

Vacuolização neuronal e degeneração espinocerebelar em filhote de Rottweiler

Neuronal Vacuolation and Spinocerebellar Degeneration in a Rottweiler Puppy

Crísan Smaniotto¹, Arthur Colombari Cheng¹, Alessandra da Cruz¹, Amália Ferronato¹, Vinicius Dahm¹,
Vanessa Lais Covatti de Santana², Monica Regina de Matos³ & Aline de Marco Viott¹

ABSTRACT

Background: Spinocerebellar degenerations and neuronal vacuolations are alterations characterized by the formation of vacuoles in the nervous tissue, commonly called *status spongiosus*. This condition occurs in young Rottweiler dogs causing a disease called Neuronal Vacuolation and Spinocerebellar Degeneration. Clinically, it presents with ataxia of the pelvic limbs, which evolves to generalized ataxia, tetraparesis, and laryngeal paralysis. Histologically, spongiform and vacuolar alterations of the neuropil and neurons are highlighted. This reports a case of neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration in a Rottweiler puppy.

Case: Necropsy was performed on the cadaver of a 5-month-old Rottweiler bitch that had been presenting with ataxia for approximately 1 month, in addition to dyspnea, pulmonary crepitations, and microphthalmia. Macroscopic evaluation revealed pale ocular and oral mucosae; marked gastric dilatation and abdominal distension; pulmonary hemorrhage and edema; hepatosplenomegaly; fatty degeneration of the liver; and congestion of meningeal blood vessels. Microscopically, histological evaluation of the spinal cord showed an increase in gray matter cellularity with marked presence of oligodendrocytes and microglia cells; moderate to severe multifocal intracytoplasmic micro- and macrovacuoles with displacement of the neurons' nuclei to the periphery of the cell; central chromatolysis of the neurons adjacent to neurons affected by vacuolation; and mild multifocal necrosis associated with mild multifocal neuronophagia. The white matter exhibited discrete digestion chambers, in addition to marked diffuse congestion of the leptomeninges. In the cerebellum, neurons in the nerve nuclei (emboliform, globose, and fastigial) showed moderate multifocal vacuoles in the cytoplasm, whereas adjacent neurons showed central chromatolysis, necrosis, and mild neuronophagia. Additional histological findings included lymphoid hyperplasia, fatty degeneration of the liver, pulmonary edema, and pulmonary hemorrhage.

Discussion: Spongiform and degenerative encephalopathies are diseases recognized worldwide, mainly in cattle and sheep. However, the identification of these changes in new species has led to the need for further investigations. In dogs, the first reports occurred in 1995 and 1997 in Rottweiler animals. This disease affects young dogs, and although its pathogenesis is not completely known, it is believed to be associated with a genetic mutation in the RAB3GAP1 gene. Clinically, it is associated with clinical neurological manifestations, including progressive ataxia of the pelvic limbs, changes in spinal reflex, disordered proprioceptive reactions, laryngeal paralysis, as well as behavioral and gait alterations. In the clinical evaluation, leukoencephalomyelopathy and neuroaxonal dystrophy should be diseases considered as possible differential diagnoses, as they present with similar alterations. However, in histological evaluation, the exclusion of both is basically due to the absence of neuronal vacuolization. Unfortunately, the definitive diagnosis is only made *post mortem*, through a histopathological evaluation of the nervous tissue. Because it is a disease whose pathogenesis is little known and which shows signs of having a genetic character, histopathological examination for diagnostic purposes in young animals with neurological signs is of great importance.

Keywords: central nervous system, encephalopathy, histopathology, vacuolization, ataxia.

Descritores: sistema nervoso central, encefalopatia, histopatologia, vacuolização, ataxia.

DOI: 10.22456/1679-9216.128069

Received: 26 November 2022

Accepted: 20 March 2023

Published: 17 May 2023

¹Universidade Federal do Paraná (UFPR), Palotina, PR, Brazil. ²Prontovet, Cascavel, PR. ³Pontifícia Universidade Católica (PUC), Toledo, PR. CORRESPONDENCE: A.M. Viott [alinedemarco@yahoo.com.br]. Universidade Federal do Paraná (UFPR). Setor Palotina. Rua Pioneiro n. 2153. Jardim Dallas. CEP 85950-000 Palotina, PR, Brazil.

INTRODUÇÃO

As degenerações espinocerebelares e vacuolizações neuronais são alterações microscópicas caracterizadas pela formação de macro e micro vacúolos no tecido nervoso, caracterizando um processo degenerativo, comumente denominado de *status sponjosus*. Hoje, sabe-se que são várias as doenças que cursam com estes tipos de alterações neuronais, porém algumas delas requerem mais cuidados, como no caso das encefalopatias espongiformes transmissíveis, que são causadas por príons e acometem diversas espécies, o que torna o diagnóstico destas enfermidades extremamente importante [5].

