnósticos.

**Palavras-chave:** Ataxia, distrofia neuroaxonal, genética veterinária, neurodegeneração.

## *Progressive ataxia and a heterozygous variant in the PLA2G6 gene in a Border Collie dog: a case report*

**Abstract.** Hereditary ataxias comprise a heterogeneous group of neurological disorders whose clinical manifestations and genetic alterations may complicate diagnosis. This report aimed to describe the clinical, neurological, laboratory, imaging, and genetic findings in a four-year-old female Border Collie presenting with progressive ataxia, dysmetria, difficulty remaining standing, and episodes of urinary incontinence. Laboratory tests, cerebrospinal fluid analysis, and spinal imaging revealed no abnormalities that could explain the neurological signs. Brain magnetic resonance imaging showed mild symmetrical enlargement of the lateral ventricles. A genetic panel identified the c.1516G>A (p.I506V) variant in the *PLA2G6* gene in heterozygosity, whereas the variants investigated in the *CUBN*, *GJA9*, *MTM1*, and *SOD1* genes were not detected. Although *PLA2G6* alterations have been associated with neurodegenerative diseases, the heterozygous finding, together with the absence of histopathological confirmation and sufficient evidence of pathogenicity, does not establish a causal relationship with the clinical signs. The patient was therefore considered to have a progressive neurological disorder of undetermined etiology, possibly degenerative, and the genetic finding should be interpreted cautiously and in conjunction with the other clinical and diagnostic data.

**Keywords:** Ataxia, neurodegeneration, dog, veterinary genetics.

## Introdução

A distrofia neuroaxonal é uma doença recentemente estudada em cães e humanos, envolvendo mutações genéticas em genes como CUBN, GJA9, MTM1, PLA2G6 e SOD1 ([Alveirinho et al., 2026](#); [Moliner et al., 2003](#)). Essa doença se enquadra num grupo de patologias neurodegenerativas em humanos e animais, caracterizada por início insidioso e rápida progressão ([Guo et al., 2018](#); [Kurtovic-Kozaric et al., 2024](#)).

Muitas condições neurológicas hereditárias são observadas em cães, incluindo distúrbios congênitos, neonatais e de início tardio, tanto progressivos como não progressivos. A endogamia pode levar cães a herdar duas cópias da variante genética causadora da doença, resultando em sintomas clínicos. A pesquisa genética para identificar a variante causal de uma doença pode ser feita por meio de investigações em todo o genoma ou de genes candidatos. Em cães de raça pura, doenças hereditárias são mais comuns devido à seleção genética ao longo de gerações ([Kleiter et al., 2011](#); [Nicholas & Tammen, 2023](#)).

O sequenciamento do genoma do cão em 2005 permitiu a identificação de Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) em várias raças, sendo uma ferramenta importante para o mapeamento genômico de doenças em cães. A Herança Mendeliana Online em Animais (OMIA) ([Nicholas & Tammen, 2023](#)) documenta distúrbios hereditários em 484 espécies, incluindo 418 distúrbios específicos em cães, com 355 variantes genéticas identificadas. Essas informações são valiosas para o diagnóstico e tratamento de doenças genéticas em animais ([Kleiter et al., 2011](#); [Nicholas & Tammen, 2023](#)).

A pesquisa genética em cães tem sido fundamental para identificar variantes genéticas causadoras de doenças hereditárias, auxiliando o diagnóstico e o desenvolvimento de possíveis tratamentos para essas condições ([Kleiter et al., 2011](#); [Nicholas & Tammen, 2023](#)).

O objetivo deste relato é descrever os achados clínicos, neurológicos, laboratoriais, de imagem e genéticos de uma cadela Border Collie adulta com quadro neurológico progressivo, na qual foi identificada a variante c.1516G>A (p.I506V), em heterozigose, no gene PLA2G6, discutindo sua possível relevância clínica e as limitações para o estabelecimento de uma associação causal entre essa variante e a distrofia neuroaxonal.

## Ataxias hereditárias e doenças neurodegenerativas em cães

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e geralmente fatal, caracterizada pela degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores localizados no córtex motor, tronco encefálico e medula espinhal, resultando em perda progressiva da função muscular ([Cavaco, 2016](#); [Queiroz et al., 2023](#); [Story et al., 2020](#); [Xerez, 2008](#)). A maioria dos casos é classificada como esporádica, enquanto aproximadamente 5–10% apresenta agregação familiar. Entretanto, variantes genéticas patogênicas também podem ser identificadas em indivíduos sem histórico familiar conhecido. A doença manifesta-se predominantemente na vida adulta, embora possa ocorrer em diferentes faixas etárias. Os principais sinais incluem fraqueza e atrofia muscular progressivas, fasciculações, câibras, espasticidade, disartria, disfagia e comprometimento respiratório. Alterações em genes como *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* e *FUS* estão entre as causas genéticas mais bem estabelecidas, sendo a expansão em *C9orf72* e as variantes em *SOD1* particularmente relevantes nos casos familiares. Neuropatologicamente, a ELA caracteriza-se pela perda de neurônios motores, neuroinflamação e acúmulo anormal de proteínas. Inclusões contendo TDP-43, proteína codificada pelo gene *TARDBP*, são observadas na maioria dos casos, enquanto agregados de SOD1 ou FUS estão associados principalmente aos respectivos subtipos genéticos. A ELA apresenta ampla heterogeneidade clínica e pode ser classificada conforme a região de início e o fenótipo predominante, não existindo uma divisão universal em exatamente quatro tipos. A progressão do comprometimento da musculatura respiratória constitui uma das principais causas de morte. Embora existam medicamentos capazes de retardar modestamente a progressão da doença ou destinados a determinados subtipos genéticos, não há tratamento curativo. Dessa forma, o acompanhamento multidisciplinar especializado é fundamental para controlar os sintomas, preservar a funcionalidade e melhorar a qualidade de vida dos paciente ([Story et al., 2020](#)).

Foi utilizado o sequenciamento completo do exoma, por meio da tecnologia Illumina de última geração, para analisar os éxons de genes codificadores de proteínas e outras regiões genômicas em dois pacientes afetados. Em uma menina de oito anos, foi identificada uma deleção homozigótica de quatro

nucleotídeos no gene *PANK2*, ocasionando uma mutação do tipo *frameshift*, associada ao desenvolvimento de distonia, fraturas ósseas, rigidez muscular, movimentos anormais e falta de coordenação. Em outro paciente, com um ano e meio de idade, foi identificada uma mutação *missense* no gene *PLA2G6*, associada à fraqueza muscular e à regressão do neurodesenvolvimento ([Dastsooz et al., 2017](#)).

A mielopatia degenerativa canina é uma condição que apresenta sinais clínicos semelhantes aos da esclerose lateral primária em humanos ([Pellegrino, 2013](#); [Sisó et al., 2006](#); [Story et al., 2020](#); [Suraniti et al., 2016](#)). Geralmente afeta cães idosos de raças grandes, como o Pastor Alemão, embora também possa ocorrer em outras raças, como Pembroke Welsh Corgi e Boxer ([Sisó et al., 2006](#); [Suraniti et al., 2016](#)). A idade de início dos sinais neurológicos é, em geral, superior a cinco anos, não havendo predisposição sexual. A doença manifesta-se como uma mielopatia progressiva e não dolorosa, inicialmente acometendo os membros pélvicos e podendo evoluir para os membros torácicos, além de causar disfunção vesical e dispneia ([Pellegrino, 2013](#)). O diagnóstico é realizado por exclusão de outras enfermidades e confirmado por exame histopatológico post mortem ([Santos et al., 2020](#); [Suraniti et al., 2016](#)). Embora a etiologia exata permaneça desconhecida, foi identificada uma mutação no gene *SOD1* associada à doença em diversas raças ([Sisó et al., 2006](#)).

