



Mucopolissacaridose tipo I em cão

Mucopolysaccharidosis Type I in a Dog

Andreza da Silva Amaral¹, Nathali Adrielli Agassi de Sales², Isabel Rodrigues Rosado², Roberto Giugliani³, Maira Graeff Burin⁴, Guilherme Baldo⁵, Ian Martin² & Endrigo Gabellini Leonel Alves²

ABSTRACT

Background: Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of rare illnesses caused by deficient activity of enzymes required for degradation of glycosaminoglycans (GAGs). Each type of MPS is caused by mutations in one of the genes that encode the 11 acid hydrolases involved in this degradation process, which are present in the lysosomes. Progressive accumulation of GAGs in the lysosomes result in cellular dysfunction and multisystemic clinical signs, with consequent decrease in quality of life and lifespan of the affected patients. The objective of the present work is to report a case of MPS type I in a dog.

Case: A mixed-breed male dog of approximately 2-month-old weighing 2.5 kg was referred to Hospital Veterinário de Uberaba with a distended abdomen. At the clinical examination, the patient exhibited a regular nutritional status, pale mucous membranes, 7% dehydration, an arterial pulse rate of 120 beats per minute, a respiratory rate of 40 breaths per minute, and a heart rate of 120 beats per minute. There were increased abdominal volume and tension, and hepatosplenomegaly. The abdominal percussion exam produced a dull tone. Additional findings included muscular atrophy, increased volume in the metaphyseal areas of the thoracic and pelvic limbs, valgus limb deformity in the thoracic limbs, and instability of the hip joint. Radiographic examination revealed a series of bone alterations such as reduced vertebral bodies, a generalized decrease in radiopacity, thin cortical areas in long bones, narrowing of the pelvic canal, and marked deformation and irregularities in acetabular and epiphyseal (both proximal and distal) areas of the femurs and tibiae. Ankylosis of the tibiotarsal and tarsometatarsal joints was also observed. There was also loss of trabecular structure and irregularities on the surfaces of all epiphyses of the bones, epiphyseal lines markedly open, and bones that were shorter and thicker than normal. The suspected diagnoses were pseudoachondroplasia and mucopolysaccharidosis. In view of the clinical and radiographic findings, tests were performed to investigate the clinical suspicion of MPS. Consequently, qualitative and quantitative tests of GAGs in the urine, as well as a blood enzymatic assay, were requested; results confirmed the diagnosis of MPS type I. Intensive treatment allowed the patient to reach adulthood. Whenever new clinical signs emerged, they were treated palliatively. As the disease became more severe, the patient died at the age of 3 years.

Discussion: Mucopolysaccharidosis type I is a rare disease that exhibits variable clinical signs and for which there is no specific treatment in dogs; these characteristics hinder diagnosis and treatment of patients as the one described in this report. The major clinical signs observed in this case are in agreement with those reported in the literature, according to which the disease can cause severe alterations such as bone defects, increased volume and deformities in the joints of the limbs, corneal opacity, and enlargement of abdominal organs such as the liver and spleen. In considering diagnostic methods for MPS, the main screening test is quantification of GAGs in the urine. The confirmatory test for MPS consists of analysis of the activity of specific lysosomal enzymes in a blood sample; this test allowed the establishment of a diagnosis in this case. Enzyme replacement therapy, in which a recombinant enzyme is used, have yielded good results in humans and dogs. However, this treatment does not cure the disease – it only attenuates the clinical signs and enables the patient to reach adulthood. Access to enzyme replacement therapy was not possible in the present case. As a conclusion, MPS should be included in the differential diagnosis of developmental diseases in puppies. This highlights the importance of further studies and reports on this disease.

Keywords: lysosomal storage diseases, mucopolysaccharidosis, glycosaminoglycans, multiple dysostosis, alpha-L-iduronidase.

Descritores: doenças lisossômicas de depósito, mucopolissacaridose, glicosaminoglicanos, disostose múltipla, alfa-L-iduronidase.