Existe uma síndrome que acomete cães denominada Vacuolização Neuronal e Degeneração Espinocerebelar, a qual inicialmente foi documentada em cães da raça Rottweiler jovens, com idade variando entre 3 a 8 meses, porém uma condição muito semelhante e esporádica ocorre em Boxers, Huskis Siberianos e raças mistas. Acredita-se que essa enfermidade tenha relação de base genética, porém a causa ou o gene envolvido ainda não está bem determinada. Clinicamente, esta afecção cursa com quadros de ataxia dos membros pélvicos, que progridem para ataxia generalizada, tetraparesia e paralisia de laringe. Histologicamente, os achados são direcionados para o sistema nervoso central (SNC), e incluem principalmente alterações espongiformes e vacuolares do neurópilo e neurônios [7,10].

O objetivo do trabalho foi relatar um caso de vacuolização neuronal e degeneração espinocerebelar em uma cadela da raça Rottweiler.

CASO

Foi recebido no Laboratório de Patologia Animal o cadáver de uma cadela da raça Rottweiler com 5 meses de idade para exame necroscópico. De acordo com os dados clínicos, o animal exibia microftalmia e apresentava quadro de ataxia há aproximadamente 1 mês e posteriormente apresentou manifestação de dispneia e crepitação pulmonar, evoluindo para o óbito.

Na avaliação externa evidenciaram-se as mucosas oculares e oral acentuadamente pálidas e acentuada distensão abdominal. O pulmão apresentava-se hipocreptante, vermelho enegrecido difuso e ao corte fluía intensa quantidade de conteúdo sanguinolento (hemorragia). Por toda a extensão da traqueia havia intensa presença de material espumoso brancacento (edema). O estômago estava acentuadamente dilatado por gás e as veias epigástricas encontravam-se acentuadamente

congestas (dilatação gástrica). O fígado apresentava hepatomegalia moderada, com evidenciação do padrão centro lobular e áreas focalmente extensas de degeneração gordurosa. O baço estava levemente aumentado com os bordos abaulados (esplenomegalia) e ao corte observou-se a evidenciação dos folículos linfóides (hiperplasia de polpa branca). Os vasos da meninge do encéfalo encontravam-se acentuadamente congestos.

Microscopicamente, na avaliação da porção cervical da medula espinhal evidenciou-se aumento da celularidade da substância cinzenta com acentuação difusa de oligodendrócitos e células da micróglia. No citoplasma dos neurônios da substância cinzenta do ramo sensitivo havia micro e macrovacúolos multifocais moderados a acentuados (Figura 1) com deslocamento do núcleo dos neurônios para a periferia da célula. Observou-se também, cromatólise central multifocal moderada dos neurônios adjacentes aos neurônios afetados pela vacuolização. Por vezes notava-se necrose multifocal leve associada a neuroniofagia discreta. Na substância branca observou-se presença de discretas câmaras de digestão, além de congestão difusa acentuada das leptomeninges. Nas porções torácica e lombar da medula espinhal os achados eram muito semelhantes aos descritos anteriormente, e além destes, havia gliose multifocal moderada na substância cinzenta, rarefação dos neurônios do ramo sensitivo da medula oblonga e necrose dos neurônios remanescentes com neuroniofagia e satelitose associados.

No cerebelo, os neurônios dos núcleos nervosos (emboliforme, globoso e fastigial) apresentavam vacúolos multifocais moderados no citoplasma (Figura 2), semelhantes aos observados em medula espinhal. Os neurônios adjacentes apresentavam cromatólise central multifocal moderada e por vezes havia necrose neuronal e neuroniofagia discreta. Outros achados histológicos encontrados, embora não cruciais para o caso, incluíam hiperplasia linfóide, degeneração gordurosa hepática, edema pulmonar e hemorragia pulmonar.

Para identificação das substâncias que compõem as vacuolizações neuronais, optou-se pela realização de microscopia eletrônica, porém não houve sucesso no emprego da técnica, possivelmente em consequência da qualidade do material fixado em formol, o qual não é o fixador recomendado neste tipo de técnica.