Embora não exista cura conhecida, algumas estratégias terapêuticas podem ser empregadas com o objetivo de retardar a progressão da doença, incluindo o uso de antioxidantes, suplementos nutricionais e programas de reabilitação física. O prognóstico em longo prazo é desfavorável, sendo caracterizado por deterioração clínica progressiva na maioria dos cães afetados ([Santos et al., 2020](#); [Suraniti et al., 2016](#)). A identificação precoce da mutação genética pode contribuir para a prevenção da doença em futuras gerações por meio de programas de seleção genética ([Nicholas, 2003](#); [Sisó et al., 2006](#)).

As degenerações axonais constituem um grupo de distúrbios caracterizados pela degeneração dos axônios e pela formação de esferoides no sistema nervoso central, afetando simultaneamente múltiplos sistemas neuronais. Essas lesões são, em geral, bilaterais, simétricas e difusas, podendo comprometer predominantemente a medula espinhal (mielopatias) ou o encéfalo e a medula espinhal (mieloencefalopatias) ([Santos et al., 2020](#); [Sisó et al., 2006](#)). As manifestações clínicas incluem alterações da marcha, fraqueza e incoordenação motora, razão pela qual o termo "ataxia" é frequentemente empregado na denominação dessas enfermidades. Normalmente, essas doenças acometem animais jovens, com início insidioso dos sinais clínicos nos membros pélvicos. Os principais achados clínicos incluem déficits proprioceptivos, fraqueza e incapacidade de locomoção ([Pellegrino, 2013](#); [Suraniti et al., 2016](#)).

Diversas enfermidades integram esse grupo, entre elas a distrofia Neuroaxonal Infantil (NAD), uma doença rara e de rápida progressão ([Alveirinho et al., 2026](#)). Em cães da raça Papillon, foi identificada uma variante patogênica no gene *PLA2G6* como responsável pelos casos de NAD. Dessa forma, recomenda-se a realização de testes genéticos em animais dessa raça para prevenir o nascimento de filhotes afetados. As neuropatias hereditárias em cães são relativamente frequentes, progressivas e, na maioria dos casos, fatais, acometendo diversas raças. A identificação precoce dessas enfermidades é fundamental para o manejo clínico adequado e para a implementação de programas de controle genético, contribuindo para o bem-estar animal e para a redução da disseminação de doenças hereditárias ([Nibe et al., 2007](#); [Nicholas, 2003](#); [Sisó et al., 2006](#); [Stee et al., 2023](#); [Story et al., 2020](#)).

A identificação de mutações responsáveis por doenças genéticas permite um diagnóstico mais preciso e amplia as perspectivas para o desenvolvimento de terapias capazes de retardar ou interromper a progressão dessas enfermidades. Além disso, animais de companhia acometidos por doenças hereditárias podem servir como importantes modelos para o estudo de novas abordagens terapêuticas aplicáveis à medicina humana. Nesse contexto, a realização de testes genéticos e a seleção reprodutiva baseada em informações moleculares são fundamentais para reduzir a disseminação dessas doenças nas futuras gerações de cães ([Nicholas, 2003](#); [Story et al., 2020](#)).

A distrofia neuroaxonal (DNA) é uma doença neurodegenerativa causada por mutações no gene *PLA2G6*, que acomete cães e humanos. Um tipo específico da doença, denominado Distrofia Neuroaxonal Infantil (INAD), foi identificado em cães da raça Papillon em 1995, sendo caracterizado por sinais clínicos como ataxia, tremores e cegueira. A presença de mutações no gene *PLA2G6* foi

confirmada em cães Papillon afetados pela INAD, bem como em animais da América do Norte e da Europa. Os cães acometidos apresentam tremores, ataxia e cegueira, associados à formação de esferoides no sistema nervoso central. A doença apresenta herança autossômica recessiva, e os animais afetados geralmente desenvolvem os primeiros sinais clínicos entre 13 e 16 semanas de idade, vindo a óbito entre sete e oito meses de idade. A realização de testes genéticos é fundamental para identificar animais portadores e evitar a reprodução de indivíduos afetados, contribuindo para reduzir a disseminação da doença ([Nicholas, 2003](#); [Sisó et al., 2006](#); [Story et al., 2020](#); [Tsuboi et al., 2017](#)).

Foram utilizadas amostras de uma família de cães da raça Papillon afetada pela doença para a análise de variantes genéticas específicas. Identificou-se que a mutação *missense* c.1579G>A está associada à enfermidade. Essa mutação afeta a enzima Fosfolipase Cálcio Independente A2 $\beta$  (iPLA2 $\beta$ ) canina, promovendo a substituição do aminoácido alanina por treonina na posição 527 (Ala527Thr). A iPLA2 $\beta$  participa da liberação de ácidos graxos das membranas celulares, e essa alteração pode comprometer sua função. A mesma mutação também foi identificada em um modelo murino de INAD. Em cães da raça Papillon, essa variante está associada à formação de esferoides no sistema nervoso central ([Story et al., 2020](#); [Tsuboi et al., 2017](#)).

Em humanos, a INAD apresenta um amplo espectro de manifestações patológicas, incluindo a formação de esferoides em diversos tecidos, além do sistema nervoso central, e o acúmulo de ferro em aproximadamente metade dos pacientes. Algumas mutações no gene *PLA2G6*, incluindo a variante identificada em cães Papillon, também foram descritas em pacientes com INAD. A diversidade das manifestações clínicas pode estar relacionada à localização específica das mutações ao longo do gene ([Story et al., 2020](#); [Tsuboi et al., 2017](#)).

A presença dessa mutação em cães da raça Papillon torna esses animais um importante modelo experimental para o estudo da INAD humana, fornecendo informações relevantes sobre variantes que não acometem os nervos periféricos nem promovem acúmulo de ferro no cérebro. Entretanto, os mecanismos pelos quais a disfunção do gene *PLA2G6* resulta em degeneração axonal ainda não são completamente compreendidos. Estudos demonstraram aumento da expressão da enzima iPLA2 $\beta$  nos esferoides axonais. Contudo, a relação entre a mutação genética e a formação dessas estruturas permanece incerta, evidenciando a necessidade de novas investigações ([Story et al., 2020](#); [Tsuboi et al., 2017](#)).

Estudos anteriores demonstraram que a iPLA2 $\beta$  está presente em diversas regiões do cérebro, incluindo aquelas nas quais são observados esferoides axonais em cães com INAD. Em modelos animais deficientes em *PLA2G6*, a degeneração das membranas mitocondriais e sinápticas ocorre antes da formação dos esferoides, podendo desencadear apoptose neuronal. A compreensão desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a INAD e outras doenças neurodegenerativas. Além disso, estudos ressaltam a importância da utilização de modelos animais na investigação de doenças genéticas raras e complexas, como a INAD, bem como da elucidação de seus mecanismos moleculares, visando ao desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes ([Story et al., 2020](#); [Tsuboi et al., 2017](#)).

A distrofia neuroaxonal (NAD) compreende um grupo de doenças hereditárias ou adquiridas que acometem humanos e animais, caracterizadas pela presença disseminada de axônios dilatados (esferoides) no sistema nervoso central e, ocasionalmente, no sistema nervoso periférico ([Moliner et al., 2003](#)). Esferoides axonais foram identificados em cães e gatos com NAD, geralmente associados a outras alterações neuropatológicas, como a atrofia cerebelar. A doença apresenta herança autossômica recessiva, e algumas raças caninas, como o Rottweiler, possuem predisposição genética para seu desenvolvimento. Os principais sinais clínicos incluem hipermetria dos membros torácicos, ataxia generalizada, relutância em saltar, desequilíbrio e tremores. O diagnóstico tem sido associado a uma variante genética específica no gene *VPS11*. Embora mais frequentemente descrita em determinadas raças de cães, a NAD também foi observada em outras espécies, como ovelhas, gatos e guaxinins. Em humanos, enfermidades semelhantes incluem a síndrome de Hallervorden-Spatz e a doença de Seitelberger. Além disso, deficiência de vitamina E, diabetes mellitus e exposição a toxinas podem contribuir para o desenvolvimento da doença. Estudos imuno-histoquímicos sugerem que o comprometimento do transporte axonal constitui o principal mecanismo envolvido na formação dos

esferoides ([Gill & Hewland, 1980](#); [Nicholas & Tammen, 2023](#); [Pintus et al., 2016](#); [Sacre et al., 1993](#); [Stee et al., 2023](#); [Story et al., 2020](#)).

