

Über die Mukopolysaccharidosen, anhand eines Falles mit atypischer Hyaluronazidurie

Von

A. RAJK, ÉVA TÓTH und L. JÓZSA

Kinderabteilung des Péterfy-Sándor-Krankenhauses
und Pathologische Abteilung des Instituts für Traumatologie, Budapest

(Eingegangen am 11. April 1970)

Der Fall eines 5 Jahre und 7 Monate alten Knaben wird beschrieben, bei dem anhand der charakteristischen klinischen und radiologischen Symptome (derbe, gargoylike Gesichtszüge, Zwergwuchs, Oligophrenie, Knochenveränderungen, Hepatosplenomegalie, Anwesenheit von ALDER-REILLYschen Körperchen) Mukopolysaccharidose diagnostiziert wurde. Mit dem Harn entleerten sich hohe Mengen von Hyaluronsäure, Chondroitinsulphat-A war in geringer Konzentration vorzufinden. Die Krankheit wird als eine Form der mit Hyaluronazidurie einhergehenden Mukopolysaccharidosen betrachtet, welche die ausgedehnten Variationsmöglichkeiten dieser angeborenen Stoffwechselstörung und Speicherungs Krankheit illustriert. Aufgrund von Literaturangaben werden die Klassifizierungsschwierigkeiten einzelner, biochemisch ähnlicher, jedoch abweichende klinische Symptome zeigender Varianten hervorgehoben.

Die mit dem Gargoylismus verbundenen Falldarstellungen und Untersuchungen trugen zur Klarlegung neuer angeborener Stoffwechselstörungen bei. Der Gargoylismus wurde in der Literatur unter vielen Namen — Lipocondrodystrophie, multiple Dystostose, Polydystrophie, PFAUNDLER-HURLERSche Krankheit, HURLER-HUNTERSche Krankheit, usw. — beschrieben. Die erste Mitteilung, in der HUNTER [9] den Krankheitsverlauf eines Geschwisterpaars erläuterte, stammt aus 1917. Nach 2 Jahren hat sich HURLER [10] im Zusammenhang mit 2 Fällen eingehend mit der Krankheit befaßt.

Aufgrund von Beobachtungen am Sektionsmaterial wurde dann über in verschiedenen Organen vorfindbare, angeschwollene Zellen berichtet, die

eine schaumige, unbekannte, nach Annahme der Verfasser lipidartige Substanz enthielten. Die gespeicherte Substanz wurde 1952 als ein Mukopolysaccharid identifiziert [29]. DORFMANN und LÖRINCZ [7] vermochten 1957 bei an HURLERScher Krankheit leidenden Patienten im Harn eine bedeutend erhöhte Konzentration von zwei Mukopolysacchariden nachzuweisen. Die ausführlichste, zeitgemäße Beschreibung der Krankheit findet sich in den Mitteilungen von MCKUSICK und Mitarb. [17, 18]. MEYER und Mitarb. [20] befaßten sich in erster Linie mit den chemischen Beziehungen der Mukopolysaccharide sowie mit ihrem Nachweis.

Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft gehört der Gargoylismus

in die Gruppe der Speicherkrankheiten. Diese Krankheitsgruppe hat sich aber gerade im Laufe der histochemischen Klärung des Gargoylismus erweitert, indem nebst den Lipoid- und Glykogenspeicherkrankheiten auch die Mukopolysaccharidosen sowie ihre Übergangsformen — die Lipomukopolysaccharidosen und die Fukosidosen — erkannt wurden [8, 12, 13, 14, 22, 25, 26].

Den neuen Falldarstellungen und der Entwicklung der Untersuchungsmethoden zufolge wurden viele Variationen sowie mehr oder minder typische Fälle der zuerst entdeckten HURLERSchen Krankheit kennengelernt. Heute wissen wir bereits, daß es sich nicht um ein einheitliches Krankheitsbild handelt, sondern daß innerhalb des Sammelbegriffes der Mukopolysaccharidosen viele Krankheitsformen vorkommen können, und zwar dementsprechend, welches Mukopolysaccharid sich vermehrt, in welchem Organsystem, genauer gesagt, in

den Zellen welches Organsystems sich dieser Vermehrungsprozeß abspielt, bzw. welches Mukopolysaccharid mit dem Harn in pathologischen Mengen ausgeschieden wird. Gegenwärtig sind im menschlichen Organismus 8 Mukopolysaccharide bekannt (Tab. I).

