

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE
VETERINÁRIA**

SÍNDROME DE MUSLADIN-LUEKE – RELATO DE CASO

LUCAS MACHADO OYARZÁBAL

PORTO ALEGRE 2019/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE
VETERINÁRIA**

SÍNDROME DE MUSLADIN-LUEKE – RELATO DE CASO

Autor: Lucas Machado Oyarzábal

Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção da Graduação de Medicina
Veterinária

Orientador: Prof. Dr. Márcio Poletto Ferreira

PORTO ALEGRE 2019/2

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por todo apoio e carinho e por sempre terem acreditado em mim.

Agradeço a todos os meus amigos por toda ajuda e alegria que me proporcionaram durante todos esses anos de graduação.

Ao professor Márcio, muito obrigado pela disposição e gentileza em me orientar.

RESUMO

A síndrome de Musladin-Lueke (SML) é doença genética autosomal-recessiva que afeta cães da raça beagle. É caracterizada pela mutação do gene *ADAMTS2*, causando fibrose na pele e nas articulações. O método de diagnóstico definitivo é através do teste genético específico para SML. Relata-se um caso de SML em cão beagle macho de quatro meses de idade, com histórico de andar sobre as pontas dos dígitos dos membros torácicos e sangramento nas unhas. Ao exame físico, constatou-se que a pele era grossa e que as pálpebras eram mais alongadas que o normal. Foram solicitados os exames de hemograma e radiográficos, os quais não apresentam alterações significativas. Suspeitou-se então de SML e o teste genético específico foi solicitado. O resultado do teste confirmou a suspeita de SML no paciente. O uso de sapatos ou botas para cães, bem como recomendações quanto ao piso que o animal deve ter acesso, consistem em opções de tratamento de suporte. Ao final desse relato, o paciente permaneceu estável quanto aos sinais clínicos da síndrome, sem sinais de piora.

Palavras-chave: Musladin-Lueke Syndrome. Teste genético específico.

ABSTRACT

Musladin-Lueke Syndrome (MLS) is an autosomal recessive genetic disorder that affects beagle dogs. It is characterized by mutation of the ADAMTS2 gene, causing problems of fibrosis in the skin and joints. The definitive diagnostic method is through MLS-specific genetic testing. We report a case of MSL in a four-month-old male beagle dog with a history of walking on the digit tips of the thoracic limbs and nail bleeding. On physical examination, it was found that the skin was thick and that the eyelids were longer than normal. Hemogram and radiographic exams were requested, which did not present significant alterations. MLS was then suspected and specific genetic testing was requested. The test result confirmed the suspicion of MLS in the patient. Wearing dog shoes or boots, as well as recommendations as to which floor the dog should have access to, consist of supportive treatment options. At the end of this report, the patient remained stable regarding the clinical signs of the syndrome, with no signs of worsening.

Keywords: *Musladin-Lueke Syndrom. Specific genetic testing.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem do cão relatado em posição “tiptoe”.	10
Figura 2 – Radiografia mediolateral do membro toráco direito sem nenhuma alteração evidente.	11
Figura 3 – Radiografia mediolateral esquerda do membro torácico esquerdo sem nenhuma alteração evidente.	11
Figura 4 – Radiografia craniocaudal dos membros torácicos direito e esquerdo sem nenhuma alteração evidente.	12
Figura 5 – Coleta de material genético da cavidade oral para teste genético específico para MLS.	13
Figura 6. Imagem do teste genético realizado no paciente	13

LISTA DE ABREVIACOES

SML: Sndrome de Musladin-Lueke
GD: Displasia geleofsica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 RELATO DE CASO	10
3 DISCUSSÃO	15
4 CONCLUSÃO	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

1 INTRODUÇÃO

A síndrome Musladin-Lueke (SML), também conhecida como síndrome do Beagle Chinês é doença hereditária que afeta cães da raça beagle, e que se manifesta com extensa fibrose de pele e articulações. Além disso, beagles afetados pela SML apresentam o crânio mais largo, a fissura palpebral alongada, orelhas vincadas e temperamento agradável. Em filhotes, os cães afetados apresentam déficit de crescimento e podem sofrer ataques "fantasmas" de dor. A condição costuma estabilizar em torno de um ano de idade, embora artrite seja sequela comum. Cães afetados podem ter dígitos externos curtos, remanescentes da falange externa (BADER *et al*, 2010). Há relato de filhote com 11 meses de idade, da raça beagle, sendo o único da ninhada de seis filhotes a apresentar sinais da síndrome, como dificuldade de se manter em pé e rigidez, crânio largo e alteração no formato dos olhos, com aspecto alongado, bem como pele espessa, focinho largo e andar sobre os dígitos (PACKER *et al*, 2017).

A origem da doença é devido à mutação do gene recessivo ADAMTSL2, o qual é responsável pela regulação da proteína fibrilina-1, importante componente na formação de fibra elástica (PACKER *et al.*, 2017; SIRACUSA, 2014).