Um filhote de Jack Russell Terrier, com nove semanas de idade, apresentava alterações comportamentais desde os primeiros dias após sua chegada ao novo lar. O animal era hiperativo, hipermétrico, apresentava dificuldade para manter o equilíbrio e ausência de percepção visual. O exame neurológico revelou reflexos lentos e descoordenados, enquanto a microscopia eletrônica evidenciou esferoides em fibras mielinizadas e axônios distróficos. Não foram observadas lesões nos tecidos neurais, embora tenham sido identificados raros nódulos gliais. Os axônios distendidos continham material intracelular compactado e, em alguns axônios aparentemente normais, observaram-se estruturas anormais entre os neurofilamentos. Apesar de o córtex cerebral apresentar aspecto normal à microscopia óptica, a microscopia eletrônica revelou dilatações axonais em contato com o pericário cortical. Uma característica neuropatológica marcante foi a ampla distribuição de esferoides distróficos, predominantemente na substância cinzenta do sistema nervoso central, acompanhada de grave comprometimento de núcleos sensoriais, incluindo os proprioceptivos e vestibulares. Os estudos de microscopia óptica e eletrônica demonstraram que esses esferoides eram semelhantes aos observados na distrofia neuroaxonal humana e em casos descritos em cães da raça Rottweiler, gatos, ovelhas e filhotes de Chihuahua. Entretanto, neste caso, as lesões eram mais extensas e severas, assemelhando-se mais ao padrão descrito na doença humana. Em outros animais afetados observaram-se diferentes graus de atrofia cerebelar, alteração que não foi identificada nesse filhote. Os distúrbios neurológicos observados em humanos com INAD, bem como em gatos e cães da raça Rottweiler, apresentam herança autossômica recessiva. Como não havia informações sobre os irmãos da ninhada nem sobre ninhadas anteriores, os autores sugeriram que a distrofia axonal observada nesse caso poderia estar relacionada a um erro inato do metabolismo. Esse relato descreve um distúrbio neurológico progressivo raro em um Jack Russell Terrier, cujas características neuropatológicas diferem significativamente das observadas em outros relatos de Terriers com ataxia ([Dastsooz et al., 2017](#); [Degl'Innocenti et al., 2017](#); [Nibe et al., 2007](#)).

A ataxia cerebelar hereditária compreende um grupo de doenças neurodegenerativas que acometem o cerebelo e outras estruturas do sistema nervoso central. Os principais sinais clínicos incluem instabilidade postural e perda da coordenação motora. Existem diferentes formas de ataxias hereditárias em cães, cada uma com características neuropatológicas, idade de início e velocidade de progressão distintas. Essas enfermidades acometem diversas raças e apresentam manifestações clínicas variáveis. A ataxia cerebelar pode ocorrer como manifestação isolada de comprometimento cerebelar ou estar associada a outros déficits neurológicos. Em geral, apresenta evolução gradual e progressiva, culminando na deterioração funcional do cerebelo ([Bildfell et al., 1995](#); [Cocostîrc et al., 2023](#); [Nibe et al., 2007](#); [Stee et al., 2023](#)).

A ataxia cerebelar caracteriza-se, principalmente, por hipermetria simétrica e dismetria, resultando em flexão excessiva dos membros durante a marcha. Em contraste, a ataxia espinocerebelar é descrita como apresentando marcha mais "dançante". Uma forma de distrofia neuroaxonal cerebelar foi identificada em cães Border Collie de trabalho da Nova Zelândia e da Austrália, caracterizada por hipermetria, postura de base alargada, tremores e ataxia. A presença de esferoides no cerebelo e na substância branca sugere herança autossômica recessiva. Na Nova Zelândia, um Border Collie apresentou degeneração cerebelar progressiva, com início dos sinais clínicos, incluindo ataxia, às seis semanas de idade. Casos semelhantes foram observados em outros filhotes da mesma ninhada. Os animais apresentaram rápida deterioração clínica e foram submetidos à eutanásia em decorrência da grave incoordenação motora e dos tremores progressivos ([Clark et al., 1982](#); [Cocostîrc et al., 2023](#)).

O exame *post-mortem* revelou alterações cerebelares em cães da raça Border Collie, incluindo leve compressão da *folia* anterior do vérmis e aumento moderado da tireoide. O exame histológico evidenciou perda de células granulares e de Purkinje, sendo que as células remanescentes apresentavam vacuolização. Não foram observadas lesões em outros órgãos, exceto hiperplasia da tireoide. As alterações cerebelares observadas foram semelhantes às descritas na degeneração cerebelar hereditária de Collies. A ocorrência da doença em ninhadas aparentadas sugere uma predisposição genética. As abiotrofias cerebelares afetam principalmente as células de Purkinje e são mais frequentes em cães jovens. Entretanto, casos de início tardio já foram descritos em algumas raças, incluindo Old English Sheepdogs e Gordon Setters, nas quais a doença apresenta herança autossômica recessiva. A etiologia

dessas enfermidades ainda não está completamente esclarecida ([Gill & Hewland, 1980](#); [Olby et al., 2004](#); [Steinberg et al., 2000](#)).

A ressonância magnética revelou atrofia cerebelar difusa em todos os 20 cães avaliados, enquanto as tomografias computadorizadas realizadas em quatro animais não evidenciaram alterações. A análise do líquido cefalorraquidiano demonstrou concentração proteica dentro dos valores de referência em todos os cães, exceto em um animal, que apresentou aumento moderado da concentração proteica na amostra coletada post-mortem. O exame histopatológico revelou perda acentuada de neurônios de Purkinje no cerebelo. A análise dos pedigrees de 52 cães identificou uma ancestral comum nascida na década de 1950. A enfermidade acometeu animais de ambos os sexos, com proporção aproximada de 1 fêmea para 1,3 machos. Em diversas ninhadas, pelo menos dois irmãos foram afetados. Além disso, a idade média de manifestação dos sinais clínicos foi 1,57 ano mais precoce nos descendentes em comparação aos seus progenitores. A prevalência da doença foi estimada em um caso para cada 400 cães da raça American Staffordshire Terrier ([Olby et al., 2004](#)).

Os pedigrees de 37 cães foram analisados para determinar o padrão de herança da enfermidade. Os resultados demonstraram herança autossômica recessiva, com frequência estimada de 39% para o alelo deletério, explicando o agrupamento familiar dos casos. Na raça American Staffordshire Terrier, o aumento da prevalência da doença reforça a importância da implantação de testes genéticos para identificação de animais portadores antes da reprodução. Os autores sugerem que a enfermidade possa estar relacionada a um defeito genético envolvendo expansões de repetições de trinucleotídeos ou pentanucleotídeos. Comparações com doenças semelhantes em humanos também indicam possíveis genes candidatos envolvidos na patogênese ([Olby et al., 2004](#); [Steinberg et al., 2000](#)).

O grau de degeneração cerebelar, documentado por meio de avaliação histopatológica, pode explicar as diferenças na manifestação clínica observadas entre as raças. Uma única mutação em um *locus* pode resultar em ampla variabilidade fenotípica, contribuindo para a diversidade de apresentações clínicas dentro de uma mesma raça. A caracterização detalhada dos sinais clínicos pode auxiliar na diferenciação entre as diferentes síndromes cerebelares. A ressonância magnética constitui um importante método auxiliar para o diagnóstico da degeneração cerebelar em Staffordshire Terriers. Nesses animais, o cerebelo apresenta redução de volume, e o estreitamento da *folia* cerebelar resulta em aumento do espaço subaracnoideo, facilmente observado em imagens ponderadas em T2. Esse estudo descreveu o primeiro caso de degeneração cerebelar em um Staffordshire Terrier adulto, caracterizado por evolução clínica lenta e redução acentuada do volume cerebelar ([Bildfell et al., 1995](#); [Kleiter et al., 2011](#); [Speciale & De Lahunta, 2003](#)).

