

Síndrome de Morquio

Dra. María Mena R.*, Dra. Remigia Obando.**

Morquio, pediatra uruguayo, en trabajos publicados en 1929 (1) y en 1935 (2), describió el síndrome que lleva su nombre. En una familia estudió a 4 hermanos afectados, sus padres eran normales y primos en primer grado; lo calificó como una distrofia ósea familiar.

En el mismo año, 1929, Braisford, (3) radiólogo inglés, describió, originalmente, un paciente de 4 años de edad, con el nombre de osteocondrodistrofia. Actualmente, sobre las bases de estudios clínicos, radiológicos y bioquímicos, se ha establecido que el Síndrome de Morquio es una osteocondrodistrofia hereditaria, que provoca lesiones epifisiales generalizadas. Se ha reconocido como un trastorno del tejido conectivo, implicando con esto un error congénito del metabolismo de los mucopolisacáridos, en particular del keratosulfato. Aclarando esta definición, osteocondrodistrofia, (1, 2, 3, 4, 5, 6) es una distrofia ósea, o un trastorno de forma o modelamiento del hueso provocado por una alteración del metabolismo o causa extrínseca al hueso; a diferencia de la displasia ósea, en que existen anomalías del crecimiento, es intrínseca del hueso y según Mac Kusick, (7) se debería a un defecto enzimático. Esta osteocondrodistrofia provoca lesiones epifisarias generalizadas, que se traducen en un enanismo

disarmónico, el acortamiento de la columna es más acentuado que el retardo del crecimiento de los huesos largos. (8, 9, 10)

Los huesos largos en la diáfisis, no están afectados, o muy escasamente, pero la epífisis sufre una desintegración ósea que se acentúa progresivamente; así se observa genuvalgum, coxalga. De igual manera los huesos cortos del tarso y carpo y los huesos esponjosos de las vértebras sufren igual desintegración y se observa platispondilia generalizada, que ha sido enfatizada por todos los autores porque tiene una modalidad totalmente específica (8, 9, 10, 11, 12)

Este síndrome es hereditario, con modalidad autosómica, recesiva, (13, 14) por lo que se observa con mayor frecuencia en matrimonios consanguíneos de padres sanos heterocigotos (15) Lomas, en un estudio clínico y radiográfico de 79 miembros de una familia a través de 3 generaciones, encontró 31 afectados con osteocondrodistrofia. La edad de comienzo es variable, según los autores; así, para algunos, es después de los 3 años (16) y para otros, al empezar a caminar. (17), (18). Según Mac Kusick, (7) ya se observaría antes del año.

En una revisión practicada por Robin (19) de la literatura inglesa y americana de 29 casos, 17 habrían comenzado antes de los 18 meses, siendo lo más notorio la xifoescalis. En varios casos descubrieron las anomalías dentro de las primeras semanas, después del nacimiento. Uno de los pacientes

*Servicio Pediatría, Hospital Regional, Valdivia.

**Servicio Hematología, Hospital Higuera, Talcahuano.

de Robin mostraba alteraciones radiológicas a los 8 meses, antes de las manifestaciones clínicas. También O. Langer (11) concuerda con que si se observa cuidadosamente ya en las primeras semanas o meses se encontrarían signos clínicos y radiológicos del síndrome.

Las investigaciones efectuadas en los últimos años han reconocido en el Síndrome de Morquio, un trastorno del tejido conectivo, confirmado por Shenk (20) en biopsia de cartilago que revelaban lesiones citoquímicas de la matriz caracterizadas por lesiones amorfas fibrilares, acumulación de células espumosas con vacuolación anormal de mucopolisacáridos. También se ha demostrado que las células del tejido conectivo en cultivos sintetizan mucopolisacáridos sulfatados (21)

En cuanto a su constitución bioquímica, los mucopolisacáridos son polisacáridos que contienen, generalmente, hexosamina y están unidos con proteínas. (22, 23) El tejido conectivo es particularmente rico en sustancias mucoides y presumiblemente la última fuente de origen de los mucopolisacáridos en vertebrados. Aún no está claramente definida la causa del defecto básico, se postulan varios defectos metabólicos, recientemente, se ha sugerido una falla en las enzimas degradativas de los mucopolisacáridos.