Während McKUSICK und Mitarb. [17] nur 6 Mukopolysaccharide kennen, unterschied BADUAL [2] bereits 9 Typen. Laut JÓZSA und SZABÓ [11] beträgt die Anzahl der in der Literatur beschriebenen Mukopolysaccharidformen gegenwärtig mehr als 13. Es besteht kein Zweifel, daß parallel mit der Verfeinerung der Untersuchungsmethoden und der Ausbreitung der diesbezüglichen Serienuntersuchungen diese Zahl weiter ansteigen wird.

Diesen zahlreichen Formen entsprechend kann auch das klinische Bild der Mukopolysaccharidosen außerordentlich variabel sein. Die gemeinsame pathologische Veränderung ist bei jedem Typ die Störung des Mukopolysaccharid-Metabolismus. Da nicht nur die Qualität des pathologisch vermehrten Mukopolysaccharids, sondern auch die Speicherungsstelle verschiedentlich sein können, dominieren in den einzelnen Fällen verschiedene klinische Symptome. Das bedeutet, daß sich bei einer Speicherung im Zentralnervensystem Oligophrenie, im Falle der Betroffenheit des Knochensystems Osteochondrodystrophie, der Sinnesorgane Hornhauttrübung und/oder Taubheit, der Milz, der Leber, des Myokards Hepatosplenomegalie, Herzveränderungen oder die Kombinationen dieser Veränderungen melden können. Dementsprechend

TABELLE I
Mukopolysaccharide

Name	Lokalisation
Nicht sulfatiert	{Kornea Glaskörper
Chondroitin	
Hyaluronsäure	Synoviale Flüssigkeit
Keratosulfat	Kornea, Knorpel, Nucleus pulposus
Heparitinsulfat	Aorta
Chondroitinsulfat A	Kornea, Knorpel
Chondroitinsulfat B	Haut, Herz, Aorta
Chondroitinsulfat C	Knorpel, Sehnen
Heparin	

TABELLE II
Mukopolysaccharidosen

Krankheitsbild	Harn-Mukopolysaccharide						
	1 + 2	3	4	5	6	7	
HURLERSche Krankheit	—	++++	—	++	—	—	
HUNTERSche Krankheit	—	++	—	++++	—	—	
SANFILIPPOSche Krankheit.....	—	—	—	++++	—	—	
MAROTEAUXSches Syndrom.....	—	++++	—	—	—	—	
SCHEIESche Krankheit	—	++++	—	—	—	—	
DYGGVESches Syndrom	—	—	—	—	++++	—	
MORQUIOSches Syndrom	—	—	?	—	—	++++	
Polyepiphysäre Dys- plasie.....	++++	—	?	—	—	—	
ELIS-VAN CREVELD- sches Syndrom.....	—	—	—	—	++++	—	
MORQUIO—ULLRICH- sches Syndrom.....	—	—	—	—	—	++++	
MATALON—DORFMANN	—	++	—	—	++	—	Lipo-Muko- polysaccha- ridose
RALLO—INFANTE.....	—	—	—	++++	—	—	
JÓZSA—SZABÓ.....	—	+++	—	+++	—	—	HA-sulfat

1 = Chondroitinsulfat A, Chondroitinsulfat C, 2 = A, 3 = Chondroitinsulfat B, 4 = Heparin c, 5 = Heparitinsulfat, 6 = Hyaluronsäure, 7 = Keratosulfat

erscheinen im Rahmen des Krankheitsbildes unter Umständen auch rein orthopädische, neurologische oder ophthalmologische Prozesse. Die gegenwärtig bekannten Mukopolysaccharidosen veranschaulicht Tabelle II.