DOI: 10.22456/1679-9216.110624

Received: 10 January 2021

Accepted: 9 March 2020

Published: 6 May 2021

¹Curso de Medicina Veterinária & ²Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos (PPGSPAT), Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil. ³Departamento de Genética (PPBGM) & ⁵Departamento de Fisiologia (PPGFISIO), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ⁴Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre. CORRESPONDENCE: N.A.A. Sales [nathaliagassi@gmail.com] & E.G.L. Alves [endrigogalves@gmail.com]. PPGSPAT - UNIUBE. Av. Nenê Sabino n. 1801. CEP 38055-500 Uberaba, MG, Brazil.

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) pertencem a um grupo de doenças hereditárias relacionadas ao armazenamento lisossomal. Cada um dos seus 11 subtipos é decorrente de mutações no gene de uma hidrolase ácida específica, presente nos lisossomos, cuja função é realizar um passo da degradação dos glicosamionoglicanos (GAGs) [18,27]. A proteína alterada apresenta atividade reduzida e faz com que os GAGs sejam degradados de forma incompleta, culminando no acúmulo de fragmentos desses componentes do tecido conjuntivo. O acúmulo progressivo de GAGs nos lisossomos tem como consequência a disfunção celular e manifestações clínicas multissistêmicas, com diminuição da qualidade e do tempo de vida dos pacientes [17,26].

Já foram descritos 8 tipos de MPS em cães e gatos identificadas de acordo com o defeito enzimático: MPS I (alfa-L-Iduronidase), MPS II (Iduronato Sulfatase), MPS III A (Heparan N-Sulfatase), MPS III B (N-Acetil-alfa-glucosaminidase), MPS III D (N-Acetil-glucosamina-6-sulfatase), MPS IV (N-Acetilgalactosamina-6-sulfato-sulfatase), MPS VI (N-Acetil-gluconamina-4-sulfatase) MPS VII (Beta-Glicuronidase) [13]. As manifestações clínicas variam de acordo com a enzima envolvida e com o local no qual há o acúmulo [12,30].

A MPS em cães é uma doença grave, sem tratamento eficiente, debilitante para os pacientes e extenuante para os tutores que muitas vezes acabam optando pela eutanásia [3,28]. Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho é relatar um caso de MPS tipo I em cão, abordando aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário de Uberaba um cão macho, sem raça definida (S.R.D), com aproximadamente 2 meses de idade, 2,5 kg de peso, devido ao abdome distendido (Figura 1A). Ao realizar o exame clínico, observou-se estado nutricional regular, mucosas hipocoradas, desidratação de 7%, pulso arterial de 120, frequência respiratória de 40 movimentos por minuto, frequência cardíaca de 120 batimentos por minuto. Animal apresentou aumento de volume e tensão abdominal, hepatoesplenomegalia e ao exame de percussão abdominal obteve-se som maciço. Constatou-se ainda incoordenação, dificuldade de locomoção, atrofia muscular e aumento de volume

em região metafisária em membros torácicos (Figura 1A e 1C) e pélvicos (Figura 1D), desvio valgus em membros torácicos (Figura 1B e 1F) e instabilidade da articulação coxofemoral.

Diante das alterações observadas, foram solicitados alguns exames complementares. O resultado do hemograma revelou anemia normocítica normocrômica com presença de metarrubricitos e anisocitose e policromasia. No leucograma houve leucocitose 18800/ μ L (Referência: 12700-17300/ μ L) com discreta neutrofilia de 11844/ μ L (Referência: 6200-11800/ μ L). As dosagens bioquímicas no soro revelaram aumento de Fosfatase Alcalina (FA) de 177 U/L (Valor de referência: 0-88 U/L). Nesse momento estabeleceu-se como suspeitas babesiose, deficiência nutricional, hepatopatia, verminose, e shunt porto-sistêmico.

Durante outro atendimento, realizado com 30 dias de intervalo, o tutor relatou que o animal apresentava dificuldade em se locomover. Observou-se ao exame clínico, membros torácicos rotacionados medialmente (Figura 1C) e opacidade de córnea bilateral (Figura 1E). Houve a suspeita de alteração congênita em coluna vertebral. Solicitou-se hemograma, dosagem de FA e exame radiográfico. Através dos resultados do hemograma e bioquímica sérica, evidenciou-se leucocitose (22250/ mm^3) e FA aumentada (283 U/L). Exames de imagem radiográfica mostraram uma série de alterações ósseas como corpos vertebrais reduzidos, diminuição da radiopacidade de forma generalizada (Figura 2A), corticais de ossos longos delgadas (Figura 2B, C), estreitamento de canal pélvico (Figura 2B), acentuada deformação e irregularidades em regiões acetabulares, epifisárias proximais e distais dos ossos fêmures (Figura 2B) e tíbias. Foi constatada também anquilose de articulações tíbio-társicas e tarso-metatarsicas. Observou-se perda do trabeculado e irregularidade das superfícies de todas as epífises dos ossos e linhas fisárias acentuadamente abertas, ossos curtos e espessos. Houve também presença de grande quantidade de conteúdo fecal em região abdominal (Figura 2B). As suspeitas foram de pseudocondroplasia e mucopolissacaridose.

