

Über eine neue Sippe mit Dysplasia Spondyloepiphysaria Tarda *

H. Sieweke

Als « dysplasie spondylo-épiphysaire tardive » haben Maroteaux, Lamy u. Bernard (1957) eine Chondrodystrophie vom Morbus Morquio als eigenständiges Krankheitsbild abgegrenzt, das zwar mit der Morquioschen Krankheit Ähnlichkeit hat, sich aber in einigen wesentlichen Merkmalen von dieser unterscheidet.

Bisher sind erst wenige Familien mit dieser Dysplasie beschrieben worden. So haben Nilsonne (1927), der Erstbeschreiber, ferner Dam (1928) sowie Volhard u. v. Drigalski (1937) je 3 Brüder, Jacobsen (1939) unter der Bezeichnung « Hereditary osteochondrodystrophia deformans » 20 männliche Angehörige in 5 Generationen einer Familie, von denen allerdings nur 4 untersucht wurden, beobachtet. Maroteaux, Lamy u. Bernard (1957) berichteten über 3 Familien, in denen die Dysplasie bei 11 Männern aufgetreten war, 7 weitere Männer, die von den Autoren nicht selbst untersucht werden konnten, waren höchstwahrscheinlich ebenfalls betroffen.

Die Dysplasia spondyloepiphysaria tarda ist demnach nur bei Männern, niemals bei Frauen angetroffen worden. Schon die Beobachtungen von Jacobsen weisen auf X-chromosomal-rezessive Vererbung dieser Dysplasie hin, was durch Maroteaux, Lamy u. Bernard bestätigt wurde. Lamy u. Maroteaux (1961) zitieren in ihrer Monographie, in der die Autoren die Klinik und Genetik der genotypischen Chondrodystrophien behandeln, Warot, der in der Dissertation von Merlen den X-chromosomal Erbgang auf Grund einer Beobachtung gleichfalls bestätigte.

Bei der offenbaren Seltenheit der Dysplasia spondyloepiphysaria tarda erscheint es gerechtfertigt, über eine weitere Sippe, der zweiten in Deutschland, zu berichten.

Es handelt sich um eine, wegen der bei einigen Angehörigen vorkommenden körperlichen Verunstaltungen, scheue und Untersuchungen abgeneigte Bauern- und Kaufmannsippe, die an der unteren Elbe sesshaft ist. Es gelang mir, fast alle Familienangehörigen der letzten 3 Generationen klinisch und röntgenologisch zu

* Herrn Prof. Dr. O. Freiherrn. v. Verschuer. Münster, zum 70. Geburtstag gewidmet.

untersuchen, unter denen ich 8 männliche Mitglieder mit *Dysplasia spondyloepiphysaria* fand. Von 3 verstorbenen Männern lagen Berichte und Lichtbilder vor, die keinen Zweifel an der Diagnose aufkommen lassen. Die wesentlichsten klinischen und röntgenologischen Befunde der einzelnen Patienten sind in Tabelle 1 zusammengestellt, vergl. auch die Abb. 1-6. Bei der Untersuchung ergaben sich bei allen Patienten die gleichen Befunde, die sich lediglich in dem Grad ihrer Ausprägung unterschieden. Die auffallendste Veränderung ist bei allen Kranken die extreme Kürze der Wirbelsäule. Der Kopf liegt, bedingt durch den kurzen Hals, zwischen den Schultern und berührt mit dem Kinn das leicht vorgewölbte Sternum. Bei den älteren Patienten ist die Halswirbelsäule so stark verkürzt, daß die Epiglottis in den Epipharynx ragt und sich beim « A » - Sagen weit über die Zunge nach vorn schiebt. Der antero-posteriore Thoraxdurchmesser ist vergrößert, während der seitliche verkleinert ist. Der Thorax öffnet sich glockenförmig zur Basis hin. Die Wirbelsäule zeigt keine pathologischen Krümmungen. Es fallen lediglich schräg von oben medial nach unten lateral verlaufende Hautfalten auf, die wohl ebenfalls Folge des kurzen Rumpfes sind. Das Becken wirkt, besonders im Vergleich mit dem kräftig entwickelten Schultergürtel, sehr schmal.