DISCUSSÃO

As encefalopatias espongiformes e degenerativas são enfermidades já reconhecidas mundialmente,

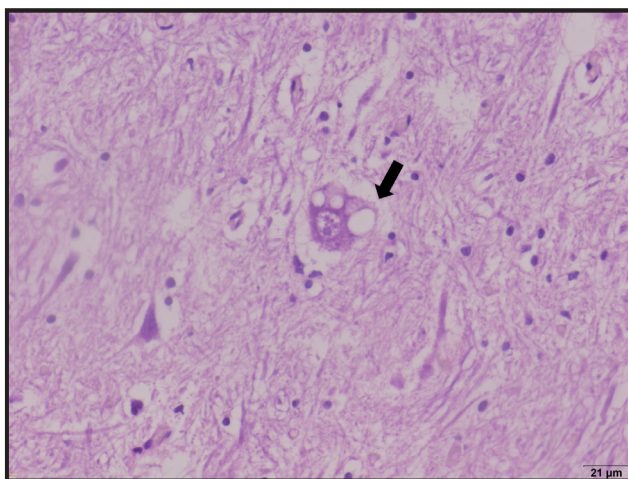


Figura 1. Medula espinhal cervical (corno ventral da substância cinzenta), presença de múltiplos macrovacúolos bem delimitados no interior do citoplasma neuronal (seta preta) [HE; 29x. Escala= 21 μ].

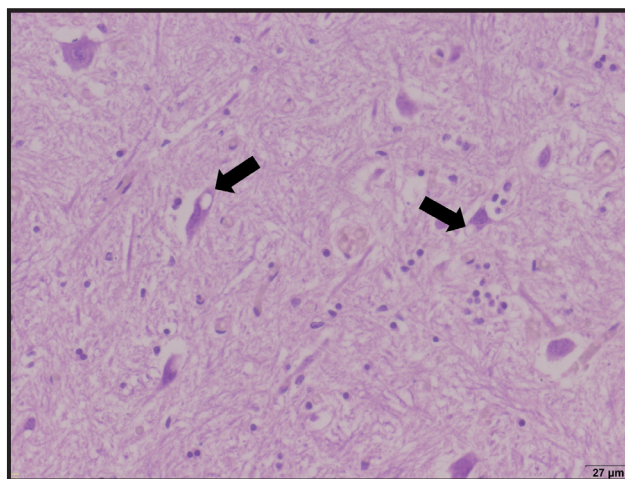


Figura 2. Cerebelo (substância cinzenta), presença de corpos neuronais exibindo macrovacuolização intracitoplasmática (setas pretas) [HE; 23x. Escala= 27 μ].

principalmente nos bovinos e ovinos. Nos animais domésticos, somente na década de 80 surgiu a necessidade de maiores estudos, quando se relataram casos de encefalopatia espongiiforme felina em animais alimentados com produtos provenientes de bovinos e ovinos portadores do Príon [1].

Nos cães, os primeiros achados relacionados a estas alterações, como as vacuolizações neuronais, foram em 1995 [8], porém descartou-se a associação com os príons, e os achados foram interpretados como achados acidentais. Mais tarde, em 1997 [4], relatou-se novamente achados semelhantes aos já descritos, e desta vez em 4 cães jovens da raça Rottweiler. Após os casos iniciais encontrados em Rottweilers jovens, novos relatos ocorreram em 1998 [11], 1999 [3] e 2005 [9] e um cunho genético foi incriminado na patogênese da doença.

Recentemente, um estudo levantou a hipótese de que a doença seria causada por uma mutação no gene RAB3GAP1. Dos 8 cães da raça Rottweiler com lesões de vacuolização neuronal analisados, todos eram homozigotos para o alelo variante RAB3GAP1:c.743delC [6]. Outro autor sugeriu que a doença seria uma reação degenerativa gerada por distúrbios na neurotransmissão ocasionados pela mutação do gene RAB3GAP1 [2].

Por ser uma afecção que acomete cães jovens, muitas vezes acaba sendo perceptível dentro de uma ninhada de filhotes. O quadro clínico tem início com ataxia progressiva dos membros pélvicos, a qual pode progredir e se tornar generalizada, além de alterações de reflexo espinhal, reações proprioceptivas desordenadas, paralisia laringeal, alterações comportamentais e de marcha. Outros sinais também encontrados incluem apatia, prostração, estridor respiratório e dispneia [3,9]. A ma-

nifestação de microftalmia encontrada no presente caso, também foi relatada em outros 2 animais [9], porém não há uma explicação concreta sobre sua ocorrência.

De um modo geral, na avaliação histopatológica dos animais acometidos por essa enfermidade destacam-se principalmente lesões em sistema nervoso central, que incluem alterações espongiiformes e vacuolares que afetam os corpos neuronais e neurópilo. No citoplasma dos neurônios do núcleo cerebelar, sistema extrapiramidal, tálamo, chifres dorsais e ventrais da medula espinhal e gânglios do sistema nervoso autônomo observam-se macro e micro vacúolos transparentes, que podem se apresentarem únicos e/ou múltiplos, e em estágios mais severos da doença podem ser observados nas células de Purkinje. Além disso, podem também ser observadas alterações de cromatólise neuronal, degeneração Walleriana na porção ventromedial e dorsolateral da medula espinhal [7,10].