Diante dos achados clínicos e radiográficos, foram solicitados exames para investigar a suspeita clínica de mucopolissacaridose. Inicialmente realizou-se exame qualitativo e quantitativo de GAGs na urina. O valor de GAGs na urina foi de 357 μ g/mg de creatinina (limite superior da normalidade = 274 μ g/mg de crea-

tinina). Foi identificado aumento principalmente dos GAGs heparan sulfato e dermatan sulfato, o que ocorre na mucopolissacaridose tipo I. Em relação à medida das atividades enzimáticas no sangue identificou-se que alfa-L-iduronidase tinha níveis de 0 nmol/h/mL quando dosada no plasma (valor de referência = 6,8-13,7 nmol/h/mL) e de 0,008 nmol/h/mg de proteína quando dosada nos leucócitos (valor de referência em humanos = 27-171 nmol/h/mg proteína). As demais enzimas avaliadas foram a iduronato sulfatase (3,2 nmol/4h/mg proteína em leucócitos, abaixo do valor de referência que é 31-110 mol/4h/mg proteína, mas acima do usualmente observado em pacientes afetados). A atividade de beta-glicuronidase no plasma foi de 122 nmol/h/mL (valor de referência = 30-300 nmol/h/mL), e a de N-acetilgalactosamina apresentou dosagem de 26 nmol/h/mL (valor de referência em humanos = 5,3-22 nmol/h/mL). Estes exames confirmaram a deficiência marcada de alfa-L-Iduronidase, indicando tratar-se de mucopolissacaridose tipo I.

Foi instituído tratamento de suporte e cuidados de enfermagem. O animal sempre precisava ser auxiliado nas atividades básicas pois não tinha condições de se locomover, realizar micção, defecação ou se alimentar de forma independente. A intensa monitoração possibilitou sua chegada a vida adulta (Figura 1F). Sempre que surgiam novos sinais clínicos eles eram tratados de forma paliativa. Com o agravamento da doença ele veio a óbito com 3 anos de idade.

DISCUSSÃO

As mucopolissacaridoses são doenças raras, progressivas, multissistêmicas, com sinais clínicos variáveis e não tem tratamento específico eficiente em cães [12,30]. Tais aspectos da enfermidade dificultaram o diagnóstico e o tratamento no paciente desse relato.

O primeiro relato de MPS I em cães ocorreu em 1982, acometendo 3 filhotes da mesma ninhada, sendo 2 machos e uma fêmea, que apresentavam dificuldade visual, claudicação e membros atrofiados. A construção de seu “pedigree” revelou consanguinidade considerável entre o pai e a mãe [22]. Vale ressaltar também que a MPS apresenta relação com animais provindos de ninhadas com alto grau de endogamia, diferente do observado no presente estudo [28]. O animal em questão era mestiço com histórico de ter sido adotado de uma ninhada abandonada na rua, o

que impossibilita a construção de seu “pedigree”, mas a hipótese de consanguinidade deve ser considerada. Outra causa de alterações esqueléticas correlacionada à espécie é a mutação no gene GUSB descrita em cães Terrier Brasileiro [14].

Os principais sinais clínicos observados no presente relato, reforçam os descritos na literatura de que a doença pode causar graves alterações como alterações ósseas, aumento de volume e deformidades nas articulações dos membros, opacidade de córnea e aumento de órgãos abdominais como baço e fígado [3,28].

