

## Síndrome do tremor responsivo a corticosteroide associada ao estro em uma cadela

### Corticosteroid Responsive Tremor Syndrome Associated with Estrus in a Female Dog

Dilma Mendes de Freitas<sup>1</sup>, Laiane Cintra Alves<sup>1</sup>, Endrigo Gabellini Leonel Alves<sup>2</sup> & Isabel Rodrigues Rosado<sup>2</sup>

#### ABSTRACT

**Background:** Corticosteroid responsive tremor syndrome is an immune-mediated disorder that primarily affects small dogs aged 1 to 5 years. It is manifested by generalized tremors of high frequency and low amplitude, with involvement of head, trunk and limbs. The diagnosis is based on history, clinical signs and laboratory tests to rule out other conditions, as well as on the response to corticosteroid treatment. The aim of the present study was to report a case of a female dog with corticosteroid responsive tremor syndrome that began after estrus.

**Case:** A 1-year-old, undetermined dog, weighing 4.9 kg, was attended at the Veterinary Hospital of Uberaba, with generalized tremors that impaired her walking and feeding. The picture had an acute onset, there was no history of intoxication, trauma, but the animal had an organophosphate-based collar. The bitch was not castrated and had been in heat for a month. In the clinical evaluation, it was observed that besides the tremors, the dog had hypermetria and hyperthermia. Suspected adverse reaction to organophosphorus or encephalitis. The collar was removed from the animal. Hemogram, serum biochemistry, analysis and culture of cerebrospinal fluid and test for distemper were performed. The hemogram was leukopenia due to lymphopenia. No alterations were observed in serum biochemistry CSF culture and the distemper test were negative. The CSF analyte revealed pleocytosis with predominantly lymphocytes, density and glucose increased slightly. The diagnosis of encephalitis of inflammatory etiology was established. Treatment with prednisone and diazepam was performed. Clinical signs improved after seven days of therapy. Approximately one and a half years after the initial clinical picture, the animal presented recurrence of the tremors associated with estrus again. The same treatment was instituted and the dog underwent ovariohysterectomy. There was no relapse of the clinical picture.

**Discussion:** Syndromes characterized by generalized tremors were initially described in white-coated dogs. Later, they were observed in dogs of other pelts and in cats. It currently receives different nomenclatures such as idiopathic tremor syndrome or corticosteroid responsive tremor syndrome. The animal history of the present case allowed to exclude the main differential diagnoses of tremors caused by medication, intoxication and hypomyelination. The clinical manifestations of hyperthermia, hypermetry and generalized tremors of high frequency and low amplitude were also described by other authors in cases of corticosteroid responsive tremor syndrome. The age and size of the animal is consistent with previous reports that observed a higher frequency in animals from 1 to 5 years of age of small breed. The absence of alterations in the tests that indicated an infectious process allowed the diagnosis of inflammatory disease and the rapid improvement of the clinical signs after treatment with prednisone allowed to establish the diagnosis of the syndrome of the responsive corticosteroid tremor. Recurrence of the clinical picture again after estrus suggests that the variation of the hormones estrogen and progesterone during this phase may influence neuronal excitability as well as stimulate an inflammatory reaction. Further studies are needed to clarify the pathophysiology of corticosteroid responsive tremor syndrome and to investigate this hypothesis of sex hormone involvement in inflammation.

**Keywords:** generalized tremors, dog, encephalitis, estral cycle.

**Descritores:** tremores generalizados, cão, encefalite, ciclo estral.

DOI: 10.22456/1679-9216.91579

Received: 10 December 2018

Accepted: 22 March 2019

Published: 8 April 2019

<sup>1</sup>M.V. Autônoma, Uberaba, MG, Brazil. <sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos (PPSPAT), Universidade de Uberaba (UNIUBE). CORRESPONDENCE: D.M. Freitas [dilmamendes3m@yahoo.com.br - Tel.: +55 (34) 99652-2229]. Hospital Veterinário de Uberaba (HVU) - UNIUBE. Av. do Tutuna n. 720. Bairro Tutunas. CEP 38057-200 Uberaba, MG, Brazil.