Die zweckmäßigste Methode zur Differenzierung der einzelnen Formen der Mukopolysaccharidosen ist die biochemische Klassifizierung anhand der Qualitäts- und Quantitätsverteilung des ausgeschiedenen Mukopolysaccharids. Allerdings können auch die vom Standpunkt der biochemischen Klassifizierung in dieselbe Gruppe gehörenden Mukopolysaccharido-

sen verschiedene klinische Symptome aufweisen. So kam es z.B. wegen ähnlicher Ursachen zur Differenzierung des MORQUIO—BRAILSFORDSchen Syndroms gegenüber dem MORQUIO—ULLRICHSchen Syndrom, da beim letzt-erwähnten Prozeß außer dem gemeinsamen Symptom, der Keratosulfaturie, auch Augensymptome, Hepatosplenomegalie und mentale Retardation vorliegen. Die Zahl der veröffentlichten Fälle, in denen nebst biochemischer Ähnlichkeit unterschiedliche klinische Symptome und ultrastrukturelle Bilder in Erscheinung treten, vermehrt sich ständig [13, 15, 22].

DYGGVE und Mitarb. befaßten sich in zwei Mitteilungen mit dem Krankheitsverlauf von drei Eskimogeschwistern, bei denen nebst pathologischer Mukopolysaccharidurie Zwergwuchs, mentale Retardation und charakteristische radiologische Wirbel- und Hüftenbeinveränderungen vorlagen. In der ersten Mitteilung [3] wurden diese Fälle als MORQUIO—ULLRICHSESches Syndrom beschrieben, mit der Bemerkung, daß sich die charakteristische Keratosulfaturie nicht feststellen ließ. Die darauffolgende Publikation [4] enthält die Ergebnisse der in 2 dieser 3 Fälle vorgenommenen chemischen Analyse, laut deren sich im

Harn anstatt Keratosulfat, Chondroitinsulfat B und Hyaluronsäure befanden, woraus zu folgern war, daß die erläuterten Fälle zu einer speziellen Form der Mukopolysaccharidosen gehören.

FALLDARSTELLUNG

Z. W., ein 5 Jahre und 7 Monate alter Knabe wurde zuerst 3. 1967 wegen Pneumonie auf unsere Abteilung aufgenommen. Nach der Aussage der Angehörigen wurde das Kind aus zweiter Schwangerschaft zu Termin geboren. Die Entbindung war verzögert, der mit 2700 g geborene Säugling war asphyktisch, so daß für geraume Zeit Wiederbelebungsmaßnahmen zur Anwendung kamen. Die Mutter, die während der Schwangerschaft anämisch war und Sedativa erhielt, ist nervenkrank. Mütterlicherseits sind mehrere Familienmitglieder »nervenkrank«, die genaue Eigenart der Krankheit vermochten wir nicht zu klären. Die Eltern der Mutter waren nahe Verwandte. Die das Kind betreffenden wichtigeren anamnestischen Daten sind wie folgt: Bis zum Alter von 6 Monaten normale somatische und motorische Entwicklung; mit einem Jahr konnte das Kind sitzen und mit anderthalb Jahren stehen und laufen, das Sprechen erlernte es nicht, sein gegenwärtiger Wortschatz beschränkt sich ebenfalls nur auf das Bruchteil einiger Wörter. 1956 Lendenbruchoperation, 1966 Tonsilloadenotomie. Wegen schwerer mentaler Retardation besucht das Kind einen heilpädagogischen Kindergarten.

Die auffallendsten morphologischen Veränderungen veranschaulichen die Abbildungen 1, 2, 3 und 4.

Dysproportionierter Zwergwuchs. Körperhöhe 95,5 cm (13 cm unter der dem Alter entsprechenden minimalen Körperhöhe!). Sitzhöhe: 50 cm. Kurzer, faßförmiger Brustkorb, kurzer Hals, sich vorwölbender, großer Bauch. Proximal kürzere Extremitäten. Etwa 30°ige Extensions-