Nos exames radiográficos, foram observadas várias alterações, com um conjunto de alterações esqueléticas conhecidas coletivamente como disostose múltipla, no qual a principal característica é que os ossos se apresentam curtos, há erosão articular focal, efusão articular, subluxação de cotovelos e erosões nas epífises dos corpos vertebrais [3,28]. Vale ressaltar que a disostose múltipla pode ser encarada como sinal característico de doenças nas quais ocorrem armazenamento de mucopolissacarídeos e glicoproteínas [25]. Podem haver anormalidades das cabeças umerais, cavidades glenóides e os arcos costais, hepatomegalia, hipoplasia traqueal [11,14,19,20]. A exceção da hipoplasia de traqueia, todas as alterações supracitadas foram observadas no cão do presente relato.

Além disso, a doença pode levar a quadros de acúmulo de GAGs nas válvulas cardíacas, grandes vasos e miocárdio. Desta forma, há hipertrofia miocárdica, espessamento de válvulas com regurgitamento sanguíneo e estenose difusa da artéria coronária [6,30]. As alterações relativas aos grandes vasos são a presença de túnica íntima espessada na artéria aorta e presença de células com aspecto claro por conta da vacuolização [28]. Nenhuma dessas alterações foram encontradas no presente estudo.

Quanto aos métodos diagnósticos para MPS, o principal teste de triagem é a avaliação de GAGs na urina. O teste qualitativo do azul de toluidina indica exclusivamente se há ou não presença dessas moléculas na urina [10]. Há ainda os testes que indicam a quantidade de GAGs presente na urina [9], e exames como a eletroforese ou a cromatografia que permitem saber o tipo específico de GAG que está em excesso através da análise das bandas [5]. O exame bioquímico confirmatório se dá pela avaliação da atividade das enzimas lisossomais no sangue (plasma ou leucócitos) [4,16], que permite verificar qual enzima apresenta



Figura 1. Cão macho sem raça definida atendido no Hospital Veterinário de Uberaba com Mucopolissacaridose do tipo I. A- Aos 2 meses de idade com incoordenação dificuldade de locomoção, abdômen distendido e aumento de volume da região metafisária de rádio (círculo vermelho). B- Aos 4 meses em um andador com aumento de volume das regiões metafisárias e desvio valgus dos membros torácicos. C, D & E- Aos 7 meses com piora dos desvios valgus nos carpos (C), hiperextensão do joelho e supinação das extremidades distais dos membros (D) e com opacidade corneana (E). F- Aos 3 anos de idade observar a piora na opacidade corneana principalmente no olho esquerdo.

atividade normal ou diminuída. Também há como mensurar a enzima em gotas de sangue em papel filtro [29]. Tais testes foram realizados no presente relato e possibilitaram o diagnóstico de MPS I.

O diagnóstico diferencial para esta enfermidade é de extrema importância já que as alterações encontradas nos exames radiográficos, podem ser semelhantes e, portanto, confundidas com enfermidades que afetam o crescimento de filhotes. É o caso de hipotireoidismo congênito, no qual se observa cão com tamanho corporal desproporcional, membros curtos, língua protraída e espessa, cabeça grande e larga [7,19].

Para que realizasse o descarte da hipótese de hipotireoidismo, exames deveriam apresentar baixos níveis de iodo, disgenesia da tireóide e disormonogênese [21].

De maneira geral, o tratamento é sintomático através de uso de analgésicos, anti-inflamatórios, podendo também recorrer a fisioterapia. Porém há relato em que os sinais clínicos progrediram e por conta da piora da doença, muitos casos evoluem para eutanásia [3].

Estudos realizados com pessoas relatam o uso de terapia de reposição enzimática com laronidase (α -L-iduronidase recombinante humana) e os resultados indicam que, quando usada em pacientes com