As camadas moleculares, granulares e de células de Purkinje no cerebelo do terrier de Staffordshire deste estudo foram reduzidas em tamanho, bem como na biópsia cerebelar de um cão maduro mestiço. Já nos spaniels da Bretanha, a degeneração cerebelar foi limitada às células de Purkinje, com leves alterações nas outras camadas. A degeneração nessa raça foi menos grave, especialmente nos hemisférios laterais, preservando 68% das células de Purkinje. Os cães afetados, entre 6 e 40 meses, exibiam anormalidades na marcha, com postura ampla na base dos membros posteriores e movimentos hipermétricos dos membros anteriores. A progressão da doença resultava em ataxia troncular grave, dificuldade de locomoção e perda da resposta de ameaça normal ([Bildfell et al., 1995](#); [Kleiter et al., 2011](#); [Speciale & De Lahunta, 2003](#)).

A progressão da degeneração cortical cerebelar geralmente é lenta, podendo ocorrer ao longo de meses ou anos. Em dois cães foi observado leve tremor de cabeça. Seis dos 22 cérebros avaliados apresentaram evidências de degeneração cortical cerebelar bilateral, caracterizada por perda de células de Purkinje, gliose e alterações nas camadas do córtex cerebelar. Nos cães clinicamente afetados, as lesões localizaram-se na *folia* do córtex cerebelar. Em raças como Old English Sheepdog, as lesões estendiam-se ao vermis cerebelar. Também foi observado aumento do número de células gliais nos núcleos cerebelares desses animais. A degeneração cortical cerebelar apresenta caráter hereditário em raças como Kerry Blue Terrier, Gordon Setter e Rough Collie. Um dos estudos descreveu a enfermidade em um filhote de nove semanas de idade, oriundo de uma linhagem predominantemente Labrador Retriever, que apresentava ataxia dos membros pélvicos ([Bildfell et al., 1995](#); [Olby et al., 2004](#); [Steinberg et al., 2000](#)).

O animal, adquirido com seis semanas de idade, passou a apresentar alterações do equilíbrio nas duas semanas subsequentes. Tratava-se de um filhote proveniente do cruzamento entre uma fêmea Labrador Retriever pura e um macho mestiço de Labrador Retriever. Outro filhote da mesma ninhada foi submetido à eutanásia em decorrência de uma enfermidade neurológica. O exame neurológico revelou ataxia leve dos membros pélvicos, hipermetria dos membros torácicos e oscilação do tronco. O perfil bioquímico sérico e o hemograma não apresentaram alterações. O tutor optou por não realizar exames complementares, permanecendo apenas o acompanhamento clínico. Três semanas depois, a ataxia progrediu para os quatro membros, acompanhada de tremor intencional de cabeça, sugerindo um distúrbio cerebelar progressivo. Aos cinco meses de idade, foram observados episódios semelhantes a crises convulsivas, que se tornaram mais frequentes aos dez meses. Na necropsia, verificou-se que o cerebelo apresentava aproximadamente um terço do tamanho esperado, associado a alterações microscópicas no córtex e na substância branca cerebelar, além de redução acentuada do número de células de Purkinje. O animal foi submetido à eutanásia aos 12 meses de idade. Esses achados são compatíveis com um distúrbio cerebelar progressivo de origem degenerativa ou inflamatória ([Bildfell et al., 1995](#)).

Três filhotes machos da raça Bulldog, oriundos do mesmo casal reprodutor, apresentaram sinais compatíveis com uma enfermidade de provável origem hereditária. A tomografia computadorizada evidenciou discreta dilatação ventricular em um dos animais, sem realce após a administração de contraste. Dois cães foram submetidos à eutanásia aos oito meses de idade devido à progressão do quadro clínico. O exame histopatológico revelou lesões cerebelares graves, incluindo perda de células de Purkinje. As alterações eram bilaterais, simétricas e mais acentuadas em determinadas regiões do cerebelo. Também foram observadas proliferação de células gliais e degeneração Walleriana, evidenciada por dilatação das bainhas de mielina. A degeneração cerebelar hereditária ocorre em diversas espécies e caracteriza-se por sinais clínicos como ataxia e tremores, geralmente associados a lesões predominantes no córtex cerebelar. Diversas raças caninas são acometidas, incluindo American Staffordshire Terrier, Beagle e Border Collie, cada uma apresentando características clínicas e neuropatológicas particulares. Em Scottish Terriers, por exemplo, a enfermidade apresenta herança autossômica recessiva e manifesta-se por sinais cerebelares geralmente discretos. Estudos recentes buscaram quantificar neurônios de Purkinje e corpos de poliglicosano em cães afetados e controles, além de caracterizar os aspectos imuno-histoquímicos e ultraestruturais dessas alterações ([Chieffo et al., 1994](#); [Gandini et al., 2005](#); [Urkasemsin et al., 2012](#)).

A degeneração cortical cerebelar hereditária apresenta prevalência estimada de um caso para cada 1.335 Scottish Terriers registrados no American Kennel Club (AKC). O principal achado histopatológico consiste na perda de neurônios de Purkinje, principalmente no vermis cerebelar. A quantificação desses neurônios confirmou redução significativa nos animais afetados. Não foram observadas diferenças na distribuição regional dessas células entre os cães do grupo controle. A preservação dos neurônios do lobo floculonodular pode explicar a ausência de sinais vestibulares em Scottish Terriers acometidos. Achado semelhante foi descrito em humanos com atrofia de múltiplos sistemas. Em modelos experimentais com roedores, a perda de neurônios de Purkinje pode ocorrer de forma diferenciada entre os hemisférios cerebelares e o vermis, padrão que não foi observado nos Scottish Terriers. A correlação entre a perda neuronal e a gravidade dos sinais clínicos não pôde ser estabelecida devido às limitações na quantificação dos sintomas. Os mecanismos responsáveis pela perda seletiva desses neurônios permanecem desconhecidos ([Chieffo et al., 1994](#)).

Os corpos de poliglicosano são inclusões constituídas por glicoproteínas complexas insolúveis, associadas tanto ao envelhecimento fisiológico quanto a doenças neurodegenerativas, como a doença de Lafora. Foi demonstrada associação estatisticamente significativa entre a redução do número de neurônios de Purkinje e a presença de corpos de poliglicosano, sugerindo possível relação entre esses achados. Exames complementares, como métodos de imagem e avaliação histopatológica, são importantes para o diagnóstico das doenças neurológicas hereditárias em cães. Entretanto, os testes genéticos permanecem essenciais para identificar a variante causal e estabelecer o diagnóstico definitivo ([Cocostîr et al., 2023](#); [Urkasemsin et al., 2012](#)).

A genética mendeliana concentra-se em doenças monogênicas, não contemplando características poligênicas ou multifatoriais. O sequenciamento do genoma canino e os avanços da genética molecular

possibilitaram a identificação de mais de 200 variantes associadas a doenças hereditárias em cães na última década. As enfermidades neurológicas hereditárias com variantes causais já identificadas encontram-se resumidas em tabelas específicas, sendo a maioria delas transmitida por herança autossômica recessiva ([Cocostîrc et al., 2023](#); [Urkasemsin et al., 2012](#)).

No diagnóstico das doenças neurológicas hereditárias em cães, é fundamental considerar os sinais clínicos, a idade de início e a evolução da enfermidade. Estudos envolvendo animais em diferentes estágios da doença poderão esclarecer a relação temporal entre a distribuição dos corpos de poliglicosano e a degeneração neural, além de permitir melhor compreensão do padrão de perda dos neurônios de Purkinje ao longo da evolução da doença ([Cocostîrc et al., 2023](#); [Urkasemsin et al., 2012](#)).