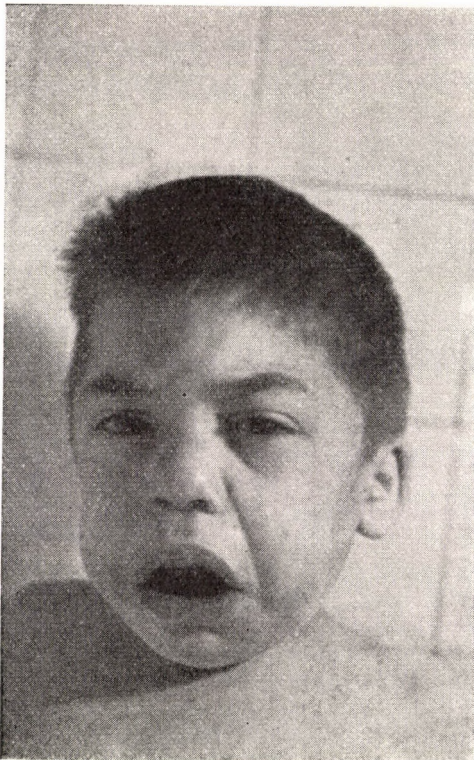


ABB. 1

kontraktur in beiden Ellenbogengelenken. Kurze, dicke Finger in mäßiger Klauenstellung. Beträchtlicher Skaphozephalus, der sagittalen Sutura entsprechend kammförmige Verdickung. Kopfumfang: 50 cm. Tiefsitzende, flache, breite Nasenwurzel, kleine Nase, konstantes Nasentropfen. Hypertelorismus. Derbe, gargoyle Gesichtszüge, wulstige Lippen, große, in der Mundöffnung sichtbare Zunge, Lingua scrotalis, Gingiva-Hyperplasie, unregelmäßiges, lückenhaftes, graugelb verfärbtes Gebiß. Derbe Ohrenmuschel. Hypertrichose, dichtes Haar. Grünnußgroßer Nabelbruch.

Physikalische Untersuchung: Nach links um 1 cm größere relative Herzdämpfung. Der Rand der Leber liegt 5 cm unter dem Rippenbogen, die Milz reicht 5 cm unter den Rippenbogen. Dem Alter entsprechend entwickelte äußere Geschlechtsorgane.

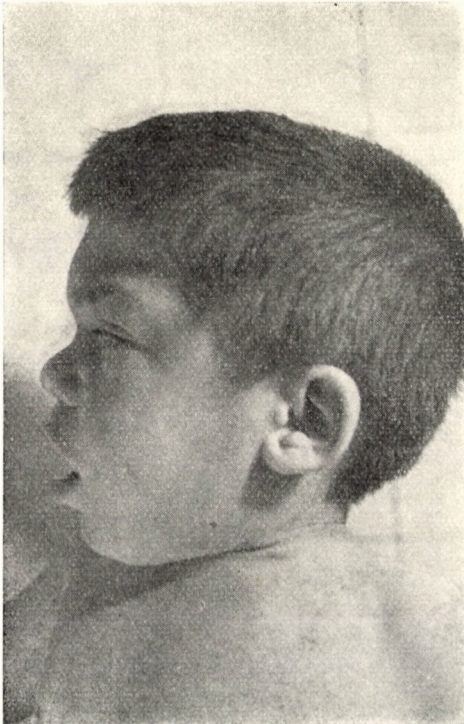


ABB. 2

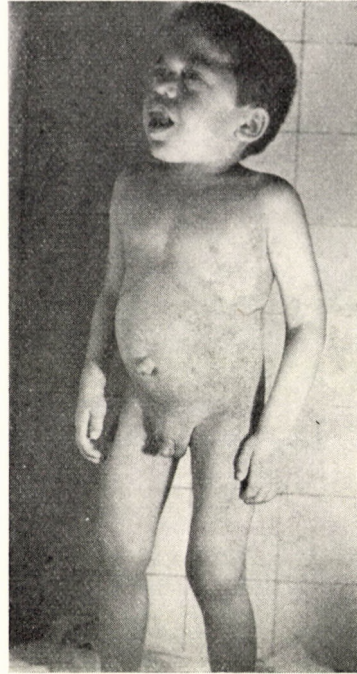


ABB. 3

Radiologischer Befund: Im Verhältnis zur Norm größerer Schädel, steil verlaufende, vergrößerte, verlängerte, flache Sella. Auf den Seitenaufnahmen der dorsalen und lumbalen Wirbel fehlen die Verknöcherungskerne der Apophyse, so daß sie einer bikonvexen Linse ähnlich sind. Flachere Wirbelkörper.