Assim como o caso relatado no presente trabalho, os aspectos clínicos, incluindo faixa etária, padrão racial, sinais clínicos e o padrão das lesões encontradas na avaliação histopatológica corroboram com os descritos na literatura [3,4,9,11], porém é importante salientar que nos cães, principalmente na raça Rottweiler, existem outras doenças que cursam com alterações neurológicas e são extremamente importantes de serem incluídas nos diagnósticos diferenciais, como a leucoencefalomielopatia e a distrofia neuroaxonal [11]. A distrofia neuroaxonal inicia próxima a 1 ano de idade, e os sinais clínicos incluem hipermetria nos membros torácicos em consequência do acometimento do sistema sensorial, que posteriormente evolui para uma síndrome cerebelar em 1 a 2 anos. Já a leuco-

encefalomielopatia ocorre entre 1 e 4 anos de idade, caracterizada por um quadro de ataxia progressiva lenta e desmielinização [10]. Embora ambas enfermidades devam ser clinicamente reconhecidas como diagnósticos diferenciados, na avaliação histopatológica, a exclusão se dá basicamente pela ausência de vacuolizações neuronais.

Em conclusão, a vacuolização neuronal e degeneração espinocerebelar é uma enfermidade

rara e possivelmente subdiagnosticada, visto que o diagnóstico definitivo somente ocorre com avaliação histopatológica do tecido nervoso, evidenciando a necessidade de estudos mais aprofundados para maiores informações sobre a doença.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content of the paper.

REFERENCES

- 1 Avila-Agüero M.L., Faingezicht L., París-Coronado M.M. & Odio-Pérez C. 1996. Encefalopatía Espongiforme Bovina: Su Implicación en el humano. *Acta Pediátrica Costarricense*. 10(2): 72-74. DOI: 1409-0090/96110-02172-74.
- 2 Giannakopoulou A. 2017. Neuronal Vacuolation and Spinocerebellar Degeneration Associated with Altered Neurotransmission. *Folia Neuropathologica*. 55(2): 132-145.
- 3 Jardim L.S., Andrade Neto J.P. & Alessi A.C. 1999. Vacuolização neuronal e lesões espongiformes em cães Rottweiler jovens. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 51(5): 449-452. DOI: 10.1590/S0102-09351999000500010.
- 4 Kortz G.D., Meier W.A., Higgins R.J., French R.A., McKiernan B.C., Fatzer R. & Zachary J.F. 1997. Neuronal Vacuolation and Spinocerebellar Degeneration in Young Rottweiler Dogs. *Veterinary Pathology*. 34(4): 296-302. DOI: 10.1177/030098589703400405.
- 5 Maxie M.G. & Youssef S. 2007. Nervous system. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer's N. (Eds). *Pathology of Domestic Animals*. 5th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, pp.356-457.
- 6 Mhlanga-Mutangadura T., Johnson G.S., Ashwini A., Shelton G.D., Wennogle S.A., Johnson G.C., Kuroki K. & O'Brien D.P.A. 2016. A Homozygous RAB3GAP1:C.743delC Mutation in Rottweilers with Neuronal Vacuolation and Spinocerebellar Degeneration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 30(3): 813. DOI: 10.1111/JVIM.13921.
- 7 Miller A.D. & Zachary J.F. 2017. Nervous system. In: Zachary J.F. & McGavin M.D. (Eds). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6th edn. St. Louis: Elsevier, pp.890-898.
- 8 Pumarula M., Juanola B. & Fatzer R. 1995. Neuronal Vacuoles in the Canine Brain. *Schweizer Archiv Tierheilk*. 137(2): 62-64. DOI: 10.5169/seals-590164.
- 9 Tartarelli C.L., Salvadori C., Baroni M., Cozzi F., Modenato M., Cantile C. & De Lahunta A. 2005. Acuolizzazione neuronale e degenerazione spinocerebellare del rottweiler: primi casi descritti in italia. *Veterinaria*. 19(4): 7-18.
- 10 Vandevelde M., Higgins R.J. & Oevermann A. 2012. Degenerative diseases. In: Vandevelde M., Higgins R.J. & Oevermann A. (Eds). *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice*. Chichester: John Wiley and Sons, pp.160-162.
- 11 van den ingh T.S.G.A.M., Mandingers P.J.J. & van Nes J.J. 1998. A Neuronal Vacuolar Disorder in Young Rottweiler Dogs. *Veterinary Record*. 142(10): 245-247. DOI: 10.1136/vr.142.10.245.