Treze filhotes de Pastor Belga Malinois provenientes de cinco ninhadas diferentes, nascidos entre 1995 e 2009, foram avaliados quanto às características clínicas, histopatológicas e de imagem, além da análise genealógica. Constatou-se que a raça apresenta uma forma hereditária de ataxia cerebelar, cujos sinais clínicos surgem antes dos dois meses de idade. Entre os principais achados neuropatológicos destacaram-se a degeneração esponjosa bilateral e simétrica dos núcleos cerebelares, acompanhada pela presença de vacúolos na camada granular e na substância branca da *folia* cerebelar. Alguns filhotes também apresentavam vacuolização no tronco encefálico e na medula espinhal. Além disso, defeitos genéticos associados simultaneamente à coloração da pelagem e ao sistema nervoso foram descritos em outras espécies, como visons e gatos. Em cães, uma síndrome genética foi relacionada à associação entre alterações degenerativas do sistema nervoso central, diluição da pelagem e degeneração das células de Purkinje no cerebelo ([Chieffo et al., 1994](#); [Kleiter et al., 2011](#)).

A neurodegeneração é um processo complexo caracterizado pela perda progressiva de neurônios, cuja fisiopatologia ainda não está completamente esclarecida. Diversos agentes neuroprotetores têm sido investigados com o objetivo de retardar a progressão dessas enfermidades. Entre eles, o riluzol demonstrou benefícios modestos no tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA), promovendo discreto aumento da sobrevida e preservação temporária da função motora. Apesar desses avanços, ainda não existem terapias específicas estabelecidas para as doenças neurodegenerativas associadas ao gene *PLA2G6*. Dessa forma, o tratamento permanece baseado em medidas de suporte e na investigação de novas estratégias neuroprotetoras ([Bansal & Singh, 2018](#); [Bellingham, 2011](#)).

## Relato do caso

Em 3 de abril de 2024, foi atendida na Clínica Veterinária Espaço Veterinário Dr. Alexandre Gurgel Ltda. uma cadela da raça Border Collie, com quatro anos de idade, pelagem merle e histórico de dificuldade progressiva para levantar-se, acompanhada de episódios frequentes de incontinência urinária. Segundo o tutor, o quadro clínico vinha se agravando ao longo do tempo, apesar da realização de diversos exames laboratoriais, incluindo hemograma e perfil bioquímico sérico. Também foi realizada sorologia para *Ehrlichia canis*, com resultado negativo (escore zero). A urinálise revelou bilirrubina 1(+), proteína 2(+) e cristais de oxalato de cálcio 1(+).

Ao exame ultrassonográfico observaram-se lama biliar, aumento dos linfonodos ilíacos mediais e jejunal, além de moderada distensão vesical com espessamento da parede. As concentrações séricas dos hormônios tireoidianos encontravam-se dentro dos valores de referência. Radiografias da coluna toracolombar, da região lombossacra e das articulações coxofemorais não evidenciaram alterações dignas de nota ([Figura 1](#) e [2](#)).

Espaços e forames intervertebrais preservados e partes ósseas avaliadas íntegras. O exame radiográfico nestas projeções não evidenciou nenhuma alteração nas partes analisadas.

Articulações coxofemorais preservadas: congruentes e coaptadas, ambas as patelas inseridas no sulco troclear e partes ósseas envolvidas preservadas. Tendo em vista todos esses exames anteriores apresentados pelos tutores e estar tomando meloxicam na dose de 0,1 mg/kg sem melhora do quadro clínico, foi realizado o exame físico da paciente. O animal apresentava ataxia de membros posteriores, dismetria em membros anteriores em sua locomoção e intensa dificuldade em se levantar para se manter em estação. O exame físico completo, como palpação abdominal, não demonstrou alterações paramétricas, nas mucosas, nos linfonodos palpáveis, na temperatura corporal e nas frequências cardíaca e respiratória.

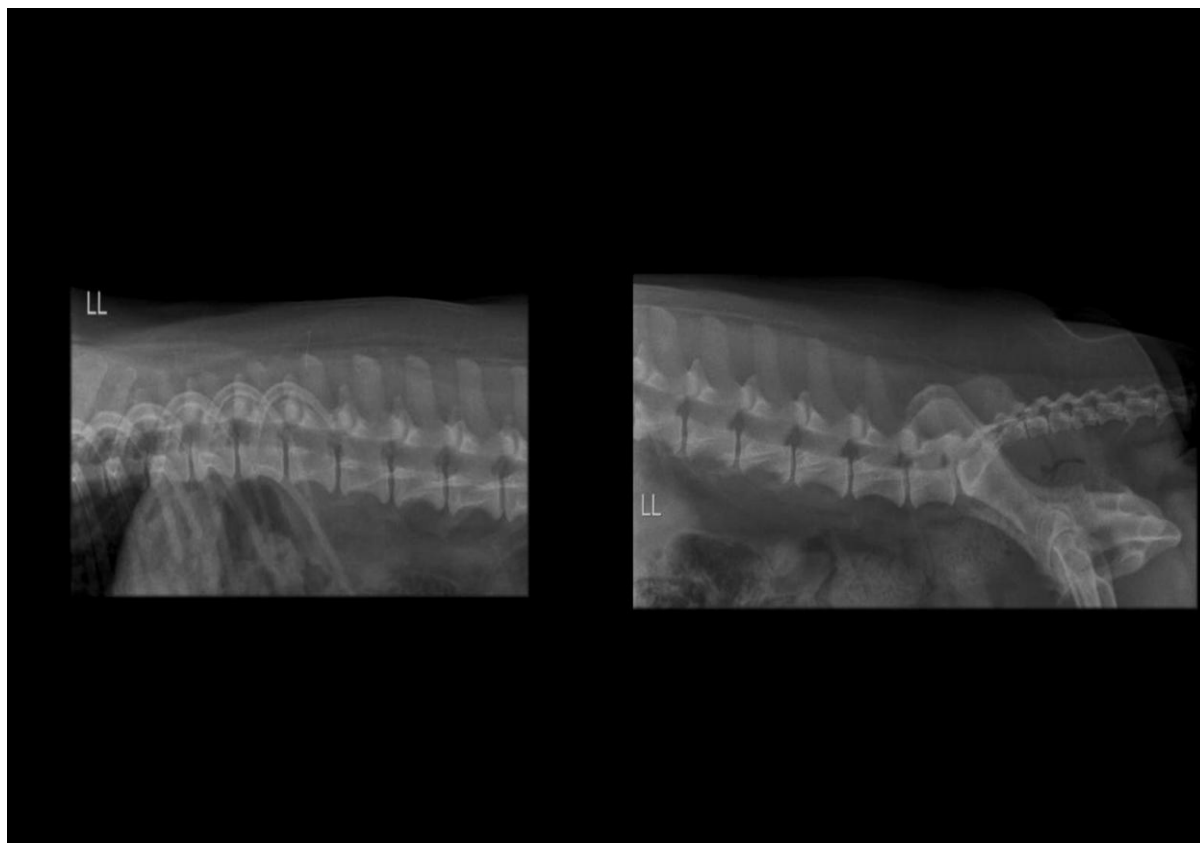


**Figura 1.** Radiografias de coluna toracolombar e lombo-sacra em decúbito lateral direito, em 20 de fevereiro de 2024.



**Figura 2.** Radiografia de articulações coxofemorais em decúbito dorsal em 20/02/2024.

Passou-se então para um exame neurológico mais apurado, como observação do estado mental alerta, postura sugerindo paresia de membros posteriores e marcha dismétrica de anteriores. Na avaliação dos nervos cranianos, não foram observadas alterações; também não foram observadas alterações oculares como síndrome de Horner, nistagmo. À palpação muscular não se observou alteração do tônus, em nenhum dos segmentos palpados, como músculos de membros, coluna, músculos de mastigação e do crânio. Na avaliação dos reflexos espinhais observou-se discreta diminuição dos reflexos patelar, tibial, cranial e gastrocnêmio. À palpação bilateral, em toda a extensão da coluna, não se observou nenhuma sensibilidade dolorosa, nem mesmo alteração do reflexo do panículo, bem como alteração do reflexo em dor profunda. E em nenhum momento constatou-se déficit proprioceptivo. Foi solicitada então, nesse período, a realização de outros exames complementares, como tomografia computadorizada de toda extensão da coluna e exame de liquor ([Anexo 1](#)).