Die Fingerglieder der Hand sind größer als normal, aufgeblasen, die Mittelhandknochen zeigen eine zystische Struktur. Die Verknöcherungskerne der Handwurzelknochen entsprechen etwa denen eines 2½-jährigen Kindes. Gleichmäßig dickere, kürzere, proximal deformierte Unterarmknochen. Valgus-Stellung der Oberschenkel.

Ophthalmologischer Befund: Keine pathologische Fundusabweichung, keine Korneatrübung (im fokalen Licht untersucht). Spaltlampenuntersuchung konnte im Mangel von Kooperation nicht durchgeführt werden.

Bei der Audiometrie ließ sich die vollkommene Taubheit ausschließen, eine Per-



ABB. 4

zeptions-Gehörverminderung war aber mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

Keine bewertbare neurologische Veränderung.

Das mentale Niveau entspricht dem eines $1\frac{1}{2}$ -2jährigen Kindes. Seine Sprache besteht aus unartikulierten Lauten, regen Gestikulationen und gelegentlichem Pfeifen. Der Knabe beansprucht, daß man sich mit ihm beschäftigt, er kann aber auch allein spielen; primitive Emotionen fehlen nicht. Erziehungsmaßnahmen sind bis zu einem gewissen Niveau erfolgreich gewesen: Im Kindergarten wurde ihm z. B. die Stubenreinheit beigebracht.

Laboratoriumsbefunde: Im Blutbild keine quantitative Abweichung. Normale Blutsenkungsgeschwindigkeit. Leber- und Nierenfunktionsproben: keine pathologische Abweichung. PBJ- und Radiojodbindungsfähigkeit: normal. Serum-Choleste-

rin- und Gesamteiweißwerte: normal. Serum-eiweißfraktionen: normal. Immunelektrophorese: leichte Immunglobulinvermehrung und zwei parallel verlaufende Präalbumine. Perorale Dextrosebelastung: flache Blutzuckerkurve. Im Laufe der mehrmaligen Untersuchung der Aminoazidurie war in einem Fall bedeutende Phenylalaninausscheidung zu beobachten, die jedoch bei Wiederholung der Untersuchung nicht zu bestätigen war.

Im Harn konnten pathologische Mengen von Mukopolysaccharid nachgewiesen werden. Die diesbezügliche Verteilung gestaltete sich im 24stündigen Harn wie folgt:

Gesamt mukopolysaccharide: 41 mg/l,
davon

Chondroitinsulfat-A: 12 mg/l;
Hyaluronsäure: 29 mg/l;
Hyaluronidase: 64 MCPE.

Wiederholung der Untersuchung nach Vitamin A-Verabfolgung:

Gesamt mukopolysaccharide: 74 mg/l,
davon

Chondroitinsulfat-A: 14 mg/l;
Hyaluronsäure: 60 mg/l;
Hyaluronidase: 128 MCPE.

Gestaltung der Werte am 10. 1968:

Gesamt mukopolysaccharide: 104 mg/l,
davon

Chondroitinsulfat-A: 7 mg/l;
Hyaluronsäure: 97 mg/l;
Hyaluronidase: 100 MCPE.

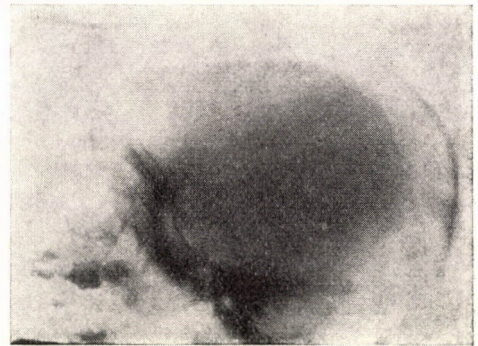


ABB. 5

BESPRECHUNG

Angesichts der ausgeschiedenen Mukopolysaccharide könnte unser Fall in die Gruppe der mit Hyaluronazidurie einhergehenden Mukopolysaccharidosen DYGGVESchen Typs gereiht werden. Unter Berücksichtigung der klinischen Symptome lassen sich aber nebst mannigfaltigen Ähnlichkeiten auch Abweichungen vorfinden.