## INTRODUÇÃO

Os tremores são distúrbios de movimentos involuntários, rítmicos e oscilatórios, que podem ser fisiológicos ou patológicos. O último tipo consiste em tremores que prejudicam a função motora do animal [1,2,8].

Uma síndrome de tremor foi inicialmente descrita em cães de raças pequenas de pelagem branca [2,6]. Posteriormente foi observada em cães com outras pelagens e em gatos, passando a ser denominada de síndrome do cão tremedor, síndrome do tremor idiopático ou síndrome do tremor responsivo a corticosteroide [3,4,7-9].

A causa não está esclarecida, todavia acredita-se que os tremores provêm de uma reação inflamatória imunomediada [9]. Geralmente, essa síndrome acomete animais entre 1 a 5 anos de idade e peso abaixo de 15 kg [3,7]. As manifestações clínicas consistem em tremores de alta frequência e baixa amplitude de cabeça, tronco e membros [4] que pioram com o movimento e diminuem com o repouso podendo até desaparecer durante o sono [2,3,7,9]. Inclinação da cabeça, hipermetria e resposta diminuída a ameaça, podem ser observados [4-8].

O diagnóstico é baseado na exclusão de outras doenças que causam tremores e na resposta ao tratamento com corticosteroide. Os diagnósticos diferenciais incluem intoxicações por produtos ou plantas, alterações congênitas, reações medicamentosas, encefalites virais e bacterianas [2-9].

O tratamento é realizado com doses imunossupressoras de prednisolona com redução gradativa, podendo-se associar ao diazepam [3,6,7-9]. O prognóstico é favorável [8].

O objetivo do presente trabalho foi relatar um caso de uma cadela com síndrome do tremor responsiva a corticosteroide associado ao estro.

## CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário de Uberaba (HVU) uma cadela, sem raça definida, com um ano de idade e 4,9 kg de peso vivo (Figura 1). O animal chegou em atendimento de emergência apresentando tremores generalizados grave. Foi administrado diazepam<sup>1</sup> na dose de 2 mg kg<sup>-1</sup> por via intravenosa e como não houve melhora do quadro procedeu-se a administração de 0,8 mg kg<sup>-1</sup> de propofol<sup>2</sup> e 0,3 mg kg<sup>-1</sup> de midazolam<sup>3</sup> ambos *in bolus* por via intravenosa.

Durante a anamnese o tutor relatou que os tremores haviam iniciado há dois dias, de forma aguda, e que estavam progredindo e prejudicando a função motora do animal e dificultando a sua alimentação (Anexo 1). O tutor relatou que a cadela era domiciliada e não tinha acesso à rua, portanto não havia possibilidade de envenenamento, intoxicação ou trauma. O animal estava com uma coleira para controle de ectoparasitas a base de organofosforado. Alimentava-se de ração, possuía um contactante saudável, não era castrada e estivera no cio há um mês.

A coleira foi retirada do animal. No exame físico geral e neurológico foi observado temperatura retal de 40,2°C, tremores generalizados de alta frequência e baixa amplitude, e hipermetria em membros torácicos. A realização do exame neurológico completo foi prejudicada pelo intenso tremor, mas suspeitou-se de localização da lesão em encéfalo.

Foi solicitado hemograma completo e bioquímica sérica (ureia, creatinina e ALT). No hemograma observou-se eritrocitose, leucopenia e linfopenia. Não foram observadas alterações na bioquímica sérica. Foi realizado análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) que mostrou pequeno aumento da contagem total de células nucleadas com predomínio de linfócitos, densidade 1.008, glicose 99,4 mg dL<sup>-1</sup>. Realizou-se também cultura e teste imunocromatográfico para cinomose com resultados negativos.

Baseado nesses achados, estabeleceu-se diagnóstico presuntivo de encefalite de etiologia inflamatória.