Die Extremitäten haben fast normale Länge und wirken, verglichen mit dem kurzen Rumpf, unnatürlich lang und grazil. Bei gerader Haltung reichen die Fingerspitzen über den Gelenkspalt hinaus. Die älteren Patienten stützen sich häufig mit den Händen auf die Knie. Während die jüngeren Kranken beschwerdefrei gehen und laufen können, ist der Gang der älteren mühsam. Der Oberkörper wird weit nach vorn geschoben, die Arme angewinkelt nach hinten gehalten. Beim Gehen machen sie rudernde Bewegungen, der Oberkörper schwankt von einer Seite zur anderen, die Schritte sind kurz und unsicher.

Die weiteren Untersuchungen ergaben bei allen Patienten einen normal großen und gut ausgebildeten Schädel, übliche Kopf- und Bartbehaarung und ein ansprechendes Gesicht. Intelligenz und Geschlechtsreife sind normal. Es fand sich keine Hepatosplenomegalie, keine Aldersche Granulationsanomalie und ein gutes Hörvermögen. Die Untersuchung der Cornea mit der Spaltlampe zeigte keine Trübung. Die Laborbefunde sind normal. Die Muskulatur ist kräftig ausgebildet, der Bandapparat zeigt keine Besonderheiten. Die Gelenke sind schmal und nicht aufgetrieben.

Abgesehen von altersmäßigen Unterschieden zeigen auch die Röntgenbilder aller Patienten die gleichen Veränderungen, die schon lange vor den ersten klinischen Symptomen nachgewiesen werden können. Es zeigt sich, daß vornehmlich die Wachstumsfugen der Wirbelsäule, weniger des Thorax und des Beckens befallen sind, während die peripheren Wachstumsfugen gar keine oder nur geringfügig Veränderungen aufweisen. Die Wirbelkörper der jüngeren Patienten sind ovoid verformt, die sich fortschreitend mit zunehmendem Alter zu einer echten generalisierten *Platy-spondylie* entwickeln. Die Wirbelkörper sind stark abgeflacht, in ihrem Tiefen- und Breitendurchmesser vergrößert. Die Wirbeldeckplatten zeigen Stufenbildungen, sind unregelmäßig begrenzt und stark sklerosiert. In ihren vorderen Anteilen weisen

Tab. 1. Klinische und röntgenologische Befunde bei 8 Kranken mit *Dysplasia spondyloepiphysaria tarda*

Sippenstapel	Geschlecht, Alter	Körpergröße in cm	Klinische Symptomatik					Röntgenologische Befunde									
			Habitus	Wirbelsäule	Extremitäten	Intelligenz	Hornhaut	Aldersche Granul. Anom.	Wirbelsäule	Thorax	Becken	Periphere Wachstumsfugen	Auftreten d. ersten Klin. Sympt.				
IV ₁₂	♂ 61	116	Disproportionierter Zwerg mit mehr oder weniger stark verkürzter Wirbelsäule bei langen, gracilen Extremitäten	Hochgradig verkürzte Wirbelsäule	Lange, gracile Extremitäten ohne Gelenkaufreibungen. Kräftige Muskulatur und Bandapparat	Normal	Keine Trübung	Keine	Hochgradige Platypondylie. Wirbelkörper besonders in den oberen Abschnitten stark abgeflacht, im Tiefendurchmesser verbreitert	Schmäler Breiten-durchmesser bei stark vergrößertem Tiefendurchmesser	Sehr kleine Beckenschaukeln bei normalen Sitz- u. Schambeinen	Proximale Femur- und Humerusepiphyse geringgradig befallen	- 15 J.				
IV ₄	♂ 68	128,5							—	—	—			—	—	—	—
IV ₄	♂ 65	125															
V ₁₈	♂ 60	130		Unauffällig, Wirbelsäule gering verkürzt					Geringgradig verkürzte Wirbelsäule	Ohne Besonderheiten	Ovoid verformte Wirbelkörper	Keine Besonderheiten	Altersgemäß protrusio acetabuli bds.	Nicht befallen	- 7 J.		
V ₁₄	♂ 49	137														Ohne Besonderheiten	Normal
V ₂₂	♂ 29	156		—					—	—	—	—	—	—			
VI ₁₂	♂ 7	135													—	—	—
VI ₁₁	♂ 4	110		—					—	—	—	—	—	—			