Em 3 de abril de 2024, foi realizada a interrupção da medicação anterior (meloxicam) e passou-se a utilizar a prednisolona na dose de 1 mg/kg.

Em 16 de maio de 2024, com os resultados dos exames acima mencionados e com a nova prescrição, o animal apresentou significativa melhora do quadro clínico, com boa locomoção, sem dificuldade para se levantar, mas ainda com certo escape de urina.

Como resultado da tomografia computadorizada da coluna vertebral, abrangendo os segmentos cervical, torácico, lombar e lombossacro, foram obtidas imagens no plano transversal antes e após a administração intravenosa do meio de contraste, utilizando técnica multislice, com espessura de corte de 0,6 mm e posterior reconstrução multiplanar das imagens. O canal vertebral apresentou contornos e dimensões preservados, sem evidências de massas patológicas em seu interior ou de compressão medular nos segmentos avaliados. Os forames neurais encontravam-se livres de comprometimentos. Os corpos vertebrais estavam alinhados, com morfologia e densidade preservadas. As articulações interapofisárias, os processos transversos e espinhosos, os pedículos e as lâminas dorsais apresentavam-se íntegros, enquanto a musculatura paravertebral mantinha aspecto tomográfico normal.

No mesmo dia, considerando os resultados dos exames complementares e a melhora clínica observada, optou-se pela redução da dose de prednisolona para 0,25 mg/kg.

Em 4 de junho de 2024, diante da piora do quadro neurológico, foi solicitado teste genético direcionado à investigação de doenças neurodegenerativas. Nessa ocasião, a dose de prednisolona foi novamente ajustada para 0,5 mg/kg.

O exame foi realizado por meio de sequenciamento bidirecional automatizado de variantes genéticas específicas, utilizando a metodologia de Sanger ([Story et al., 2020](#)). O material analisado consistiu em sangue total acondicionado em EDTA, proveniente de animal com histórico de ataxia.

O painel multigênico avaliou os genes *CUBN* éxon 08 (p. D262Efs47; c.786del), *CUBN* éxon 53 (p. Q2798Rfs3; c.8392delC), *GJA9* éxon 01 (p. E370NfsTer12; c.1107\_1108delAG), *MTM1* éxon 07 (p.N155K; c.465C>A), *PLA2G6* éxon 10 (p.I506V; c.1516G>A) e *SOD1* éxon 02 (p.E40K; c.118G>A). Não foram identificadas as variantes pesquisadas nos genes *CUBN*, *GJA9*, *MTM1* e *SOD1*. Entretanto, foi detectada, em heterozigose, a variante c.1516G>A, correspondente à alteração proteica p.I506V, no gene *PLA2G6*.

Os cromatogramas obtidos foram analisados com o auxílio do *software* Geneious Prime, e os *contigs* gerados foram alinhados às respectivas sequências de referência disponíveis no banco de dados do National Center for Biotechnology Information (NCBI) ([Nicholas & Tammen, 2023](#)).

A interpretação dos resultados considerou as limitações inerentes à metodologia empregada. O significado clínico das variantes genéticas pode ser atualizado à medida que novos dados científicos e informações sobre a correlação genótipo-fenótipo se tornam disponíveis. Dessa forma, as variantes identificadas podem ser reclassificadas em avaliações futuras.

Além disso, a ausência de uma variante conhecida associada ao quadro clínico não exclui a possibilidade de etiologia genética, nem deve se sobrepor à avaliação clínica e neurológica do paciente. A metodologia utilizada pode não detectar determinados tipos de alterações genéticas, incluindo rearranjos estruturais, como translocações e inversões, alterações relacionadas a *imprinting* e expansões repetitivas. Regiões genômicas com elevada homologia também podem dificultar a identificação precisa da localização de uma variante.

Não foram observadas alterações na coluna vertebral capazes de explicar os sinais neurológicos do paciente.

Em 16 de julho de 2024, diante da estabilidade do quadro clínico observada pelos tutores, foi indicada a redução da dose de prednisolona de 0,5 mg/kg para 0,25 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas. Até 28 de agosto de 2024, o animal permanecia clinicamente estável com a dose reduzida, sendo então solicitada a realização de ressonância magnética do encéfalo.

Em 29 de outubro de 2024, foi realizada ressonância magnética do crânio, com sequências ponderadas em T2, FLAIR e T2\*, além de aquisições volumétricas ponderadas em T1 e T2, antes e após

a administração do meio de contraste. Observou-se preservação da linha média, sem evidências de deslocamento por efeito de massa. O parênquima cerebral não apresentava alterações de sinal. Havia discreto aumento simétrico dos ventrículos laterais. O restante do sistema ventricular apresentava morfologia, volume e intensidade de sinal dentro dos parâmetros de normalidade, sem lesões visíveis que comprometessem a circulação do líquido cefalorraquidiano (LCR). O espaço subaracnóideo dos sulcos corticais encontrava-se discretamente amplo, sem sinais sugestivos de hipertensão intracraniana.

As porções avaliáveis das cavidades e conchas nasais, dos etmoturbinados, do vômer, dos seios frontais e da nasofaringe apresentavam aspecto dentro dos padrões de normalidade. A orofaringe, os palatos duro e mole e a língua não apresentavam alterações dignas de nota. O conduto auditivo, a cavidade e a bula timpânica, bem como as estruturas correspondentes à perilínfa e à endolínfa da orelha interna esquerda, não apresentavam imagens sugestivas de alterações. Os bulbos oculares e a musculatura extraocular estavam dentro dos padrões de normalidade. As articulações temporomandibulares e as musculaturas temporal, massetérica e digástrica não apresentavam alterações. Os linfonodos mandibulares apresentavam dimensões habituais.

Impressões diagnósticas: discreta ventriculomegalia lateral simétrica, sem evidências de obstrução à circulação do LCR, efeito de massa ou alterações estruturais significativas no encéfalo. Não foram observadas alterações nas estruturas avaliadas que justificassem, isoladamente, o quadro neurológico apresentado. A ventriculomegalia pode estar relacionada a uma alteração congênita; contudo, sua origem não pode ser determinada exclusivamente com base no exame de ressonância magnética.

## Discussão

A distrofia neuroaxonal (NAD) e outras doenças neurodegenerativas descritas na literatura caracterizam-se por evolução progressiva, frequentemente com início precoce e prognóstico reservado ([Nicholas & Tammen, 2023](#); [Sisó et al., 2006](#); [Story et al., 2020](#)). No presente relato de caso, observa-se um quadro neurológico progressivo em uma cadela Border Collie adulta, o que difere parcialmente do padrão clássico descrito para muitas dessas enfermidades, que acometem predominantemente animais jovens, embora existam variações fenotípicas dependendo da mutação envolvida ([Stee et al., 2023](#); [Story et al., 2020](#); [Tsuboi et al., 2017](#)).

Os sinais clínicos apresentados pela paciente, como ataxia de membros posteriores, dismetria em membros anteriores e dificuldade para se manter em estação, são compatíveis com alterações cerebelares ou de vias proprioceptivas, conforme amplamente descrito em casos de degenerações axonais e ataxias hereditárias ([Nibe et al., 2007](#); [Sisó et al., 2006](#); [Stee et al., 2023](#)). A ausência de dor à palpação da coluna, aliada à normalidade dos exames de imagem (radiografia e tomografia), reforça a suspeita de doença neurodegenerativa, uma vez que essas condições geralmente não apresentam alterações estruturais evidentes em exames convencionais ([Kleiter et al., 2011](#); [Sisó et al., 2006](#)).

A análise do líquido sem alterações também está de acordo com a literatura, que descreve frequentemente resultados normais nesses exames em doenças degenerativas, uma vez que não há processo inflamatório significativo associado ([Sisó et al., 2006](#)). Esse achado contribui para a exclusão de doenças inflamatórias, infecciosas ou compressivas, direcionando o raciocínio clínico para etiologias degenerativas ou genéticas.