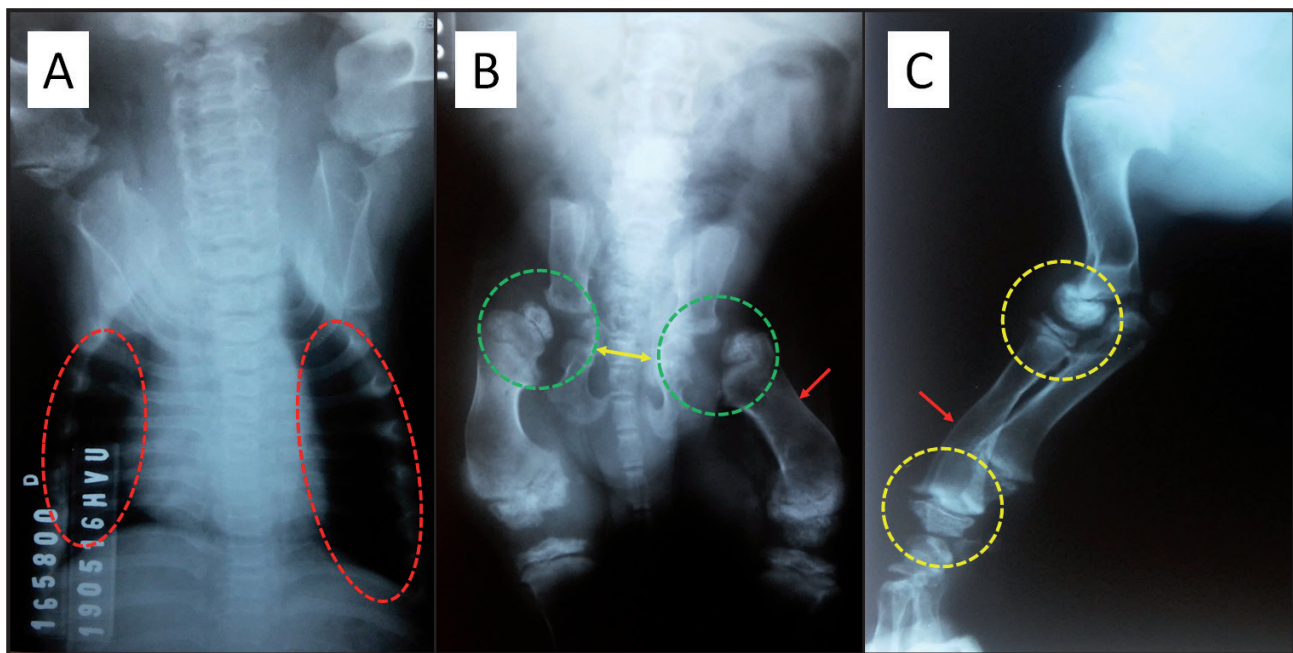


Figura 2. Imagens radiográficas de um cão macho sem raça definida, com 5 meses de idade, atendido no Hospital Veterinário de Uberaba com Mucopolissacaridose do tipo I. Observar diminuição de radiopacidade óssea generalizada especialmente nas costelas (círculos vermelhos na imagem “A”). Notar corticais de ossos longos delgadas (setas vermelhas nas imagens “B e C”), estreitamento de canal pélvico (seta amarela na imagem “B”), acentuada deformação e irregularidades em regiões acetabulares (círculos verdes na imagem “B”). Observar irregularidades nas regiões epifisárias proximais distais dos ossos rádio (círculos amarelos na imagem “C”).

MPS com a forma atenuada, pode retardar ou prevenir o desenvolvimento de manifestações clínicas graves [2]. Estudos que realizaram tratamento em cães com mucopolissacaridose tipo I através da enzima humana recombinante, mostraram que essa enzima apresenta rápida liberação para a circulação e vários órgãos são capazes de captá-la, principalmente o fígado [15,23]. Clinicamente houve melhora no crescimento, desempenho físico e ganho de peso. Exame de radiografia também demonstrou melhoras quanto a densidade óssea e osteopenia ao comparar-se cão tratado com não tratado. Houve também significativa diminuição dos GAGs acumulados nos tecidos [15]. Em outro trabalho derivado da área da medicina humana, que utilizou tratamento com laronidase e acompanhou seus efeitos após 6 anos de tratamento contínuo, salienta que houve melhora significativa dos principais sinais clínicos tais como: diminuição do armazenamento lisossomal, houve redução da excreção urinária de GAGs, redução da hepatomegalia, melhora nas alterações de esqueleto como aumento de amplitude na movimentação dos ossos da escápula, crescimento no período pré-púbere com ganho de peso [24]. Células do tecido conjuntivo com mucopolissacaridose quando estimuladas por citocinas pró inflamatórias, tem aumento de secreção de muitas metaloproteinases degradantes de matriz. E a expressão do tecido inibidor da metaloproteinase I

estava elevado também consistente com o aumento da atividade de metaloproteinases de matriz [25].