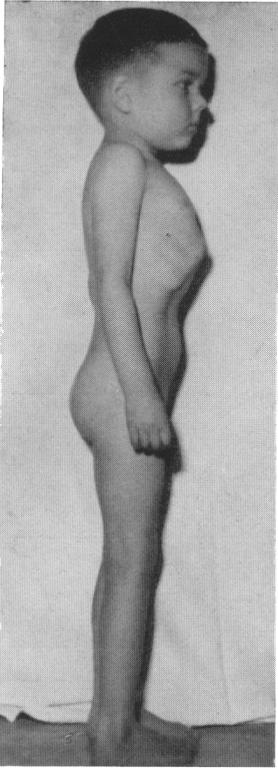


Abb. 1. G. B., 4j

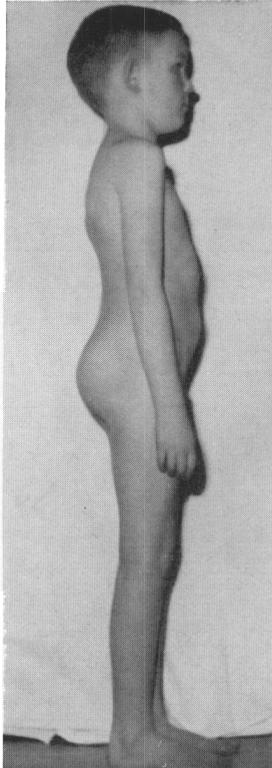


Abb. 2. H.-J.B., 7j

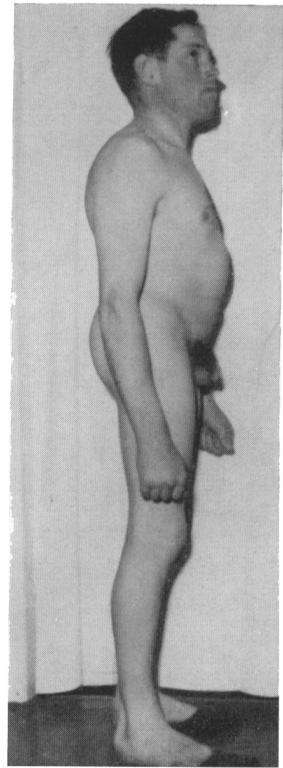
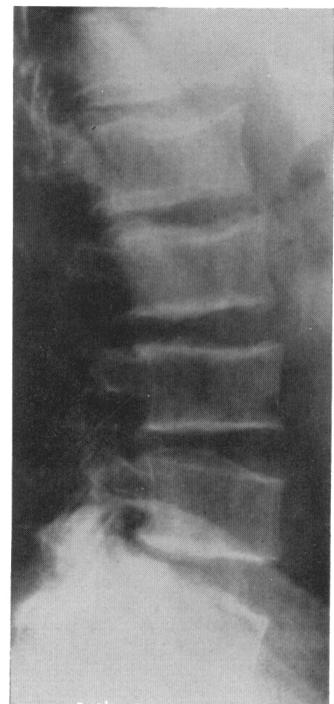