Foi prescrito prednisolona<sup>4</sup> (2 mg kg<sup>-1</sup>, BID) e omeprazol<sup>5</sup> (0,7 mg kg<sup>-1</sup>, SID) por quinze dias. Nos cinco primeiros dias o animal também recebeu diazepam<sup>1</sup> (0,5 mg kg<sup>-1</sup>, TID). Sete dias após o início do tratamento o tutor relatou que o animal teve melhora dos sinais clínicos. O tratamento foi mantido por mais sete dias, quando foi realizado o retorno do animal que já se apresentava normal. Foi realizada retirada gradativa da prednisolona.

Aproximadamente um ano e meio após o quadro clínico inicial, o tutor trouxe o animal ao HVU apresentando novamente os tremores generalizados com comprometimento da sua função motora. Além disso informou que a cadela estivera no cio recentemente. Prescreveu-se o mesmo tratamento clínico e houve melhora do quadro clínico. Foi recomendada a castração do animal. O animal foi acompanhado um ano e meio após a ovariectomia e não houve recidiva do quadro clínico.

## DISCUSSÃO

O tremor é um movimento rítmico e oscilatório de uma ou diversas partes do corpo que pode estar relacionado a etiologias diversas como intoxicação por organofosforados, hipomielinização ou síndromes associadas a tremores generalizados [1,3,8,9].

O histórico do animal do presente caso clínico permitiu excluir tremores induzidos por intoxicações pois ele era domiciliado e não tinha acesso a ambientes externos. A persistência dos sinais clínicos mesmo após remoção da coleira impregnada com organofosforado descartou a hipótese de reação adversa ao medicamento. Um outro diagnóstico diferencial excluído foi o de tremores secundários a desmielinização, pois essa alteração geralmente é congênita, e nos casos de etiologia imunomediada a resposta ao corticosteroide surge após um período longo de tratamento [3,8].

As manifestações clínicas observadas no animal deste relato foram tremores generalizados, intensos, constantes, de alta frequência e baixa amplitude, que prejudicavam sua função motora e alimentação. A cadela também apresentava hipermetria e hipertermia. Sinais clínicos semelhantes foram descritos associados a síndrome do cão tremedor e síndrome do tremor responsivo a corticosteroide [2,3,8].

O animal tinha um ano de idade quando começou a apresentar os sinais clínicos, era de pequeno porte, o que condiz com a literatura que descreve que a síndrome do tremor responsivo a corticosteroide geralmente ocorre em animais entre 1 e 5 anos com peso inferior a 15 kg [7].

Foram solicitados exames complementares para auxiliar no diagnóstico. O hemograma revelou leucopenia por linfopenia sugerindo um processo infeccioso ou inflamatório. O resultado negativo obtido no teste de cinomose e na cultura do LCR permitiu descartar doenças infecciosas. A presença de maior quantidade de linfócitos no LCR sugeriu um processo inflamatório no encéfalo com recrutamento dessas células para esse local. Em encefalites inflamatórias pode ser notado aumento da concentração de proteína e glicose no LCR [4,8], achados também observados no animal deste relato. Baseado nesse resultado foi instituído tratamento com corticosteroide, e a resposta ao tratamento permitiu estabelecer o diagnóstico de síndrome do tremor responsivo a corticosteroide.

Optou-se pelo uso de prednisolona na dose 2 mg kg<sup>-1</sup>, administrando a cada 12 h conforme descrito em outros trabalhos [3,7,8]. Foi utilizado diazepam



**Figura 1.** Cadela, sem raça definida, de pelagem branca e preta com um ano de idade, levada para atendimento veterinário com queixa de tremores generalizados.

**Anexo 1.** Cadela, sem raça definida, com síndrome do tremor responsivo a corticosteroides. Observar o animal apresentando tremores intensos com prejuízo de sua alimentação. [<https://www.youtube.com/watch?v=8pNM4mpcomo>.].

pois sua ação como relaxante muscular contribui para a redução dos tremores [3-9]. A resposta a terapia foi observada após uma semana, mas alguns trabalhos descrevem melhora 2 a 3 dias após o início do tratamento [3,4,7-9]. Alguns autores relataram recidivas do quadro mesmo após completa recuperação [2,4-6]. O animal deste relato apresentou recorrência dos sinais clínicos novamente após o estro. A realização do mesmo tratamento e ovariectomia permitiu que a cadela não apresentasse mais recidiva do quadro durante um ano e meio de acompanhamento.