So waren auch in unserem Fall schwere mentale Retardation, Zwergwuchs und charakteristische Knochenveränderungen vorzufinden, ohne daß Korneatrübung oder Augensymptome zu beobachten gewesen wären. Auffallend waren indessen die derben, gargoylen Gesichtszüge, die Gelenkkontraktionen und die Hepatospleno-



ABB. 6

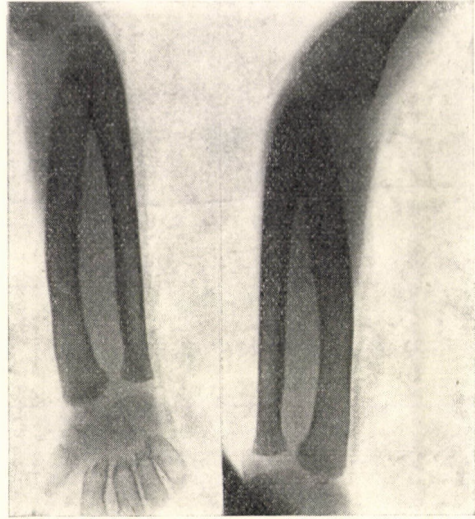


ABB. 7

megalie. Im peripheren Blutbild ließen sich ALDER—REILLYsche Körperchen nachweisen. Die beobachteten radiologischen Wirbelveränderungen waren von anderem Typ, wie die von DYGGVE und Mitarb. [3, 4] beschriebenen: Wir vermochten, im Gegensatz zu den von dem erwähnten Verfasser beobachteten flachen, schnabelartigen Wirbelveränderungen, eher bikonvexe, eiförmige Gebilde vorzufinden.

Im Harn dominierte die Hyaluronsäureausscheidung, außerdem konnte auch Chondroitinsulfat-A in geringer Konzentration nachgewiesen werden; Chondroitinsulfat-B oder Keratosulfat-Ausscheidung waren nicht zu registrieren.

Die von DANES und BEARN [6] beschriebene Erscheinung, daß nämlich nach Vitamin A-Verabreichung die Mukopolysaccharid-Ausscheidung ansteigt, haben auch wir beobachtet,



ABB. 8

indem sich die Hyaluronsäureausscheidung bei unserem Patienten nach mehrtätiger Verabfolgung von 9000 IE Vitamin A fast auf das Doppelte erhöhte.

Unter den bisher bekannten Mukopolysaccharidosen gesellt sich Hyaluronsäure-Ausscheidung noch zu dem ELLIS-VAN CREVELDSchen Syndrom, bei diesem Krankheitsbild sind aber weder mentaler Defekt noch gargoyle Knochenveränderungen vorzufinden, und es dominiert die ekto-dermale Dysplasie. ASBOE-HANSEN und CLAUSEN [1] beobachteten in zwei Fällen (ein Erwachsener und ein Kind) mit mastozytärer pigmentöser Urtikarie Hyaluronsäure- und Chondroitinsulfat-Ausscheidung. In unserem Fall lag weder Urtikaria pigmentosa noch Basophilie vor.

Unter Berücksichtigung der angeführten Daten kann unser Fall eigentlich nicht unter die bisher bekannten Krankheitsbilder eingereiht werden, da die charakteristischen Symptome mehrerer bekannter Mukopolysaccharidosen eine neue Variation bilden und sich auf ungewöhnliche Weise kombinieren.

Die Ätiologie der Mukopolysaccharidosen ist zur Zeit noch ungeklärt. Wesen bzw. Ursache des Defekts sind unbekannt. Die Tatsache, daß die Krankheit häufig bei Geschwistern und bei aus der Ehe von Blutsverwandten stammenden Kindern auftritt, spricht für einen genetischen Ursprung. In bezug auf die Häufigkeit gibt es zwischen Männern und Frauen im allgemeinen keinen Unterschied. Von ätiologischem Stand-

punkt aus lassen sich die Mukopolysaccharidosen in zwei Haupttypen einteilen: Beim ersten kann eine rezessive autosomale, beim zweiten eine zum Geschlecht gebundene Vererbung beobachtet werden.