Um ponto de destaque neste caso foi a identificação da variante em heterozigose no gene PLA2G6. A literatura associa mutações nesse gene à distrofia neuroaxonal, incluindo formas infantis (INAD) e variantes em cães, especialmente em raças como Papillon ([Story et al., 2020](#); [Tsuboi et al., 2017](#)). Essas mutações estão relacionadas à disfunção da enzima iPLA2 $\beta$ , levando à degeneração axonal e formação de esferoides no sistema nervoso central ([Story et al., 2020](#); [Tsuboi et al., 2017](#)). Embora a maioria dos casos descritos envolva herança autossômica recessiva, a presença de uma variante em heterozigose levanta a possibilidade de expressão clínica variável, penetrância incompleta ou mesmo a participação de outros fatores genéticos ou ambientais.

Além disso, a literatura destaca que diferentes mutações no gene PLA2G6 podem resultar em ampla variabilidade fenotípica, incluindo diferenças na idade de início e progressão da doença ([Story et al., 2020](#); [Tsuboi et al., 2017](#)). Isso pode explicar o fato de a paciente deste relato apresentar sinais clínicos apenas aos 4 anos de idade, diferentemente dos casos clássicos descritos em filhotes. Outro aspecto

relevante é a resposta clínica à terapia com prednisolona. Embora doenças neurodegenerativas não apresentem, em geral, resposta significativa a corticosteroides, a melhora observada pode estar relacionada a efeitos anti-inflamatórios secundários ou modulação de processos neuro inflamatórios subclínicos ([Bansal & Singh, 2018](#); [Palanisamy et al., 2023](#)). Ainda assim, a posterior piora do quadro, necessitando ajuste de dose, reforça o caráter progressivo da enfermidade, conforme descrito em diversas doenças neurodegenerativas ([Nicholas & Tammen, 2023](#); [Sisó et al., 2006](#)).

A presença de sinais urinários, como incontinência, também pode ser explicada pelo comprometimento de vias neurais responsáveis pelo controle vesical, frequentemente observado em mielopatias degenerativas e doenças axonais multissistêmicas ([Sisó et al., 2006](#)). Esse achado reforça a possibilidade de envolvimento difuso do sistema nervoso.

A ausência de mutações nos genes SOD1, CUBN, GJA9 e MTM1 também contribui para o diagnóstico diferencial, afastando condições como a mielopatia degenerativa clássica associada ao gene SOD1 ([Sisó et al., 2006](#)). Dessa forma, a identificação da variante no gene PLA2G6 ganha maior relevância clínica no contexto do caso.

De forma geral, este relato reforça a importância da investigação genética em casos neurológicos progressivos sem diagnóstico definido por exames convencionais. Conforme descrito na literatura, os avanços em genética molecular têm permitido a identificação de variantes associadas a doenças hereditárias, auxiliando no diagnóstico, prognóstico e aconselhamento genético ([Cocostîrc et al., 2023](#); [Urkasemsin et al., 2012](#)).

Por fim, destaca-se que, embora ainda não existam terapias curativas para essas enfermidades, abordagens terapêuticas experimentais, como uso de células-tronco mesenquimais e agentes neuroprotetores, vêm sendo estudadas e podem representar alternativas futuras ([Bellingham, 2011](#); [Palanisamy et al., 2023](#)). No entanto, atualmente, o manejo permanece essencialmente paliativo, com foco na qualidade de vida do paciente.

Assim, a correlação entre os achados clínicos, exames complementares e análise genética neste caso é consistente com um quadro de doença neurodegenerativa possivelmente associada ao gene PLA2G6, destacando a variabilidade clínica dessas condições e a necessidade de abordagens diagnósticas abrangentes.

## Conclusões

A cadela Border Collie apresentou ataxia progressiva, dismetria e dificuldade para permanecer em estação, sem alterações estruturais nos exames de imagem que justificassem o quadro neurológico. O painel genético identificou, em heterozigose, a variante c.1516G>A (p.I506V) no gene *PLA2G6*. Entretanto, diante do padrão predominantemente autossômico recessivo das doenças associadas a esse gene e da ausência de confirmação histopatológica e de evidências suficientes sobre a patogenicidade da variante, não foi possível estabelecer relação causal entre o achado genético e os sinais clínicos. Assim, o caso deve ser considerado uma doença neurológica progressiva de etiologia indeterminada, possivelmente degenerativa.

Os testes genéticos constituem ferramentas auxiliares importantes na investigação das ataxias hereditárias e no aconselhamento reprodutivo, mas seus resultados devem ser interpretados em conjunto com os achados clínicos, neurológicos, de imagem e histopatológicos. Variantes raras ou de significado clínico incerto exigem interpretação cautelosa e podem demandar análises genômicas mais abrangentes, avaliação de animais aparentados e estudos funcionais para esclarecimento de sua relevância clínica.

## Referências

- Alveirinho, F., Noites, I., Conceição, C., Rodrigues, A. L., & Viveiros, E. (2026). Infantile Neuroaxonal Dystrophy: Clinical Case. *Sinapse*, 25(4). <https://doi.org/10.46531/sinapse/cc/149/2025>.
- Bansal, R., & Singh, R. (2018). Exploring the potential of natural and synthetic neuroprotective steroids against neurodegenerative disorders: A literature review. *Medicinal Research Reviews*, 38(4), 1126–1158. <https://doi.org/10.1002/med.21458>.

- Bellingham, M. C. (2011). A Review of the Neural Mechanisms of Action and Clinical Efficiency of Riluzole in Treating Amyotrophic Lateral Sclerosis: What have we Learned in the Last Decade? *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 17(1), 4–31. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00116.x>.
- Bildfell, R. J., Mitchell, S. K., & De Lahunta, A. (1995). Cerebellar cortical degeneration in a Labrador retriever. *The Canadian Veterinary Journal*, 36(9), 570–572.
- Cavaco, S. (2016). Esclerose Lateral Amiotrófica: Fisiopatologia e Novas Abordagens Farmacológicas. *Univeridade do Algarve*.
- Chieffo, C., Stalis, I. H., Van Winkle, T. J., Haskins, M. E., & Patterson, D. F. (1994). Cerebellar Purkinje's Cell Degeneration and Coat Color Dilution in a Family of Rhodesian Ridgeback Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(2), 112–116. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1994.tb03207.x>.
- Clark, R. G., Hartley, W. J., Burgess, G. S., Cameron, J. S., & Mitchell, G. (1982). Suspected inherited cerebellar neuroaxonal dystrophy in collie sheep dogs. *New Zealand Veterinary Journal*, 30(7), 102–103. <https://doi.org/10.1080/00480169.1982.34897>.
- Cocostîrc, V., Paştîu, A. I., & Pusta, D. L. (2023). An Overview of Canine Inherited Neurological Disorders with Known Causal Variants. *Animals*, 13(22), 3568. <https://doi.org/10.3390/ani13223568>.
- Dastsooz, H., Nemati, H., Fard, M. A. F., Fardaei, M., & Faghihi, M. A. (2017). Novel mutations in PANK2 and PLA2G6 genes in patients with neurodegenerative disorders: Two case reports. *BMC Medical Genetics*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0439-y>.
- Degl'Innocenti, S., Asiag, N., Zeira, O., Falzone, C., & Cantile, C. (2017). Neuroaxonal Dystrophy and Cavitating Leukoencephalopathy of Chihuahua Dogs. *Veterinary Pathology*, 54(5), 832–837. <https://doi.org/10.1177/0300985817712557>.
- Gandini, G., Botteron, C., Brini, E., Fatzer, R., Diana, A., & Jaggy, A. (2005). Cerebellar cortical degeneration in three English bulldogs: Clinical and neuropathological findings. *Journal of Small Animal Practice*, 46(6), 291–294. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00323.x>.
- Gill, J. M., & Hewland, M. (1980). Cerebellar degeneration in the border collie. *New Zealand Veterinary Journal*, 28(8). <https://doi.org/10.1080/00480169.1980.34737>.
- Guo, Y. P., Tang, B. S., & Guo, J. F. (2018). PLA2G6-Associated Neurodegeneration (PLAN): Review of Clinical Phenotypes and Genotypes. *Frontiers in Neurology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01100>.
- Kleiter, M., Högler, S., Kneissl, S., Url, A., & Leschnik, M. (2011). Spongy degeneration with cerebellar ataxia in malinois puppies: A hereditary autosomal recessive disorder? *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(3), 490–496. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0720.x>.
- Kurtovic-Kozaric, A., Singer-Berk, M., Wood, J., Evangelista, E., Panwala, L., Hope, A., Heinrich, S. M., Baxter, S., & Kiel, M. J. (2024). An estimation of global genetic prevalence of PLA2G6-associated neurodegeneration. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03275-x>.
- Moliner, C. M., Gil, V. A., & Borràs, D. (2003). Distrofia neuroaxonal en el Rottweiler: caso clínico y revisión bibliográfica en el perro y el gato. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, 23(4).
- Nibe, K., Kita, C., Morozumi, M., Awamura, Y., Tamura, S., Okuno, S., Kobayashi, T., & Uchida, K. (2007). Clinicopathological features of canine neuroaxonal dystrophy and cerebellar cortical abiotrophy in papillon and papillon-related dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 69(10), 1047–1052. <https://doi.org/10.1292/jvms.69.1047>.
- Nicholas, F. W. (2003). Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA): A comparative knowledgebase of genetic disorders and other familial traits in non-laboratory animals. In *Nucleic Acids Research* (Vol. 31, Number 1). <https://doi.org/10.1093/nar/gkg074>
- Nicholas, F. W., & Tammen, I. (2023). Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA): A comparative knowledgebase of genetic disorders and other familial traits in non-laboratory animals. In *Nucleic Acids Research* (Vol. 31, Number 1, pp. 1–3). <https://doi.org/10.1093/nar/gkg074>.
- Olby, N., Blot, S., Thibaud, J. L., Phillips, J., O'Brien, D. P., Burr, J., Berg, J., Brown, T., & Breen, M. (2004). Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire Terriers. *Journal of*