Estudos também mostraram bons resultados com transplante de células hematopoiéticas em humanos tratados por vários anos. Há melhora significativa nos sinais clínicos da doença e fica evidente que os resultados aparecem em longo prazo e com melhores prognósticos se houver um diagnóstico e tratamento precoce. Vale lembrar também da importância da utilização de doadores que não sejam portadores da enfermidade e que haja completa compatibilidade [1].

Com base nos achados do presente relato, fica evidente que a mucopolissacaridose deve ser incluída na lista de diagnósticos diferenciais de doenças de desenvolvimento em filhotes. Porém, por se tratar de uma enfermidade rara e com sinais inespecíficos, há dificuldade para que seja estabelecido diagnóstico pelo Clínico Médico Veterinário. Destaca-se assim a importância de mais estudos e de documentação de mais casos.

Acknowledgements. This report was supported and financed by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) process number 303219/2019-0 and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES.

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 Aldenhoven M., Wynn R.F., Orchard P.J., O'Meara A., Veys P., Fischer A., Valayannopoulos V., Neven B., Rovelli A., Prasad V.K., Tolar J., Allewelt H., Jones S.A., Parini R., Renard M., Bordon V., Wulffraat N.M., de Koning T.J., Shapiro E.G., Kurtzberg J. & Boelens J.J. 2015. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood Journal*. 125(13): 2164-2172.
- 2 Al-Sanna N.A., Bay L., Barbouth D.S., Benhayoun Y., Goizet C., Guelbert N., Jones A.S., Kyosen S.O., Martins A.M., Phornphutkul C., Reig C., Pleat R., Fallet S. & Holder I.I. 2015. Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 10(131): 1-9.
- 3 Arias M.V.B., Marcasso R.A., Raskin S., Bego S.C. & Burin M.G. 2011. Mucopolissacaridose em cão - Relato de dois casos. *Ars Veterinaria*. 27(4): 226-230.
- 4 Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E. & Lloyd I.C. 2006. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Survey of Ophthalmology*. 51(1): 1-17.
- 5 Bay L., Amartino H., Barreiro C., Cozzo V., Czornyj L., Drelichman G., Eiroa H., Fano V., Fernández M. I., Giner A., Guelbert N., Marchione D., Martino G., Pereyra M., Perichón M.G., Perochena J., Picón C. & Specola N. 2008. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolissacaridosis de tipo I. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 106(4): 361-368.
- 6 Braunlin E.A., Berry J.M. & Whitley C.B. 2006. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *The American Journal of Cardiology*. 98(3): 416-418.
- 7 Catharine R.J., Scott M. & Yoran L.G. 2004. Hipotireoidismo. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Tratado de Medicina Interna*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.1497-1504.
- 8 Dieter T., Matte U., Barbosa F., Schwartz I. & Giugliani R. 2002. *Introdução às mucopolissacaridoses*. Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 20p. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/sobre/introducao_as_mucopossacaridoses.pdf>
- 9 De Jong J., Wevves R.A., Laarakkers C. & Poorthuis B.J. 1989. Dimethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clinical Chemistry*. 35(7): 1472-1477.
- 10 Dombrowski D.C.S., Carmichael K.P., Wang P., O'Malley T.M., Haskins M.E. & Giger U. 2004. Mucopolysaccharidosis type VII in a German Shepherd Dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 224(4): 553-557.
- 11 Giugliani R., Federhen A., Rojas M.V.M, Vieira T., Artigalás O., Pinto L.L., Azevedo A.C., Acosta A., Bonfim C., Lourenço C.M., Kim C.A., Horovitz D., Bonfim D., Norato D., Marinho D., Palhares D., Santos E.S., Ribeiro E., Valadares E., Guarany F., de Lucca G.R., Pimentel H., de Souza I.N., Correa Neto J., Fraga J.C., Goes J.E., Cabral J.M., Simionato J., Llerena Junior J., Jardim L., Giuliani L., da Silva L.C.S, Santos M.L., Moreira M.A., Kerstenetzky M., Ribeiro M., Ruas N., Barrios P., Aranda P., Honjo R., Boy R., Costa R., Souza C., Alcantara F.F., Avilla S.G.A., Fagondes S. & Martins A.M. 2010. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genetics and Molecular Biology*. 33(4): 589-604.
- 12 Haskins M.E. 2007. Animal models for mucopolysaccharidosis disorders and their clinical relevance. *Acta Paediatrica*. 96(455): 56-62.
- 13 Hytönen M.K., Arumilli M., Lappalainen A.K., Kallio H., Snellman M., Sainio K. & Lohi H. 2012. A novel GUSB mutation in Brazilian terriers with severe skeletal abnormalities defines the disease as mucopolysaccharidosis VII. *Plos One*. 7(7): e40281.
- 14 Kakkis E.D., McEntee M.F., Schmidtchen A., Neufeld E.F., Ward D.A., Gompf R.E., Kania S., Bedolla C., Chien S.L. & Shull R.M. 1996. Long-term and high-dose trials of enzyme replacement therapy in the canine model of mucopolysaccharidosis I. *Biochemical and Molecular Medicine*. 58(2): 156-167.
- 15 Kresse H., von Figura K., Klein U., Glössl J., Paschke E. & Pohlman R. 1982. Enzymatic diagnosis of genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods in Enzymology*. 83: 559-572.
- 16 Muenzer J. 2004. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *Journal of Pediatrics*. 144(suppl 5): 27-34.