A SML é semelhante a doenças genéticas diagnosticadas em humanos como a displasia geofísica (GD), visto que também há mutações na fibrila-1 e se caracteriza pela grave mobilidade das articulações (BADER *et al.*,2010). Osteoartrose primária, hiperflexão do carpo e fragmentação do processo coronóide da ulna são diagnósticos diferenciais da SML (SIRACUSA, 2014).

O diagnóstico definitivo é feito com o teste genético específico para SML, no qual se verifica a presença de duas cópias do gene mutante, que é homozigoto (SIRACUSA, 2014).

Objetivou-se nesse relato descrever um caso de síndrome Musladin-Lueke em cão.

2 RELATO DE CASO

Um canino, macho, beagle, de três meses de idade, foi atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul com histórico de andar nas pontas dos dedos dos membros torácicos (“tip-toe”; andar de bailarina) (Figura 1), causando o sangramento das unhas do 2º e 3º dígitos. Anormalidade observada pelo tutor duas semanas antes da consulta e sem histórico de trauma. Além disso, o tutor relatou que o animal era o menor da ninhada, não sabendo informar o número total de filhotes. No exame físico geral observou-se pele rígida, olhos alongados e temperamento agitado. No exame neurológico não havia alterações.

Figura 1- Imagem do cão relatado em posição “tip-toe”.



Fonte: Márcio Poletto Ferreira (2019).

A partir dos sinais clínicos, foi solicitado o hemograma completo, não sendo observada nenhuma alteração, além do exame radiográfico do membro torácico direito e esquerdo, cujo laudo foi sem evidências de alterações dignas de nota nas regiões em estudo (Figura 2, 3 e 4).

Figura 2- Radiografia mediolateral do membro torácico direito sem nenhuma alteração evidente.



Fonte: Márcio Poletto Ferreira (2019).

Figura 3- Radiografia mediolateral do membro torácico esquerdo sem nenhuma alteração evidente.



Fonte: Márcio Poletto Ferreira (2019).

Figura 4- Radiografia craniocaudal dos membros torácicos direito e esquerdo sem nenhuma alteração evidente.



Fonte: Márcio Poletto Ferreira (2019).

Devido à normalidade dos exames radiográficos e o histórico clínico, o beagle apresentou suspeita de SML. Foi então solicitado teste genético específico (Figura 6) no qual foi coletada uma amostra de material genético da cavidade oral do filhote com suabe estéril (Figura 5), e encaminhado para o laboratório de genética da faculdade de medicina veterinária da Universidade da Califórnia. O diagnóstico foi confirmado para SML, em que o paciente apresentou duas cópias do gene SML.

Figura 5- Coleta de material genético da cavidade oral para teste genético específico para SML.



Fonte: Rafael Kretzer (2019).

Figura 6- Imagem do teste genético confirmando diagnóstico de SML do paciente

UNIVERSITY OF CALIFORNIA, DAVIS

BERKELEY • DAVIS • IRVINE • LOS ANGELES • MERCED • RIVERSIDE • SAN DIEGO • SAN FRANCISCO

VETERINARY GENETICS LABORATORY
SCHOOL OF VETERINARY MEDICINE
ONE SHIELDS AVENUE
DAVIS, CALIFORNIA 95616-8744

TELEPHONE: (530) 752-2211
FAX: (530) 752-3556

SANTA BARBARA • SANTA CRUZ

BEAGLE GENETIC TEST REPORT

RAFAEL KRETZER RUA CARLOS REVERBEL 200, APTO 1202 BLOCO C PORTO ALEGRE, RS, 91450159 BRAZIL	Case: NCD104797 Date Received: 25-Sep-2019 Print Date: 27-Sep-2019 Report ID: 8487-2675-3780-9068 <small>Verify report at www.vgl.ucdavis.edu/myvgl/verify.htm</small>
--	--

Name: SUSHI **Reg:**

DOB: 03/08/2019 **Sex:** Male **Breed:** Beagle

MLS	MLS/MLS	
		Affected. The dog has two copies of the MLS gene.
NCCD		Not Requested
Factor VII		Not Requested

Fonte: Rafael Kretzer (2019)

Com finalidade de proporcionar conforto ao paciente e evitar o sangramento das unhas foi recomendado o uso de botas ou sapatos específicos para cães nos membros torácicos, além de dar preferência a pisos macios, como gramados, por exemplo, e a utilização de tapetes pela casa. As medidas propostas podem levar tempo para o animal se acostumar, principalmente levando em conta o temperamento agitado. Ao longo dos atendimentos e com os métodos de tratamento possíveis, o paciente demonstrou estabilidade em relação aos sinais clínicos da SML, sem apresentar sinais de regressão ou progressão da doença. O tutor informou que durante as tentativas de uso dos sapatos o paciente mostrava-se relutante, pois permanecia imóvel, o que fez com que o tutor cessasse o uso.

3 DISCUSSÃO

A SML é doença autossomal-recessiva, que afeta cães da raça beagle e pode ser comparada a displasia geofísica (GD) tipo 1 (BADER *et al*,2010). Indivíduos que apresentam GD tipo 1 possuem sinais clínicos como baixa estatura, braquidactilia, pele espessa e restrição das articulações, assim como cães com SML. No entanto, a mortalidade de pessoas com GD pode chegar a 33% antes dos 5 anos de idade devido a complicações cardiovascular e respiratória, podendo causar a rápida progressão da doença. A SML, contudo, se difere da GD, pois se estabiliza por volta do primeiro ano de vida do animal. Beagles com SML podem ser saudáveis caso não tenham outros defeitos congênitos (BADER *et al*,2010; PACKER *et al*, 2017), como o paciente deste relato que não apresentava alterações concomitantes. A SML também se difere da GD pelo fato de não causar anomalias cardiovasculares e pulmonares (HUBMACHER *et al*, 2015).

Em relação ao diagnóstico diferencial podemos citar doenças como osteoartrose primária, hiperflexão do carpo e fragmentação do processo coronóide da ulna. A osteoartrose primária é artropatia degenerativa, inflamatória, plurifatorial, progressiva grave, que atinge articulações móveis (diartrose) e semimóveis (anfiartrose) do cão. É caracterizada por afetar todos os tecidos articulares, com degeneração da cartilagem, alterações hiperativas do osso subcondral, inflamação da membrana sinovial, fibrose da cápsula articular e periosteio. A hiperflexão do carpo é afecção muscular, caracterizada pela contração do músculo flexor ulnar do carpo com conseqüente hiperflexão da articulação do carpo, acompanhada por rotação externa dos dígitos, sendo geralmente bilateral. Além disso, afeta filhotes no período de 6 a 16 semanas de vida e acomete diversas raças, incluindo o beagle. A fragmentação do processo coronóide (displasia do cotovelo) é doença hereditária que provoca fragmentação do processo coronóide medial da ulna, causando erosão da cartilagem, exposição do osso subcondral e inflamação articular, levando a osteoartrose precoce. Afeta cães de grande a médio porte, entre 4 e 10 meses de idade, incluindo a raça beagle (SIRACUSA, 2014).

O canino desse relato possuía quatro meses de idade e tutor recorreu ao médico veterinário devido ao andar pelas pontas dos dígitos, com sangramento das unhas do membro torácico, corroborando com o que foi descrito em outros estudos com beagles filhotes afetados com SML (BADER *et al*, 2010; PACKER *et al*, 2017). Pacientes com SML podem também apresentar o sinal clínico de andar nas pontas dos dedos com os membros pélvicos (PACKER *et al*, 2017), o que não ocorreu neste paciente. Embora a situação do canino relatado seja irreversível e o tratamento seja somente de suporte, o paciente encontra-se saudável até o momento final deste

relato e poderá ter uma vida normal (PACKER *et al*, 2017). A castração do paciente é indicada, a fim de evitar proliferação da doença.

A SML ainda é doença pouca estudada na Veterinária e pouco conhecida pelos profissionais da área. Entretanto, devido aos sinais clínicos específicos da doença, juntamente com o fato de afetar somente cães da raça beagle, foi possível se ter a suspeita de SML e solicitar o teste genético específico, o que foi fundamental para o diagnóstico definitivo. Devido a presença do gene SML é recomendado que os reprodutores sejam excluídos do ciclo reprodutivo (SIRACUSA, 2014).

4 CONCLUSÃO

O teste genético foi efetivo para definir o diagnóstico de SML no cão deste relato, bem como o tratamento de suporte recomendado de piso macio permitiu ao animal ter boa qualidade de vida. É possível sugerir que a SML pode ser compatível com boa qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BADER, H *et al.* An ADAMTSL2 Founder Mutation Causes Musladin-Lueke Syndrome, a Heritable Disorder of Beagle Dogs, Featuring Stiff Skin and Joint Contractures. **Plos One**, San Francisco, v. 5, n. 9, p.1-8, 2010.

HUBMACHER, D. *et al.* Adamtsl2 deletion results in bronchial fibrillin microfibril accumulation and bronchial epithelial dysplasia—a novel mouse model providing insights into geleophysic dysplasia. **Disease Models & Mechanisms**, Cambridge, v. 8, n. 5, p. 487-499, 2015.

PACKER, R. A. *et al.* Clinical phenotype of musladin - lueke syndrome in 2 Beagles. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 31, n. 2, p. 532-538, Mar., 2017.

SIRACUSA, Alessia. **Approccio diagnostico alla Sindrome di Musladin-Leuke del Beagle**. 2014. 40 f. Tesi di specializzazione - Corso de Patologia e Clinica Degli Animali D'afferzione, Universita' di Pisa, Pisa, 2014. Disponível em: <<https://etd.adm.unipi.it/t/etd06292014-195813/>>. Acesso em: 15 nov. 2019.