En cuanto a la relación entre la anomalía del metabolismo de los mucopolisacáridos y el defecto de osificación osteocondral hay dos hipótesis, según Goidanish: (24)

1º Trastorno de la función de la célula por un exceso de mucopolisacáridos.

2º Efecto metabólico del keratosulfato en los procesos de calcificación.

Esto último parece más aceptable, ya que se ha observado que los mucopolisacáridos pueden inhibir la nucleación de los cristales de apatita.

Normalmente se excreta por la orina escasa cantidad de mucopolisacáridos. En los niños, la cantidad aumenta con la edad. (25, 26). En el Síndrome de Morquio, se excretan niveles elevados de keratosulfato, (8, 9, 19, 21, 24, 27) o normales, según otros

autores, como Matsaniotis. (28) Este síndrome corresponde a la mucopolisacaridosis IV, dentro de los clásicamente descritos; pero según Horton, (29) en 1970 existiría una 7ª descrita por él y en 1954 Ullrich, describe lo que, posteriormente, ha sido llamado Síndrome de Morquio Ullrich.

CASO CLINICO Nº 1

L.S.S., niña de 6 años de edad, consulta por retardo del crecimiento y deformaciones esqueléticas. Desde el año de edad, le notan las piernas desviadas hacia afuera, con separación de los pies; el esternón prominente y la columna vertebral deformada. Además, tenía opacidad de córneas. Desde los dos años presentaba dolores óseos intensos en extremidades inferiores, marcha bamboleante, cansancio al caminar, estado general conservado.

Antecedentes personales: N.P.N.T., en su domicilio, por lo que se ignora peso de nacimiento; pero consta que era un RN pequeño. En los controles médicos a los 8 meses, se refiere el diagnóstico de Raquitismo y Desnutrición, el que se repite en controles posteriores o aparece como malformaciones esqueléticas o secuelas de raquitismo. Desarrollo psicomotor normal. Recibió numerosas veces Vit. D₂. A los 3 años, consulta en el Servicio de Ortopedia, donde se plantea el diagnóstico de: ¿Raquitismo? ¿Morquio? Se indica plantilla ortopédica y vitaminas.

Antecedentes familiares: Madre, 36 años, sana. Padre, 28 años, sano. Primos en primer grado. Embarazo: 3 abortos espontáneos, 3 hijos vivos, 1 sano, 2 enfermos.

Examen físico: Escolar con intenso retardo pondoestatural (Fig. 1). Peso: 11.500 kg. Talla: 80 cms. C.C.: 51 cms. C.T.: 55 cms. C.A.: 52 cms. Desarrollo psicomotor, normal, mal estado nutritivo. Desarrollo corporal, disarmonico. Normocéfalo, tronco y extremidades muy cortas. Cara alargada, córneas opacas. Primera dentadura completa, esmalte dental delgado, amarillento, dientes separados. Cuello muy corto. Columna dorsolumbar presenta xifosis, más notoria en posición sentada. Tórax: con marcada prominencia esternal, cana-

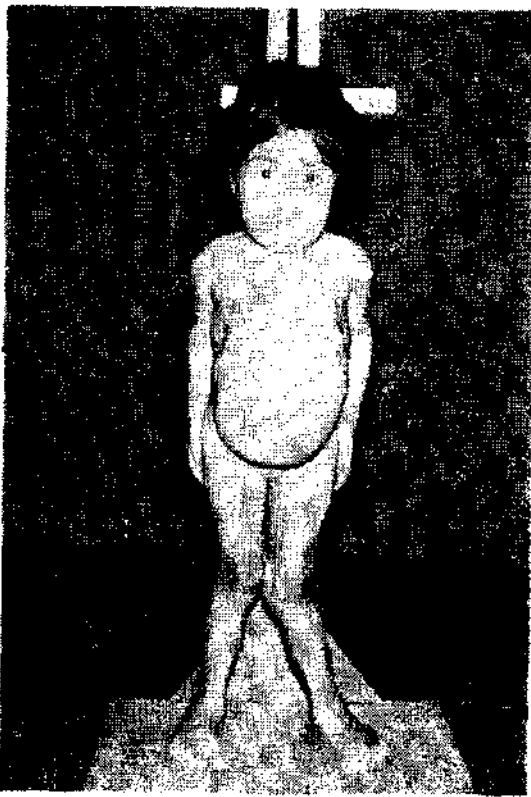


Figura 1

Caso N° 1. 6 años, gran retardo pondoestatural. Cuello y tronco, cortos. Esternón prominente. Genuvalgo y pie, plano valgo bilateral.

les de Harrison, rosario costal. Abdomen prominente, vísceras en límites normales. Extremidades cortas, en las superiores existen deformaciones óseas del húmero, cúbito y radio. Ensanchamiento epifisiario más marcado en muñecas, donde es muy exagerada la movilización articular. En extremidades inferiores genuvalgum intenso y pie plano valgo bilateral.

Exámenes de Laboratorio: El estudio radiológico del esqueleto revela osteocondrodistrofia generalizada. En proyección lateral de columna se observan las vértebras de escasa altura, especialmente, las torácicas que tienen además una prolongación central del hueso osificado que se extiende anteriormente, desde el cuerpo ovalado, lo que es más notorio en la región dorso lumbar, en que incluso hay deslizamiento posterior de una de las vérte-

bras hipoplásicas. Espacios intervertebrales amplios. Las costillas se encuentran ensanchadas en su porción anterior (Fig. 2). La pelvis



Figura 2

Radiografía de tronco. Caso N° 1. Ensanchamiento anterior de costillas. Pelvis escasamente osificada. Epifisis femoral, comprimidas fragmentadas. Espacio articular coxofemoral es amplio, cuello femoral ancho.

se estrecha a nivel de los acetábulos, está escasamente osificada. El espacio articular coxofemoral es amplio. La epifisis femoral aparece comprimida y fragmentada, cuello femoral ancho. La deformidad en coxavalga es acentuada. En el extremo distal del fémur, la metafasis muestra esclerosis a lo largo de la línea del crecimiento. En la metafasis proximal de la tibia hay oblicuidad hacia abajo y afuera de la línea articular, lo que contribuye a provocar el genuvalgum. El espacio articular de la rodilla es amplio. La diáfasis del cúbito y el radio es irregular (Fig. 3). Hay acortamiento

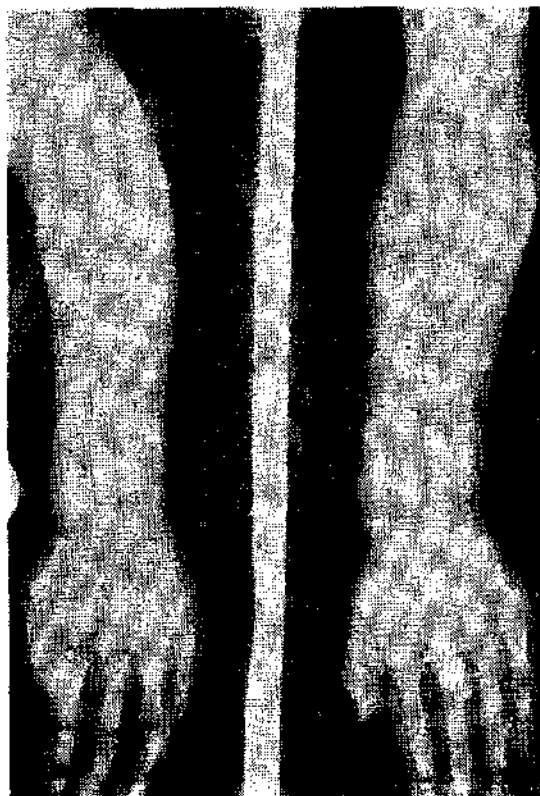


Figura 3

Extremidad superior. Caso N° 1. Diáfisis y epífisis de cúbito y radio irregulares. Cúbito acortado. Espacio articular amplio. Epífisis proximales de metacarpianos 2° al 5° aguzados. Edad ósea retardada.

El marcado del cúbito y las epífisis distales son irregulares. El espacio articular de la muñeca también es amplio. La osificación de los huesos del carpo está retardada. Las epífisis proximales de los metacarpianos 2° al 5° son de forma cónica. La silla turca de forma y tamaño normal. En el frotis sanguíneo, se observa la presencia de granulaciones en el 80% del citoplasma de los granulocitos. Se llaman granulaciones de Reilly. Lo mismo se encontró en la serie granulocítica de la médula ósea. La biopsia de piel presentó metacromacia positiva, es decir, en los fibroblastos se detectó mucopolisacáridos, con tinción de azul de Toluidina D. El estudio de mucopolisacáridos urinarios en reacción directa cualitativa, fue positiva. Dos reacciones cuantitativas dieron cifras menores de 5%,

que es lo normal en 24 horas (Técnica de Hsia-Inouye). El examen oftalmológico con lámpara de hendidura, descubre opacidad corneal tenue de predominio en la mitad posterior del parénquima, más denso hacia el limbo. Calcemia, fosfemia y fosfatasa alcalinas, normales. El resto de los exámenes practicados fueron normales.

CASO CLINICO N° 2

S.S.S., lactante de un año dos meses, se estudia a propósito de su hermana. La madre refiere que desde el primer mes de vida, le notó el pecho muy levantado y la columna vertebral con giba. Nació de parto de nalgas, de término. En etapa de RN, se observó malformaciones, como: manos y pies muy grandes; ausencia de cartilago en un pabellón auricular; sujetó la cabeza al año de edad; se sienta sin apoyo al año dos meses; habla monosílabos.

Examen físico: 10 kgs. Talla: 75 cms. CC.: 47 cms. C.T.: 48 cms. C.A.: 47 cms. Buen desarrollo pondoestatural y nutritivo. Retardo psicomotor; normocéfalo. No se aprecia opacidad corneal. Dentadura 4/5, incisivos aguzados, color amarillento, con escaso esmalte. Cuello muy corto. Xifosis dorsolumbar. Esternón prominente que junta con el mentón. Abdomen bultoso, vísceras en límites normales. En extremidades existe gran flexibilidad articular, especialmente en muñecas.

Exámenes de Laboratorio: El estudio radiológico del esqueleto revela: osteocondrodistrofia moderada, que respeta las extremidades inferiores. Por su corta edad el aplastamiento de las vértebras no es marcado. En proyección lateral, las vértebras tienen forma oval y en la región dorsolumbar ya se puede ver el defecto de osificación en su parte anterior (Fig. 4). La pelvis es relativamente larga, hay osificación deficiente en la parte superior de los acetábulos, con mediana deformidad coxavalga. En el cuello femoral no se observa la contricción media normal. La epífisis femoral está conservada. Escasa deformidad de la epífisis distal del cúbito. Osificación normal en huesos del carpo. Las bases de los



Figura 4

Vista lateral de columna vertebral. Caso N° 2. Lactante de 1 año 2 meses. Vértebras en forma oval. En región lumbar defecto osificación anterior de vértebras, con deslizamiento posterior de una de ellas.

metacarpianos, desde el 2° al 5° son cónicas. La silla turca es ancha, en forma de batea. Los frotis sanguíneos muestran granulaciones de Reilly en serie granulocítica y en médula ósea. Biopsia de piel, revela metacromacia negativa. La reacción rápida cualitativa de mucopolisacáridos urinarios fue positiva, la cuantitativa, mostró 6,6 mg.%, siendo lo normal menos de 5 mgrs.% en 24 horas. Al examen oftalmológico, tenue opacidad difusa del parénquima corneal. Resto de exámenes de laboratorio, normales.

CASO CLINICO N° 3

B.G.R., niño de 5 años 4 meses. Consulta por deformidades óseas. Al año 8 meses, por las

deformaciones de su tórax, se le diagnosticó: Secuelas de raquitismo. A los dos años 6 meses, un estudio radiológico reveló lesiones óseas no compatibles con raquitismo y además niveles séricos normales de P, Ca y fosfatasos. Por insistencia en el diagnóstico anterior, recibió varias veces vitamina D₂ 600.000 unidades. No presentó dolores óseos; pero tenía marcha bamboleante.

Antecedentes personales: N.P.N.T., en Hospital Regional de Valdivia. Peso de nacimiento 3.200 kg. Se controló en forma regular; sujetó la cabeza entre 3 y 4 meses; se sentó sin apoyo a los 8 meses; caminó al año 6 meses; habló a los 12 meses.

Antecedentes familiares: Padres sanos sin parentesco familiar. Dos embarazos. Ningún aborto. Una hermana sana, de 3 años de edad.

Examen físico: 15 kgs. de peso. Talla: 90 cms. C.C.: 54 cms. C.T.: 53 cms. C.A.: 51 cms. Gran retardo pondoestatural. Cabeza grande, en proporción al cuerpo. Cara alargada. Cuello corto. Tórax con esternón prominente que se toca en el mentón. Tronco corto, columna vertebral sin xifosis, pero no existe la curvatura lumbar normal. Abdomen, vísceras en límites normales. Extremidades superiores, ensanchamiento epifisiario en muñecas y codos, hiperlaxitud articular. Extremidades inferiores, genovalgo, pie plano valgo. Estudio radiológico del esqueleto: manos con falanges cortas y anchas. Cúbito corto y epífisis irregulares; radio, con epífisis irregulares, gran espacio interarticular. Edad ósea retardada. Columna, platispondilia generalizada; vértebras en forma de "cabeza de pescado". Pelvis, estrechada a nivel de acetábulos; cabeza femoral aplastada. Línea de Shenton discontinua. Examen oftalmológico con lámpara de hendidura, confirmó la opacidad de córnea. Mucopolisacáridos urinarios, 29, 26 mg. en 24 horas (normal adultos: 20 mg.). Relación Carbazol Orcinol: 2,53, descarta la presencia de Keratan dermatan sulfato. Al hemograma existían granulaciones de Reilly en serie granulocítica y médula ósea. A la biopsia de piel, metacromacia (—). El examen psicológico reveló debilidad mental definida.

COMENTARIO

Se presentan 3 casos clínicos, dos son hermanos, hijos de matrimonio consanguíneo, que tienen como rasgo clínico principal: malformaciones esqueléticas con una radiología específica. Además, aparecen rasgos clínicos y de laboratorio que reflejan acúmulo de mucopolisacáridos como: opacidad corneal, granulaciones de Reilly en sangre y médula, eliminación discretamente aumentada de mucopolisacáridos en un niño y normal en otro. Metacromacia positiva en piel. Basados en estos signos, se plantea el diagnóstico de Síndrome de Morquio.

En el tercer caso clínico no había consanguinidad paterna, pero en general, coincidieron los rasgos clínicos y de laboratorio y se demostró una elevada excreción de mucopolisacáridos urinarios.

El diagnóstico diferencial se debe hacer, en primer lugar, con raquitismo. (16, 17, 30, 31, 32) En la literatura nacional y extranjera la mayoría de los casos de Morquio han sido referidos en un primer momento como raquitismo. Aparentemente, el diagnóstico diferencial es fácil, dado que, en el raquitismo y específicamente, en el tardío o vitaminorresistente, se observan lesiones radiológicas específicas, con alteración de los niveles séricos de Ca, P y FA, además de otras alteraciones humorales propias de la etiología del raquitismo. En el Morquio, todos estos índices son normales y presentan aspectos clínicos y radiológicos totalmente propios. Sin embargo, y a pesar de la escasa frecuencia de este síndrome, no se debe olvidar, cuando nos enfrentamos a un posible raquitismo tardío.

También cabe hacer diagnóstico diferencial con otros mucopolisacáridos; el más parecido es el Síndrome de Hurler, (16, 33, 34) en el que existe facies grotesca o de gárgola, gran retardo mental, signos de compromiso visceral, opacidad corneal, sordera, compromiso valvular cardíaco, hepatoesplenomegalia, rigidez articular, xifosis lumbar progresiva, acortamiento notable de tronco y extremidades. A menudo coxalga, genoalgum, pie plano, es decir, que en cuanto a las malformaciones es-

queléticas, existe semejanza entre los dos cuadros, pero radiológicamente, existen diferencias claras (10, 14, 35) y así, en el Hurler hay ensanchamiento de las diáfisis de los huesos largos con trabeculación defectuosa. La platispondilia no es generalizada. Los metacarpianos son cortos y anchos, las falanges tienen forma de bala, silla turca ensanchada como batea. Sin embargo, a pesar de coincidir los rasgos clínicos y radiológicos presentados por estos hermanos, con la enfermedad descrita por Morquio y Brailsford, llama la atención que presentan signos descritos, específicamente, en enfermedad de Hurler, tales como granulaciones de Reilly, que bioquímicamente se han calificado como acúmulo de mucopolisacáridos y fueron descritos en 1941 por Reilly (36) en leucocitos de pacientes con Hurler.

En la literatura, estas granulaciones de Reilly, han sido descritas en numerosos pacientes con Síndrome de Morquio. (7, 8, 19, 37, 38) En 1954 Wiedemann sugirió el nombre de Morquio-Ullrich al Síndrome de Morquio, con uno o más de los aspectos extraesqueléticos de Hurler. Varios autores han clasificado a sus pacientes en esta nueva enfermedad: Goidanish, Zellwegger, Rask, Dyggve, Torelli. (24, 37, 39, 40, 42) Sin embargo, Maroteaux y Lamy, Langer, Robin y otros, plantean, que una división entre Morquio Brailsford y Morquio Ullrich, es artificial y que una cuidadosa investigación clínica de los pacientes, puede invariablemente, revelar tales cambios o signos de mucopolisacaridosis generalizada y si se hiciera un examen oftalmológico con lámpara de hendidura, se descubriría, constantemente, opacidad corneal que aumenta progresivamente con la edad.

En estos pacientes, se ha demostrado que eliminan keratosulfato urinario, según Robin (19) y otros autores; otros pacientes han eliminado condroitinsulfato B y ácido hialurónico, según Clausen Dyggve. (41) Matsaniotis, mostró en un Síndrome de Morquio con granulaciones de Reilly, excreción normal de mucopolisacáridos. Torelli (42, efectuó cariograma en pacientes clasificados como Morquio-Ullrich y observó que existía en todos los cromosomas del grupo D, satélites en los brazos

cortos. Llama la atención la metacromacia positiva de piel en la biopsia del mayor de los niños, Shanon Danes (43) en investigaciones sobre metacromacia de piel, como signo genético para estudiar mucopolisacaridosis, describió metacromacia (+), en sujetos afectados con Síndrome de Hurler y Hunter y sus familiares heterocigotos; solamente hubo metacromacia en aquellos Morquios que presentaban otros signos de acúmulo de mucopolisacáridos extraesquelético: granulaciones de Reilly, ensanchamiento de la silla turca, retardado mental. Este autor, incluso, concluye que los Morquios sin cambios somáticos que comprometan otros tejidos, además del esqueleto, no pueden ser clasificados como mucopolisacaridosis generalizada. (44) Todas estas variaciones signológicas nos llevan a pensar que esto plantea, como dice Mac Kusick, que se trata de similitudes fenotípicas con genotipos distintos.

En revisiones de literatura, existen numerosos casos de Morquio Brailsford; ya en 1941 Whiteside refiere 71 casos publicados.

RESUMEN

Se presentan tres casos clínicos de Síndrome de Morquio. En los dos hermanos, se trataba de herencia autosómica recesiva.

Clínicamente se observan malformaciones óseas y se demuestra radiológicamente una osteocondrodistrofia generalizada.

También el examen clínico y de laboratorio muestra signos de acúmulo de mucopolisacáridos, opacidad corneal, granulaciones de Reilly, metacromacia de piel.

Se revisa la literatura y se resuelve no clasificar este síndrome como Morquio-Ullrich, sino como Morquio Brailsford, con una investigación clínica y de laboratorio exhaustiva.

SUMMARY

Three clinical cases of Morquio's Syndrome are presented. Two of them were brothers with autosomic recessive inheritance.

Bone malformations were clinically found out together with radiological generalized osteochondrodystrophies.

Other clinical and laboratory findings were: signs of amounts of mucopolysaccharides, corneal opacity, Reilly's granulations and metachromatia of the skin.

After reviewing the disposable literature, the author resolved to not classify these cases like Morquio Ullrich Syndrome, but like Morquio Brailsford one, with an exhaustive clinical and laboratory investigation.

REFERENCIAS

1. Morquio, L.: Arch. de Med. d. enfants. 32: 129, 1929.
2. Morquio, L.: Arch. de Med. de enf. 38: 5, 1935.
3. Brailsford, J.: The Am. J. of Sur. 7: 400-410, 1929.
4. Freedman, J.: Am. J. Dis. Child. 55: 343-355, 1938.
5. Langer, L.O.: Growth. Clin. Ped. 3: 142, 1969.
6. Dale, T.: Acta Radiol. 12: 337, 1931.
7. Mc Kusick, V.A.: Am. J. of M. 47: 730, 1969.
8. Maroteaux, P. et Lamy, M.: La Presse Médicale. 71: 2091, 1963.
9. Rusker, A., Evans, L. and Langer, L.: J. Ped. Diciembre 1970, pág. 1039.
10. Soto, J.: Archivos de Pediatría del Uruguay. Julio de 1965, pág. 448.
11. Langer, L. and Carey, L.: The Am. J. of Roentgenology. 97: 1, 1966.
12. Feldenon, N. y Davenport, M.E.: Arch. Dis. Child. 26: 279, 1951.
13. Smith, D.: Atlas de Malformaciones Somáticas en el Niño, 1972.
14. Maroteaux, P. and Lamy, M.: The J. of Ped. 67: 312, 1965.
15. Lomas, J., and Boyle, A.C.: Lancet. 2: 430, 1959.
16. Bustamante, W., Doberti, A.: Usteocondrodistrofie deformante. Enfermedad de Morquio.
17. Einhorn y al.: Am. J. of Dis. of Children. 536, 1946.
18. Ruggles, H.E.: Am. J. of Roentgenology. 25: 90, 1931.
19. Robins, M., Stevens, H., Linker, A.: Morquio disease. J. of Ped. 62: 881, 1963.
20. Schenk, E. and Haggerty, J.: Pediatrics. 34: 839, 1964.
21. Danes, Sh., Grossman, H.: The Am. J. of Med. Noviembre 1969, pág. 708.
22. Yoy Ballet, A.: Connective tissue polysaccharide metabolism and the pathogenesis Arch. in Internal. Med. Vol. 13: 33, 1967.
23. Dorfman, A.: Pediatrics. 22: 576, 1958.
24. Goidanich, J. and Lenzi, L.: The J. Bone and Joint Surgery. 46: 734, 1964.

25. *Teller, W., Burke, E., Rosevear, J.:* Urinary excretion of acid mucopolysaccharides in normal Children and patients with gargoylism.
26. *Rich, C., Ferrant, N.:* J. Lab. Clin. Med. 50: 686, 1967.
27. *Sanfilippo, S. and Good, R.A.:* J. of Pediat. 61: 296, 1962.
28. *Matsaniotis, N., Kattanies, C., Lehmann, H.:* Arc. Dis. Child. 42: 652, 1967.
29. *Horton, W. and Schimke, N.:* J. Pediat. 77: 252, 1970.
30. *Russo, P.:* Radiology. 41: 42, 1943.
31. *Einhorn, N., Moore, J.:* Am. J. Dis. Children. 61: 776, 1941.
32. *Meyer, H., Brenneman, J.:* Am. J. Dis. of Children. 43: 123, 1942.
33. *Horrigan, D. and Bocker, D.:* The Am. J. of Roentgenology. 68: 473, 1961.
34. *Palacios, E. y Brunser, O.:* Pediatría. 5: 318, 1962.
35. *Fairfank, T.:* The J. of bone and Joint surgery. 31: 291, 1949.
36. *Reilly, W.:* Am. J. Dis. of Children. Septiembre 1941, pág. 489.
37. *Zellweger, H., Ponsetx, J., Pedrini, V.:* The J. of Ped. 59: 549, 1961.
38. *Link, A. y Gassorta, E.:* Rev. Chil. Ped. 1966, pág. 779.
39. *Rask, M.:* The J. of Bone and Joint surgery. 45 A: 561, 1963.
40. *Dyggve, H., Melchior, J. and Clausen, J.:* Arch. of Dis. of Children. 37: 525, 1963.
41. *Clauser, J., Dyggve, H.:* Arch. Dis. Children. 38: 364, 1963.
42. *Torelli, M.:* La Pediatría. II: 264, 1969.
43. *Danes, S. and Searn, A.:* Lancet. 1: 241, 1967.
44. *Bauzá, J., Contreras, I.:* Las mucopolisacaridosis. Enfermedades genéticas y citogenéticas en el niño. Andrés Bello, 1974.