- 17 Neufeld E.F. & Muenzer J. 2001. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. & Valle D. (Eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, pp.3421-3452.
- 18 Pérez M.L., Kridel H.A., Gallagher A., Sheppard B.J., Reese S., Kondo H., Alleman R. & Giger U. 2015. Mucopolysaccharidosis type VI in a juvenile miniature schnauzer dog with concurrent hypertriglyceridemia, necrotizing pancreatitis, and diabetic ketoacidosis. *The Canadian Veterinary Journal. La Revue Vétérinaire Canadienne*. 56(3): 272-277.
- 19 Schultheiss P.C., Gardner S.A., Owens J.M., Wenger D.A. & Thrall M.A. 2000. Mucopolysaccharidosis VII in a cat. *Veterinary Pathology*. 37(5): 502-505.
- 20 Scott-Moncrieff J.C.R. & Guptill-Yoran L. 2005. Hypothyroidism. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th edn. St. Louis: Elsevier-Saunders, pp.1535-1543.
- 21 Shull R.M., Munger R.J., Spellacy E., Hall C.W., Constantopoulos G. & Neufeld E.F. 1982. Canine alpha-L-iduronidase deficiency. A model of mucopolysaccharidosis I. *American Journal of Pathology*. 109(2): 244-248.
- 22 Shull R.M., Kakkis E.D., McEntee M.F., Kania S.A., Jonas A.J. & Neufeld E.F. 1994. Enzyme replacement in canine model of Hurler syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 91(26): 12937-12941.
- 23 Sifuentes M., Doroshov R., Hoft R., Mason G., Walot I., Diament M., Okazaki S., Huff K., Cox G.F., Swiedler S.J. & Kakkis E.D. 2006. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Molecular Genetics and Metabolism*. 90(2): 171-180.
- 24 Simonaro C.M., D'angelo M., Haskins M.E. & Schuchman E.H. 2005. Joint and bone disease in mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animal models. *Pediatric Research*. 57(5): 701-707.
- 25 Stapleton M., Arunkumar N., Kubaski F., Mason R.W., Tadao O. & Tomatsu S. 2018. Clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*. 125(1-2): 4-17.
- 26 Turtelli C.M. 2002. Manifestações radiológicas da mucopolissacaridose tipo IV. *Radiologia Brasileira*. 35(5): 11-314.
- 29 Veiga C.C.P., Oliveira L.I., Silva R.S., Oliveira M.C., Daoualibi Y., Deleutério E.O., Alonso L.S. & Brito M.F. 2017. Mucopolissacaridose em cão: relato de caso. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*. 39(4): 284-291.
- 30 Wang D., Eadala B., Sadilek M., Chamoules N.A., Turecek F., Scott C.R. & Gelb M.H. 2005. Tandem mass spectrometric analysis of dried blood spots for screening of mucopolysaccharidosis I in newborns. *Clinical Chemistry*. 51(5): 898-900.
- 31 Wang R.Y., Covault K.K., Halcrow E.M., Gardner A.J., Cao X., Newcomb R.L., Dauben R.D. & Chang A.C. 2011. Carotid intima-media thickness is increased in patients with mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*. 104(4): 592-596.