A etiologia da síndrome do tremor responsivo a corticosteroide é desconhecida. Provavelmente porque poucos casos são submetidos a necropsia uma vez que o prognóstico é favorável e a maioria dos animais melhoram com o tratamento. Um relato de caso no qual foi realizada histopatologia descreve a ocorrência de reação inflamatória discreta não supurativa no encéfalo e cerebelo, contribuindo para a suspeita de etiologia viral ou imunomediada [9].

Uma observação importante no caso do presente relato foi que nos dois episódios de tremores generalizados, o animal começou a apresentar os sinais clínicos após o estro. A variação dos hormônios estrógeno e progesterona nas cadelas durante o ciclo estral pode influenciar a excitabilidade neuronal, bem como estimular uma reação inflamatória [5]. Portanto, uma questão que não pode ser respondida nesse caso clínico foi se os tremores foram decorrentes de aumento de excitabilidade neuronal ou por uma encefalite, que podem ter sido influenciadas pelas variações hormonais relacionadas ao estro. Não existem relatos de associação da síndrome do tremor responsivo a corticosteroide com variações hormonais, entretanto, a resposta a um anti-inflamatório esteroide indica que existe um componente inflamatório envolvido.

Conclui-se que a síndrome do cão com tremor responsivo a corticosteroide pode ser diagnosticada com base no exame neurológico e em exames

complementares que permitem a exclusão de outros diagnósticos. O tratamento com corticosteroide permite a completa remissão dos sinais clínicos sendo o prognóstico favorável. Pode existir um componente inflamatório imunomediado envolvido nessa síndrome que pode ser influenciado pela variação hormonal em cadelas no estro. Todavia, serão necessários mais estudos para esclarecer a fisiopatogenia desta afecção.

#### MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

<sup>2</sup>Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP, Brazil.

<sup>3</sup>União Química Farmacêutica Nacional S/A. Embu-Guaçu, SP, Brazil.

<sup>4</sup>Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. Anápolis, GO, Brazil.

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

#### REFERENCES

- 1 **Fitzgibbon H. 2007.** *White shaker dog syndrome*. Disponível em <<http://www.samoyedhealthfoundation.org/white-shakerdog-syndrome>>. [Accessed online in September 2018].
- 2 **Hünning P.S., Rigon G.M., Aguiar J., Stedile R. & Colomé L.M. 2010.** Síndrome do cão tremedor. *Acta Scientiae Veterinariae*. 38(2): 209-212.
- 3 **Lorenz M.D., Coates J.R. & Kent M. 2011.** Disorders of involuntary movement. In: *Handbook of Veterinary Neurology*. 5th edn. Philadelphia: Saunders, pp.306-329.
- 4 **Lowrie M. & Laurent. 2016.** Classification of involuntary movements in dogs: Tremors and twitches *The Veterinary Journal*. 214: 109-116.
- 5 **Mauler D.A., Van Soens I., Bhatti S.F., Cornelis I., Martlé V.A. & Van Luc M. 2014.** Idiopathic generalised tremor syndrome in two cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 16(4): 378-380.
- 6 **Scharfman H.E. & Maclusky N.J. 2006.** The Influence of Gonadal Hormones on Neuronal Excitability, Seizures, and Epilepsy in the Female. *Epilepsia*. 47(9): 1423-1440.
- 7 **Smith K. 2004.** Generalized tremors: identifying a white shaker dog. Disponível em: <<http://www.addl.purdue.edu/newsletters/2004/spring/tremors.htm>>. [Accessed online in September 2018].
- 8 **Wagner S.O., Podell M. & Fenner W.R. 1997.** Generalized tremors in dogs: 24 cases (1984-1995). *Journal American Veterinary Medical Association*. 211(6): 731-735.
- 9 **Yamaya Y., Iwakami E., Goto M., Koie H., Watari T., Tanaka S., Takeuchi A. & Tokuriki M. 2004.** A case of shaker dog diseases in a miniature Dachshund. *Journal of Veterinary Medical Science*. 66(9): 1159-1160.