In bezug auf das Wesen des Defekts gibt es mehrere Hypothesen, unter denen jedoch noch keine entsprechend bewiesen werden konnte. Am wahrscheinlichsten scheint, daß der genetischen Schädigung der Lyso-some zufolge kongenitale Enzymdefekte entstehen [28]. Infolge der Hyperfunktion einzelner Enzyme (β -Glukosidase, β -Glukuronidase) kommt es zur Überproduktion der Mukopolysaccharide, während die Hypofunktion bzw. der Mangel anderer Enzyme (Hyaluronidase, Glukosaminidase bzw. β -Galaktosidase) die Schädigung des Katabolismus bzw. der Eiweißkomplexbildung der Mukopolysaccharide herbeiführt [11]. Diese, durch Genanomalien bedingten Enzymdefekte vermögen die Funktion der mesenchymalen Zellen (Fibroblasten, Osteoblasten, Knorpelzellen) zu ändern.

Über die Ergebnisse der histochemischen und ultrastrukturellen Untersuchung unseres Falles wollen wir in einem späteren Zeitpunkt berichten.

Die Prognose der Krankheit ist schlecht, zumal uns keine spezifische Therapie zur Verfügung steht. Die Progression kann nicht zum Stillstand gebracht werden. Patienten, die auch an Idiotie leiden, sterben zu meist noch vor ihrem 20. Lebensjahr, die Todesursache ist entweder eine

kardiovaskuläre Insuffizienz oder eine interkurrente Pneumonie.

Durch genaue Klärung der Einzelheiten der komplizierten Stoffwechselförderung wird sich vielleicht auch zur kausalen Behandlung der rechtzeitig diagnostizierten Fälle in nicht allzu langer Zeit eine Möglichkeit bieten.

Herrn Chefarzt Dr. L. SZÉCSÉNYI NAGY wollen wir für seine wertvolle Hilfe auch an dieser Stelle unseren aufrichtigen Dank aussprechen.

LITERATUR

- ASBOE-HANSEN, G., CLAUSEN, J.: Acid mucopolysaccharides in blood serum and urine from a patient with mastocytoma. *Amer. J. Med.* **36**, 144 (1964).
- BADUAL, J.: Les mucopolysaccharidoses. *Presse méd.* **74**, 2835 (1966).
- CLAUSEN, J., DYGGVE, V., MELCHIOR, J. C.: Mucopolysaccharidosis. *Arch. Dis. Childh.* **38**, 364 (1963).
- CLAUSEN, J., DYGGVE, V., MELCHIOR, J. C., CHRISTENSEN LOU, H. A.: Chemical studies in gargoylism. *Arch. Dis. Childh.* **42**, 62 (1967).
- CRAIG, I. M., CLARKE, I. T., BANKER, B. Q.: A metabolic neurovisceral disorder with the accumulation of an unidentified substance. A variant of Hurler's syndrome. *Amer. J. Dis. Child.* **98**, 577 (1959).
- DANES, B. S., BEARN, A. G.: The effect of retinol (vitamin A alcohol) on urinary excretion of mucopolysaccharides in Hurler's syndrome. *Lancet* **1**, 1029 (1967).
- DORFMANN, A., LÖRINCZ, A. E.: Occurrence of urinary acid mucopolysaccharides in Hurler's syndrome. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **43**, 443 (1957).
- DURAND, P., BORRONE, C., DELLA CELLA, G.: »Fucosidosis«. *J. Pediat.* **75**, 665 (1969).
- HUNTER, C.: A rare disease in two brothers. *Proc. roy. Soc. Med.* **10**, 104 (1917).
- HURLER, G.: Über einen Typ multipler Abartungen vorwiegend am Skelettsystem. *Z. Kinderheilk.* **24**, 220 (1919).
- JÓZSA, L., SZABÓ, L.: Urinary hyaluronidase activity in mucopolysaccharidosis. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **10**, 73 (1969).
- LEROY, J. G., CROCKER, A. C.: Clinical definition of the Hurler—Hunter phenotypes. A review of 50 patients. *Amer. J. Dis. Child.* **112**, 518 (1966).
- LOEB, H., JONNIEUX, G., RESIBOIS, A., CREMER, N., DODION, J., TONDEUR, M., GREGOIRE, P. E., RICHARD, J., CIETERS, P., VOET, W.: Biochemical and Ultrastructural studies in Hurler's syndrome. *J. Pediat.* **73**, 860 (1968).
- LOEB, H., TONDEUR, G., JONNIEUX, G., S. MOCKEL-POHL and E. VAMOS-HURWITZ.: Biochemical and ultrastructural studies in a case of mucopolysaccharidosis »F« (fucosidosis). *Helv. paediat. Acta* **24**, 519 (1969).
- LOEB, H., TONDEUR, M., TOPPET, M., CREMER, N.: Biochemical and ultrastructural studies of an atypical form of mucopolysaccharidosis. *Acta paediat. scand.* **58**, 220 (1969).
- MAROTEAUX, P., LAMY, M.: La pseudopolydystrophie de Hurler. *Presse méd.* **74**, 2889 (1966).
- McKUSICK, V. A., KAPLAN, D., WISE, D., HANLEY, W. B., SUDDARTH, M. E., SEVICK, M. E., MAUMANEE A.: The genetic mucopolysaccharidoses. *Medicine* **44**, 445 (1965).
- McKUSICK, V. A.: The genetic mucopolysaccharidoses. *Circulation* **31**, 1 (1965).
- MELCHIOR, J. C., CLAUSEN, J., DYGGVE, V.: The mucopolysaccharidoses. *Clin. Pediat.* **4**, 468 (1965).
- MEYER, K., GRUMBACH, M., LINKER, A., HOFFMANN, P.: Excretion of sulfated mucopolysaccharides in gargoylism (Hurler's syndrome). *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **97**, 275 (1958).
- MITTWOCH, U.: Inclusions of mucopolysaccharide in the lymphocytes of patients with gargoylism. *Nature (Lond.)* **191**, 1315 (1961).
- RAMPINI, S., MAROTEAUX, I.: Ein ungewöhnlicher Phänotyp des Hurler-Syndroms. *Helv. paediat. Acta* **21**, 376 (1966).
- SANFILIPPO, S. J., Podosin, R., LANGER, L., GOOD, R. A.: Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria (heparitin sulfate type). *J. Pediat.* **63**, 837 (1963).
- SCHEIE, H. G., HAMBRICK, G. W., BARNES, L. A.: Newly recognised forme fruste of Hurler's disease (gargoylism). *Amer. J. Ophthalm.* **53**, 753 (1962).
- SPRANGER, H. R., TELLER, W., KOSENOW, W., MURKEN, J., ECKERT-HUSEMANN, E.: Die HS-Mukopolysaccharidose.

- ridose von Sanfilippo (polydystrophe Oligophrenie). Bericht über 10 Patienten. *Z. Kinderheilk.* **101**, 71 (1967).
26. SPRANGER, H., WIEDEMANN, R., TOLKSDORF, M., GRAUCOB, E., CAESAR, R.: Lipomucopolysaccharidose. Eine neue Speicherkrankheit. *Z. Kinderheilk.* **103**, 285 (1968).
27. SZABÓ, L., POLGÁR, J., VASS, Z., JÓZSA, L.: A Hurler's syndrome variant. *Lancet* **2**, 1314 (1967).
28. VAN HOOF, F., HERS, H. G.: The abnormalities of lysosomal enzymes in mucopolysaccharidoses. *Europ. J. Biochem.* **7**, 34 (1968).
29. WASHINGTON, J. A.: Hurler's syndrome (gargoylism). In: BRENNEMANN, E., McQUARRIE, I.: *Practice of Pediatrics*. Vol. IV. Chapter 30. 1968.
30. ZELLWEGER, H., PONSSETTI, I. V., PEDRINI, V., STAMLER, F. S., VON NOORDEN, G. K.: Morquio-Ullrich's disease. *J. Pediat.* **59**, 549 (1961).
31. DYGGVE, H. J., MELCHIOR, J. C., CLAUSEN, J.: Morquio-Ullrich's Disease. An Inborn Error of Metabolism? *Arch. Dis. Child.* **37**, 525 (1962).

Dr. A. RAJK

Péterfy Sándor u. 8—14

Budapest VII, Ungarn