- Veterinary Internal Medicine*, 18(2), 201–208. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<201:CCDIAA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<201:CCDIAA>2.0.CO;2).
- Palanisamy, C. P., Pei, J. J., Alugoju, P., Anthikapalli, N. V. A., Jayaraman, S., Veeraraghavan, V. P., Gopathy, S., Roy, J. R., Janaki, C. S., Thalamati, D., Mironescu, M., Luo, Q., Miao, Y., Chai, Y., & Long, Q. (2023). New strategies of neurodegenerative disease treatment with extracellular vesicles (EVs) derived from mesenchymal stem cells (MSCs). *Theranostics*, 13(12), 4138–4165. <https://doi.org/10.7150/thno.83066>.
- Pellegrino, F. C. (2013). Mielopatia degenerativa: Estado actual de conocimiento. *Anais Veterinaria*, 29.
- Pintus, D., Cancedda, M. G., Macciocu, S., Contu, C., & Ligios, C. (2016). Pathological findings in a Dachshund-cross dog with neuroaxonal dystrophy. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58(1). <https://doi.org/10.1186/s13028-016-0218-3>.
- Queiroz, A. R. S., Silva, J. D., Rodrigues, L. L. D., Conceição, M., & Souza, M. C. S. (2023). Cuidados paliativos e esclerose lateral amiotrófica: Uma revisão integrativa. *Revista Destaques Acadêmicos*, 15(3). <https://doi.org/10.22410/issn.2176-3070.v15i3a2023.3419>.
- Sacre, B. J., Cummings, J. F., & De Lahunta, A. (1993). Neuroaxonal dystrophy in a Jack Russell terrier pup resembling human infantile neuroaxonal dystrophy. *The Cornell Veterinarian*, 83(2), 133–142.
- Santos, C. R. O., Amude, A. M., Araújo, F. P., Bezerra, F. C. M., Nogueira, J. F., Gouveia, J. J. S., & Baraúna Júnior, D. (2020). Achados clínicos, histopatológicos e moleculares da mielopatia degenerativa canina: Relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 72(2). <https://doi.org/10.1590/1678-4162-11221>.
- Sisó, S., Hanzlíček, D., Fluehmann, G., Kathmann, I., Tomek, A., Papa, V., & Vandeveld, M. (2006). Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. *Veterinary Journal*, 171(1), 20–38. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.08.015>.
- Speciale, J., & De Lahunta, A. (2003). Cerebellar degeneration in a mature Staffordshire terrier. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(5), 459–462. <https://doi.org/10.5326/0390459>.
- Stee, K., Van Poucke, M., Lowrie, M., Van Ham, L., Peelman, L., Olby, N., & Bhatti, S. F. M. (2023). Phenotypic and genetic aspects of hereditary ataxia in dogs. In *Journal of Veterinary Internal Medicine* (Vol. 37, Number 4, pp. 1306–1322). <https://doi.org/10.1111/jvim.16742>.
- Steinberg, H. S., Van Winkle, T., Bell, J. S., & De Lahunta, A. (2000). Cerebellar degeneration in Old English Sheepdogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(8), 1162–1165. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1162>.
- Story, B. D., Miller, M. E., Bradbury, A. M., Million, E. D., Duan, D., Taghian, T., Faissler, D., Fernau, D., Beecy, S. J., & Gray-Edwards, H. L. (2020). Canine Models of Inherited Musculoskeletal and Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00080>.
- Suraniti, A., Gilardoni, L., & Mira, G. (2016). Mielopatia Degenerativa canina: Signos clínicos, diagnóstico y terapéutica. *Redvet*, XII(8).
- Tsuboi, M., Watanabe, M., Nibe, K., Yoshimi, N., Kato, A., Sakaguchi, M., Yamato, O., Tanaka, M., Kuwamura, M., Kushida, K., Ishikura, T., Harada, T., Chambers, J. K., Sugano, S., Uchida, K., & Nakayama, H. (2017). Identification of the PLA2G6 c.1579G>A missense mutation in papillon dog neuroaxonal dystrophy using whole exome sequencing analysis. *PLoS ONE*, 12(1), e0169002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169002>.
- Urkasemsin, G., Linder, K. E., Bell, J. S., De Lahunta, A., & Olby, N. J. (2012). Mapping of Purkinje Neuron Loss and Polyglucosan Body Accumulation in Hereditary Cerebellar Degeneration in Scottish Terriers. *Veterinary Pathology*, 49(5), 852–859. <https://doi.org/10.1177/0300985811412622>.
- Xerez, D. R. (2008). Reabilitação na Esclerose Lateral Amiotrófica: Revisão da literatura. *Acta Fisiatr*, 15(3).

**Histórico do artigo:****Recebido:** 22 de junho de 2026**Aprovado:** 28 de julho de 2026

**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.

**Anexo 1** A análise do líquido, como apresentada a seguir, se apresentou normal

### **Análise de Líquor**

Material: **LÍQUOR**

|                                |                                                                             |                 |                     |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|
| Volume:                        | <b>2,5 ml</b>                                                               | Aspecto:        | <b>LÍMPIDO</b>      |
| Cor:                           | <b>INCOLOR</b>                                                              | Odor:           | <b>INODORO</b>      |
| Coagulação:                    | <b>AUSENTE</b>                                                              | Ph:             | <b>8,5</b>          |
| Densidade:                     | <b>1,006</b>                                                                |                 |                     |
| Proteínas Totais:              | <b>15,16 mg/dL</b> (Normal até 48,0 mg/dL)                                  |                 |                     |
| Glicose Líquor:                | <b>84,36 mg/dL</b>                                                          | Glicose Sérica: | <b>155,53 mg/dL</b> |
| Sangue:                        | <b>+</b>                                                                    |                 |                     |
| Contagem de Células Nucleadas: | <b>0 células / mm<sup>3</sup></b> (Normal até 8 células / mm <sup>3</sup> ) |                 |                     |
| Contagem de Eritrócitos:       | <b>0 /mm<sup>3</sup></b>                                                    |                 |                     |

Citologia: **AUSÊNCIA DE CÉLULAS NUCLEADAS PARA AVALIAÇÃO CITOMORFOLÓGICA.**

Observações: