Lipofuscinose Ceroide Neuronal e Cinomose em um cão da raça Border Collie: relato de caso

Neuronal Ceroid Lipofuscinosis and Distemper in a Border Collie dog: case report

Thainá Zanardo Pasin[1], Thamires Marconato Cordeiro[1], Thiago César Santos Oliveira[1], Regina Maria Nascimento Augusto Blaitt [2], Lorenzo Pissinatti[2], Fábia Judice Marques[2], Fernanda Távora Untura Costa[3]
https://orcid.org/0009-0006-6878-2557

*Autor Correspondente: Thainá Zanardo Pasin, Rua Maria Isabel Conceição de Oliveira, 112, Jardim Novo Eldorado, Sorocaba, SP, Brasil, CEP:18.017-276
Email: thainazanardo27@gmail.com

Resumo

A Lipofuscinose Ceroide Neuronal (LCN) é um distúrbio hereditário autossômico recessivo, de caráter neurodegenerativo, causado pelo acúmulo patológico de lipopigmentos em diversos tecidos. A doença já foi reportada em pelo menos 15 raças de cães ao redor do mundo. Os sinais clínicos da LCN canina incluem alterações comportamentais, disfunção motora progressiva e crises epiléticas. Também podem ser observados episódios de agressividade e deterioração visual. A severidade dos sinais aumenta com a idade do animal e culminam em morte precoce. A Cinomose, uma doença infecciosa e imunossupressora, apresenta-se de formas variadas no sistema neurológico e sua sintomatologia pode variar de acordo com a área afetada pelo vírus. O presente estudo abordará um relato de caso clínico de Lipofuscinose Ceróide Neuronal em conjunto com o diagnóstico de Cinomose em uma cadela da raça Border Collie. O diagnóstico da LCN foi possível através de teste genético, que revelou mutações no gene CLN5. O animal apresentou um rápido declínio cognitivo e visual, além de alterações em sistema gastrointestinal e tegumentar, em suas últimas semanas de vida. Veio a óbito poucos meses após o seu diagnóstico, com quase 2 anos de idade.

Palavras-chave: Cão. Mutação. Lipofuscina. Border Collie. Neurodegenerativo.

1 Discentes do curso de Medicina Veterinária da Universidade de Sorocaba (UNISO), Sorocaba, SP, Brasil

2 Médicos Veterinários, Docentes do curso de Medicina Veterinária da Universidade de Sorocaba (UNISO), Sorocaba, SP, Brasil

3 Médica Veterinária, Neurologista pela Universidade de Sorocaba (UNISO), Sorocaba, SP, Brasil

Abstract

Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (CNL) is an autosomal recessive hereditary disorder, of neurodegenerative character, caused by the pathological accumulation of lipopigments in various tissues. The disease has already been reported in at least 15 dog breeds around the world. Clinical signs of canine LCN include behavioral changes, progressive motor dysfunction and epileptic seizures. Episodes of aggressiveness and visual deterioration can also be observed. The severity of the signs increases with the age of the animal and culminate in early death. Distemper, an infectious and immunosuppressive disease, presents itself in many ways in the neurological system and its symptomatology can vary according to the area affected by the virus. The present study will address a clinical case report of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in conjunction with the diagnosis of Distemper in a Border Collie dog. The diagnosis of CNL was possible through genetic testing, which revealed mutations in the gene CLN5. The animal showed a rapid cognitive and visual decline, in addition to changes in the gastrointestinal and integumentary systems, in its last weeks of life. She died a few months after his diagnosis, almost 2 years old.

Keywords: Dog. Mutation. Lipofuscin. Border Collie. Neurodegenerative.

Introdução

As Lipofuscinoses englobam um conjunto de distúrbios neurodegenerativos hereditários, transmitidos de forma autossômica recessiva. Essas condições já foram documentadas em várias espécies de animais, incluindo bovinos, ovinos, equinos, felinos e, mais comumente, nos caninos (ROSSMEISL *et al*., 2003). Mutações em 8 genes diferentes já foram identificadas em cães (CLN1, CLN2, CLN5, CLN6, CLN7, CLN8, CLN10 e CLN12) e cada um desses genes está associado a um subtipo da doença, que diferem entre si em sintomatologia e início dos sinais (KOLICHESKI *et al*., 2016).

Até o presente estudo, as raças de cães já diagnosticados com Lipofuscinose Ceroide Neuronal (LCN) são Buldogue Americano (AWANO *et al*., 2006), Setter Inglês (KATZ *et al*., 2005), Labrador Retriever (ROSSMEISL *et al*., 2003), Golden Retriever (GILLIAM *et al*., 2015), Dachshund (AWANO *et al*., 2006; SANDER *et al*., 2010), Cocker Spaniel (WILKIE, 1982), Blue Heeler (WOOD *et al*., 1987; CHO, 1986), Saluki (APPLEBY, 1982), Pastor Australiano (KATZ *et al*., 2005; GUO *et al*., 2014), Schnauzer (JOLLY *et al*., 1997), Chihuahua (FALLER *et al*., 2016), Dálmata (GOEBEL *et al*., 1988), Terrier Tibetano (FARIAS *et al*., 2011: WOHLKE *et al*., 2011), Cão de Crista Chinês (GUO *et al*., 2014) e Border Collie (TAYLOR, 1988, 1992; STUDDERT, 1991; MIZUKAMI *et al*., 2011, 2012).

Em cães da raça Border Collie a mutação é descrita como uma substituição de base na posição 619 da sequência codificadora do gene CLN5. A sequência de DNA original na posição 619 possui uma citosina (C). Devido à mutação, ocorre uma substituição de citosina (C) por timina (T) (c.619C > T) que cria um códon de terminação na sequência do RNA mensageiro (mRNA), levando ao término prematuro da síntese proteica resultando numa proteína não funcional ou truncada. No contexto da Lipofuscinose Ceroide Neuronal, essa mutação contribui para o desenvolvimento da doença, afetando a função normal da proteína CLN5, que ainda é pouco compreendida, porém, já esteve associada à modulação lisossomal (MELVILLE *et al*., 2005).

A LCN é caracterizada pelo acúmulo patológico de lipopigmentos que apresentam fluorescência no interior dos lisossomos de células nervosas, retina e outros tecidos. Grânulos de lipofuscina e a subunidade C da ATP sintetase foram descritos como os principais componentes armazenados na maioria dos casos dessa doença (CUMMINGS, 1977; ELLEDER, 1997; TYYNELA *et al*., 1993, 1997; LAKE, 1993).

Os sintomas clínicos dessa afecção em cães compreendem mudanças no comportamento, comprometimento progressivo da função motora e ocorrência de crises epilépticas. Além disso, podem ser evidenciados episódios de agressividade, opsoclonus e deterioração da visão. Esses sinais geralmente aparecem nos primeiros meses de vida

e sua gravidade aumenta à medida que o animal envelhece. Devido à progressão dos sintomas neurológicos, os cães afetados pela LCN raramente sobrevivem por mais de 2 anos (MELVILLE *et al*., 2005).

A Cinomose se trata de uma doença infecciosa, imunossupressora e multissistêmica, causada por um vírus da família *Paramyxoviridae*, capaz de se replicar em tecidos epiteliais, linfóides e nervosos. A sintomatologia nervosa pode se apresentar de diversas formas, variando de acordo com a área do SNC acometida, podendo também não estar presente. Em geral, os sintomas podem incluir inclinações da cabeça, convulsões, nistagmo, paralisia parcial ou total, andar compulsivo, mioclonia, tremores, hiperestesia e cegueira. Quadros de gastroenterites, broncopneumonias, dermatites e conjuntivites são comuns de ocorrer secundariamente a essa doença (GREENE; VANDEVELDE, 2015).

Não há terapia específica para a fase nervosa da Cinomose, contudo, os sedativos e anticonvulsivantes podem auxiliar na atenuação dos sinais clínicos. Antibióticos devem ser utilizados para tratar infecções bacterianas do trato respiratório e gastrointestinal secundárias a doença. A terapia de suporte deve ser preconizada, inclusive em fase neurológica e a eutanásia pode ser uma opção em caso de progressão irreversível e agravamento clínico (APPEL; SUMMERS, 1999).

Dessa forma, o presente trabalho relata um caso de Lipofuscinose Ceroide Neuronal tipo 5 (CLN5) e Cinomose em uma cadela da raça Border Collie, diagnosticada a partir do teste genético positivo/afetado com presença da mutação c.619C>T nos dois alelos do gene e PCR a partir do LCR.

Relato de caso

Uma cadela, da raça Border Collie, com cerca de 3 meses de idade, foi encaminhada para consulta neurológica após a percepção de alterações comportamentais por outra profissional durante exame pediátrico de rotina. Na ocasião foi relatado nistagmo bilateral, posicional e rotatório, resposta exacerbada a ruídos altos, perseguição de cauda, “balançar de cabeça”, agressividade anormal e vermelhidão recorrente nos olhos. A tutora negou episódios de crises epiléticas e relatou atraso no desenvolvimento corpóreo e dificuldade no ganho de peso.

O animal estava vacinado com três doses da vacina V10 e vacina antirrábica; não possuía contactantes na mesma residência. De acordo com a tutora, os sinais clínicos estiveram presentes desde a adoção, quando a cadela tinha 44 dias de vida. Tinha dificuldades para dormir e se mostrava agitada durante a noite. Não foram relatados

episódios de tosse, espirros, hipertermia, vômitos ou diarreia.

O exame físico ocorreu de forma limitada, visto que o animal apresentava-se hipersensível a qualquer estímulo tátil. Durante o exame neurológico foi constatada a ausência de resposta à ameaça e *head tilt.* O reflexo patelar se mostrou ausente nos membros pélvicos esquerdo e direito.

Ainda na primeira consulta foi realizado radiografia do crânio e não foi observado presença de fraturas nem outras alterações. Foram prescritos Fluoxetina 20 mg por comprimido SID, Dicloridrato de Flunarizina SID e estimulante de apetite BID, durante 30 dias e, posteriormente, realizada a coleta de amostras para hemograma, leucograma, ALT, GGT, PPT e frações, uréia, creatinina, pesquisa de cinomose por PCR sanguíneo e teste genético. O teste genético foi realizado em laboratório especializado em diagnóstico molecular de doenças infectocontagiosas e genéticas de cães e gatos. Além disso, a alimentação natural foi introduzida para auxiliar no ganho de peso.

Na segunda consulta, que ocorreu após 33 dias, a tutora relatou diminuição na agressividade e ganho significativo de peso (1,3 kg). Os exames hematológicos, leucograma e testes bioquímicos em geral não revelaram grandes anormalidades. Inicialmente, o teste para cinomose foi negativo, contudo, após 15 dias, ao repetir o exame, dessa vez realizado PCR com amostra de líquido cefalorraquidiano, o animal apresentou resultado positivo. O resultado do teste genético levou cerca de 2 meses para ser concluído e constatou, em conjunto com a cinomose, a Lipofuscinose Ceroide Neuronal, com presença de mutação c.619C>T nos dois alelos do gene CLN5.

O animal não expressou sintomas característicos da fase sistêmica da cinomose aguda, permanecendo dúvidas a respeito do diagnóstico. As variações neurológicas e comportamentais se mantiveram em franca evolução. Houve piora gradativa da visão e agressividade, o animal encontrava-se ataxico, evoluindo para um quadro de plegia, possuía alterações de sono-vigília e defasagem no desenvolvimento corpóreo.

Em consulta realizada 1 mês após os resultados dos testes genéticos foi dada continuidade ao tratamento dos sinais da doença neurodegenerativa, com o intuito de atenuar a agressividade do animal de forma a contribuir com a boa relação familiar, somado ao acompanhamento da cinomose, através da introdução de Prednisona SID durante 30 dias, Meclizina SID durante 30 dias, Ômega 3 SID, vitaminas A, E e C, Sulfadiazina 400/80 mg por comprimido BID para tratar infecções bacterianas oportunistas, além do Fenobarbital 40 mg/ml, caso o animal convulsionasse. A terapia com Fluoxetina SID também foi mantida e o tratamento seguiu até as próximas recomendações.

Decorridos 5 meses desde a última avaliação o animal apresentou piora nos sinais, com emagrecimento progressivo, episódios de êmese, hematoquezia, deterioração da visão, ataxia, cifose, escoliose, prurido em membros e rosto, alopecia e pele edemaciada (Figura 1). Iniciou comportamento de pica e de mutilação em região de cauda (Figura 2). Em 60 dias evoluiu para um quadro de desidratação, hipoglicemia, hipotensão e hipotermia. Foi encaminhada para emergência onde recebeu fluidoterapia com soro glicosado, antibiótico, anti-inflamatório, analgésico e antitérmico. O animal veio a óbito poucas horas após a internação, cerca de um ano desde a sua primeira consulta.

Figura 1 - Evolução da doença na cadela Border Collie. A) Ainda filhote com 3 meses, sem alterações na pele; B) Durante o tratamento com presença de lesões e prurido; C) Alterações dermatológicas avançadas.

Fonte: Távora (2022).

Figura 2 - Automutilação na região de cauda.

Fonte: Távora (2022).

Após o óbito ficou acordado o mantimento do cadáver para futuros estudos. Na necrópsia, realizada dois anos após o óbito, exclusivamente para contribuir com o

presente trabalho, foram retiradas amostras de cérebro, cerebelo, meninges, globo ocular, baço, rins, fígado e coração, destinadas a exame histopatológico.

O laudo cadavérico revelou anormalidades macroscópicas na traqueia, sendo a presença de secreção muco-hemorrágica de aspecto espumoso em seu lúmen; baço com superfície rugosa, com bordos moderadamente abaulados e coloração vermelho escura de consistência amolecida e rins com superfície ligeiramente pálida e discreta evidenciação vascular. A *causa mortis* foi compatível com insuficiência renal aguda (IRA), decorrente de uma provável associação com a desidratação, administração excessiva de medicamentos e complicações decorrentes de uma emergência dermatológica, todos contribuindo para um quadro de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).

Devido ao congelamento prolongado do corpo do animal, o exame histopatológico não produziu resultados conclusivos.

Discussão

A Lipofuscinose Ceroide Neuronal compreende um conjunto de condições genéticas hereditárias. Estas doenças são neurodegenerativas e envolvem o acúmulo gradual de substâncias em células nervosas, resultando em declínio progressivo das capacidades intelectuais e motoras, ocorrência de convulsões e um desfecho prematuro. A deterioração da visão é uma característica comum em muitas das formas desta condição (MELVILLE *et al*., 2005).

O acúmulo dessas substâncias em células nervosas é um processo fisiológico que ocorre gradativamente com o avanço da idade, determinando o desgaste da célula. Jayne (1950) constatou que a quantidade de lipofuscina aumenta progressivamente em células cardíacas do homem entre a 2ª e a 6ª década de vida. De acordo com Munnel e Getty (1968), após estudo realizado em cães, a presença do pigmento ocorre somente em animais de idade superior a 6 meses. Porém, o fator patológico é deliberado quando essa substância residual é acumulada de forma desordenada desde uma idade muito jovem, como consequência da mutação de um determinado gene, gerando deficiência no armazenamento desses resíduos.

Na Lipofuscinose Ceroide Neuronal tipo 5, ou do Border Collie, os primeiros sintomas geralmente surgem por volta dos 15 meses de idade. Eles podem variar consideravelmente entre os indivíduos, mas a progressão da neurodegeneração tende a aumentar com o passar do tempo. Além disso, podem ocorrer anormalidades psicológicas, como alucinações agressivas e hiperatividade. Devido à debilidade da

doença, os animais afetados pela LCN raramente sobrevivem além dos 28 meses (MELVILLE *et al*., 2005).

O uso de corticoides no tratamento da Cinomose traz controvérsias, uma vez que leva a uma maior imunossupressão de um sistema imunológico já suprimido e que precisa ser responsável pela retirada do agente, porém, de acordo com Greene (2015), seu uso em doses antiinflamatórias pode ser benéfico em fase de acometimento neurológico da doença devido à imunopatologia das lesões neuronais, a fim de reduzir o edema cerebral causado pelo vírus. A escolha pela Prednisona acaba por ser uma escolha individual.

Não há relatos de alterações dermatológicas e gastrointestinais relacionadas à sintomatologia da LCN. A ocorrência dessas alterações no animal relatado poderia ser justificada pela imunossupressão causada pelo vírus da Cinomose e pelo uso de corticoides, o que permite infecções secundárias de agentes oportunistas nesses tecidos. Uma barreira cutânea danificada não é capaz de proteger o indivíduo da perda de fluidos e da entrada de microrganismos, o que pode ter resultado no quadro de emergência dermatológica e desidratação severa em que o animal se encontrou em suas últimas semanas de vida.

Embora os sinais clínicos das doenças supracitadas possam parecer semelhantes em alguns aspectos, é fundamental destacar que essas condições apresentam padrões distintos de evolução. Enquanto a LCN, como uma doença neurodegenerativa, progride gradualmente ao longo do tempo, a Cinomose é caracterizada por uma rápida progressão após a manifestação de sinais neurológicos, culminando no óbito do animal ou na escolha pela eutanásia. No contexto específico deste animal, a progressão lenta dos sintomas estava em concordância com a natureza da condição neurodegenerativa que apresentava.

Segundo Nelson e Couto (2015), os sinais neurológicos da Cinomose estão presentes em animais que apresentam resposta de anticorpos baixa ou inexistente, possuem relação com a cepa viral envolvida e o estado imunológico do hospedeiro, e podem se desenvolver em cães que nunca exibiram sintomas sistêmicos conhecidos da doença. Contudo, é possível que a Cinomose afete cães vacinados eticamente, após episódios de estresse, doença ou imunossupressão. Acredita-se que esses fatores possam ter contribuído para que as manifestações neurológicas do animal fossem mais compatíveis com o quadro de Lipofuscinose que ao de Cinomose.

Ao longo do tempo muitas mutações genéticas específicas responsáveis por doenças neurodegenerativas foram identificadas e sequenciadas, tornando possível o reconhecimento do gene defeituoso e o diagnóstico do animal através de uma amostra

de sangue ainda em vida. O exame *post mortem*, habitualmente, é a forma mais utilizada para determinar e avaliar alterações que evidenciem a LCN, desfavorecendo o estudo e tratamento voltados para essa enfermidade. Não é atípico que animais com prognósticos relacionados a afecções neurológicas, principalmente degenerativas, sejam considerados para eutanásia. Ainda assim a realização de testes genéticos em animais com sintomatologia indicativa dessa afecção pode ser benéfico, não para o paciente afetado diretamente, mas sim para evitar que criadores continuem produzindo descendentes afetados pela mutação do gene e para novas perspectivas de tratamento (KATZ et al., 2017; DEWEY; DA COSTA, 2016).

Os avanços constantes no diagnóstico da LCN permitiram que tratamentos fossem implementados para retardar a progressão da doença em humanos. Tratamentos para diversas formas de LCN estão em estudo, como a utilização de terapia gênica para LCN3, LCN6 e LCN7, e o uso de um inibidor da glicosilceramida sintase para a prevenção do acúmulo de substâncias comuns na LCN3 e LCN5. Segundo a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) a reposição enzimática com alfacerliponase para humanos portadores da Lipofuscinose Ceroide Neuronal tipo 2 (CLN2) traz benefícios em relação às funções motoras e de linguagem. Ainda que o impacto do medicamento na deterioração visual e nos episódios de crises epiléticas continuem incertos, o tratamento pode ser uma opção a ser implementada na medicina veterinária para tornar o prognóstico dessa doença mais favorável.

Conclusão

É possível concluir que a Lipofuscinose Ceroide Neuronal não é uma afecção muito compreendida e registrada na literatura, principalmente em âmbito da veterinária, tanto pelo fato de ser raramente diagnosticada em animais ainda em vida, quanto, por ser muitas vezes tratada equivocadamente como outro distúrbio neurológico. Consequentemente a discussão e informações adquiridas a partir deste trabalho, sendo o primeiro relato de caso brasileiro, poderão ser pertinentes para futuras pesquisas relacionadas a LCN em animais.

Referências

ROSSMEISL, J. H. *et al*. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a Labrador Retriever. **Journal of veterinary diagnostic investigation:** official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians Inc, v. 15,5, p. 457-460, 2003.

DOI:10.1177/104063870301500509

KOLICHESKI, A. *et al*. Australian Cattle Dogs with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis are Homozygous for a CLN5 Nonsense Mutation Previously Identified in Border Collies. **Journal of veterinary internal medicine,** v. 30,4, p. 1149-1158, 2016. DOI:10.1111/jvim.13971

AWANO, T. *et al*. A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. **Molecular genetics and metabolism,** v. 87,4, 341-348, 2006. DOI:10.1016/j.ymgme.2005.11.005

KATZ, M. L. *et al*. A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. **Biochemical and biophysical research communications,** v. 327,2**,** p. 541-7, 2005. DOI:10.1016/j.bbrc.2004.12.038

GILLIAM, D. *et al.* Golden Retriever dogs with neuronal ceroid lipofuscinosis have a two-base-pair deletion and frameshift in CLN5. **Molecular genetics and metabolism,** v. 115,2-3, p. 101-109. 2015. DOI:10.1016/j.ymgme.2015.04.001

AWANO, T. *et al.* A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. **Molecular genetics and metabolism,** v. 89,3, p. 254-260, 2006. DOI:10.1016/j.ymgme.2006.02.016

SANDERS, D. N. *et al.* A mutation in canine PPT1 causes early onset neuronal ceroid lipofuscinosis in a Dachshund. **Molecular genetics and metabolism,** v. 100,4, p. 349-356, 2010. DOI:10.1016/j.ymgme.2010.04.009

WILKIE, J. S. N. Neuronal and Generalized Ceroid-Lipofuscinosis in a Cocker Spaniel. **Veterinary Pathology,** v. 19, p. 623-628, 1982. DOI:10.1177/030098588201900605

CHO, D. Y. *et al.* Neuronal ceroidosis (ceroid-lipofuscinosis) in a Blue Heeler dog. **Acta neuropathologica,** v. 69,1-2, p. 161-164, 1986. DOI:10.1007/BF00687053

WOOD, P. A. *et al.* Animal model: ceroidosis (ceroid-lipofuscinosis) in Australian cattle dogs. **American journal of medical genetics,** v. 26,4, p. 891-898, 1987. DOI:10.1002/ajmg.1320260417

APPLEBY, E. C. *et al.* Ceroid-lipofuscinosis in two Saluki dogs. **Journal of comparative pathology,** v. 92,3, p. 375-380, 1982. DOI:10.1016/0021-9975(82)90022-6

KATZ, M. L. *et al*. A missense mutation in canine CLN6 in an Australian shepherd with neuronal ceroid lipofuscinosis. **Journal of biomedicine & biotechnology,** v. 2011, 198042, 2011. DOI:10.1155/2011/198042

GUO, J. *et al.* A CLN8 nonsense mutation in the whole genome sequence of a mixed breed dog with neuronal ceroid lipofuscinosis and Australian Shepherd ancestry. **Molecular genetics and metabolism,** v. 112,4, p. 302-309, 2014. DOI:10.1016/j.ymgme.2014.05.014

JOLLY, R. D. *et al*. Ceroid-lipofuscinosis in miniature Schnauzer dogs. **Australian veterinary journal,** v. 75,1, p. 67, 1997. DOI:10.1111/j.1751-0813.1997.tb13839.x

FALLER, K. M. E. *et al.* The Chihuahua dog: A new animal model for neuronal ceroid lipofuscinosis CLN7 disease?. **Journal of neuroscience research,** v. 94,4, 339-347, 2016. DOI:10.1002/jnr.23710

GOEBEL, H. H. *et al.* Morphological studies in canine (Dalmatian) neuronal ceroid-lipofuscinosis. **American journal of medical genetics**. Supplement, v. 5, p. 127-139, 1988. DOI:10.1002/ajmg.1320310617

FARIAS, F. H. G. *et al.* A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in Tibetan terriers. **Neurobiology of disease,** v. 42,3, p. 468-474, 2011. DOI:10.1016/j.nbd.2011.02.009

WOHLKE, A. *et al*. A one base pair deletion in the canine ATP13A2 gene causes exon skipping and late-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in the Tibetan terrier. **PLoS genetics,** v. 7,10, e1002304, 2011. DOI:10.1371/journal.pgen.1002304

GUO, J. *et al.* A rare homozygous MFSD8 single-base-pair deletion and frameshift in the whole genome sequence of a Chinese Crested dog with neuronal ceroid lipofuscinosis. **BMC veterinary research,** v. 10, p. 960, 2015. DOI:10.1186/s12917-014-0181-z

TAYLOR, R. M.; FARROW, B. R. Ceroid-lipofuscinosis in border collie dogs. **Acta neuropathologica,** v. 75,6, p. 627-631, 1988. DOI:10.1007/BF00686209

TAYLOR, R. M.; FARROW, B. R. Ceroid lipofuscinosis in the border collie dog: retinal lesions in an animal model of juvenile Batten disease. **American journal of medical genetics,** v. 42,4, p. 622-627, 1992. DOI:10.1002/ajmg.1320420438

STUDDERT, V. P.; MITTEN, R. W. Clinical features of ceroid lipofuscinosis in border collie dogs. **Australian veterinary journal,** v. 68,4, p. 137-40, 1991. DOI:10.1111/j.1751-0813.1991.tb03156.x

MIZUKAMI, K. *et al.* Novel rapid genotyping assays for neuronal ceroid lipofuscinosis in Border Collie dogs and high frequency of the mutant allele in Japan. Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the **American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians Inc**, v. 23,6, p. 1131-1139, 2011. DOI:10.1177/1040638711425590

MIZUKAMI, K. *et al.* Neuronal ceroid lipofuscinosis in Border Collie dogs in Japan: clinical and molecular epidemiological study (2000-2011). **The Scientific World Journal,** v. 2012, 383174, 2012. DOI:10.1100/2012/383174

MELVILLE, S. A. *et al.* A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. **Genomics,** v. 86,3, p. 287-294, 2005. DOI:10.1016/j.ygeno.2005.06.005

CUMMINGS, J. F.; LAHUNTA, A. An adult case of canine neuronal ceroid-lipofuscinosis. **Acta neuropathologica,** v. 39,1, p. 43-51,1977. DOI:10.1007/BF00690384

TYYNELA, J. *et al.* Storage of saposins A and D in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. **FEBS letters,** v. 330, p. 8-12, 1993. DOI:10.1016/0014-5793(93)80908-d

TYYNELA, J. *et al.* Sphingolipid activator proteins (SAPs) in neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL). **Neuropediatrics,** v. 28,1, p. 49-52, 1997. DOI:10.1055/s-2007-973667

ELLEDER, M. *et al*. Neuronal ceroid lipofuscinosis in the Czech Republic: analysis of 57 cases. Report of the 'Prague NCL group'. **European journal of paediatric neurology**: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society, v. 1,4, p. 109-114, 1997. DOI:10.1016/s1090-3798(97)80041-4

LAKE, B. D.; HALL N. A. Immunolocalization studies of subunit c in late-infantile and juvenile Batten disease. **Journal of inherited metabolic disease,** v. 16,2, p. 263-266, 1993. DOI:10.1007/BF00710260.

GREENE, C.E.; VANDEVELDE, M. Cinomose. In: C.E. GREENE. **Doenças infecciosas em cães e gatos.** Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 2015. p. 1387.

APPEL, M. J. G.; SUMMERS, B. A. Canine Distemper: Current Status. In: CARMICHAEL, L. **Recent Advances in Canine Infectious Diseases**. Ithaca: International Veterinary Information Service, 1999.

JAYNE, E. P. Cytochemical studies of age pigment in the human heart. **Journal of gerontology,** v. 5,1-4, p. 319-25, 1950. DOI:10.1093/geronj/5.4.319

MUNNEL, J. F.; GETTY, R. Rate of accumulation of cardiac lipofuscin in the aging canine. **Journal of gerontology,** v. 23,2, p. 154-158, 1968. DOI:10.1093/geronj/23.2.154

NELSON R. W.; COUTO, C. G. Enfermidades Polissistêmicas Virais: Vírus da cinomose canina. In: **Medicina Interna de Pequenos Animais.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 3894-3901.

KATZ, M. L. *et al.* Canine neuronal ceroid lipofuscinoses: Promising models for preclinical testing of therapeutic interventions. **Neurobiology of disease,** v. 108, p. 277-287, 2017. DOI:10.1016/j.nbd.2017.08.017

DEWEY C. W. Encephalopathies: Disorders of the Brain. In: DEWEY C. W.; DA COSTA R. **Practical Guide to Canine and Feline Neurology.** Iowa: Wiley Blackwel, 2016. p. 141.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único De Saúde (CONITEC). **Alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceroide neuronal tipo 2 (CLN2).** Brasília: Ministério da Saúde, 2022.