Abb. 3. W.R., 29j



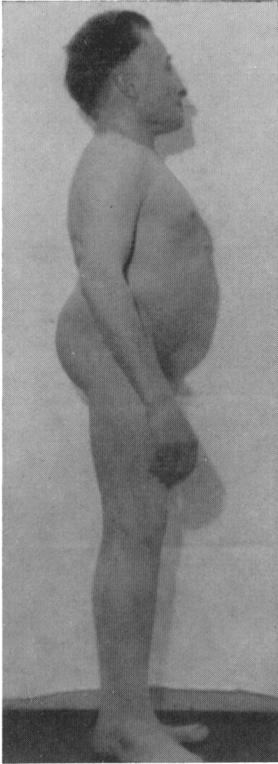


Abb. 4. J.A., 49j



Abb. 5. J.A., 60j

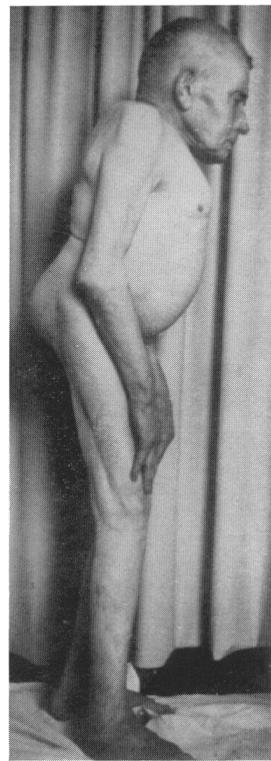
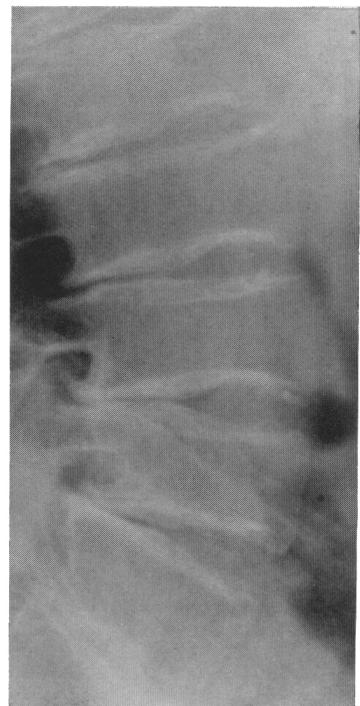


Abb. 6. J.F., 68j



sie besonders im lumbalen Anteil eigenartige Eindellungen auf. Die Zwischenwirbelräume sind teilweise so stark verschmälert, daß eine Abgrenzung der einzelnen Wirbelkörper kaum möglich ist.

Das Becken weist besonders im Bereich der Schambeine cystische Aufhellungen auf. Die Beckenschaufeln sind, im Gegensatz zu den regelrecht großen Sitz- und Schambeinen, sehr klein. Es ergibt sich daraus eine eigenartige Kartenherzform. Das übrige Skelet zeigt eine wolkige Auflockerung der Spongiosastruktur und arthrotische Veränderungen besonders in den Hüft- und Schultergelenken. Die Sella turcica ist in allen Fällen normal konfiguriert.

Alle diese Veränderungen traten erst nach dem zehnten Lebensjahr in Erscheinung, die Veränderungen der Wirbelsäule sind röntgenologisch schon früher nachzuweisen. Die erkrankten Männer wurden normal geboren und entwickelten sich bis zur Pubertät regelrecht. Die Manifestierung der ersten Krankheitssymptome konnte bei den älteren Patienten nicht genau festgelegt werden, da den Erkrankten erst der Wachstumsstillstand, nicht aber die leichten Verformungen auffielen. Die Patienten waren in ihrer Jugend auch noch lange, nachdem sich die Verkürzung der Wirbelsäule und Thoraxdeformierungen eingestellt hatten, geistig und körperlich voll leistungsfähig und konnten ihren Beruf ohne funktionelle Beschwerden bis etwa zum 40. Lebensjahr ausüben. In den späteren Jahren litten sie besonders unter den sich verschlimmernden Arthrosen und der zunehmenden Verkürzung des Rumpfes.

Diskussion

Die beschriebenen Patienten lassen sich leicht in die Gruppe der genotypischen Chondrodystrophien (Lamy u. Maroteaux) einordnen. Sie weisen Symptome auf, die auch beim Morbus Morquio angetroffen werden. Es handelt sich bei allen Kranken um disproportionierte Zwerge mit sehr kurzem Rumpf und langen schlanken Extremitäten. Der Thorax ist in typischer Weise deformiert. Die Intelligenz ist im Bereich der Norm. Es lassen sich keine Anzeichen einer Thesaurismose nachweisen. Röntgenologisch findet sich eine allgemeine Ossifikationsstörung besonders im Bereich der Wirbelsäule. Es liegt eine typische Platyspondylie vor. Das Becken ist kartenherzförmig. Allgemein zeigt sich eine Osteoporose. Der Schädel ist von allen Veränderungen ausgenommen.

Die bisher genannten Symptome erinnern an die Befunde, wie sie die Patienten mit Morquioscher Krankheit darbieten. Es finden sich aber einige Abweichungen vom bisher bekannten Bild des Morbus Morquio, die herausgestellt werden müssen.

Während sich der Morbus Morquio durch schwere funktionelle Störungen schon im ersten oder zweiten Lebensjahr manifestiert, wurden die ersten Anzeichen der Ossifikationsstörung bei meinen Patienten erst nach dem 10. Lebensjahr beobachtet. Funktionelle Beschwerden stellten sich erst viel später (um das 40. Lebensjahr) ein und bestanden hauptsächlich in sekundären Arthrosen. Bis dahin waren die Patienten voll beweglich; die ersten Krankheitszeichen waren so gering, daß sie von den

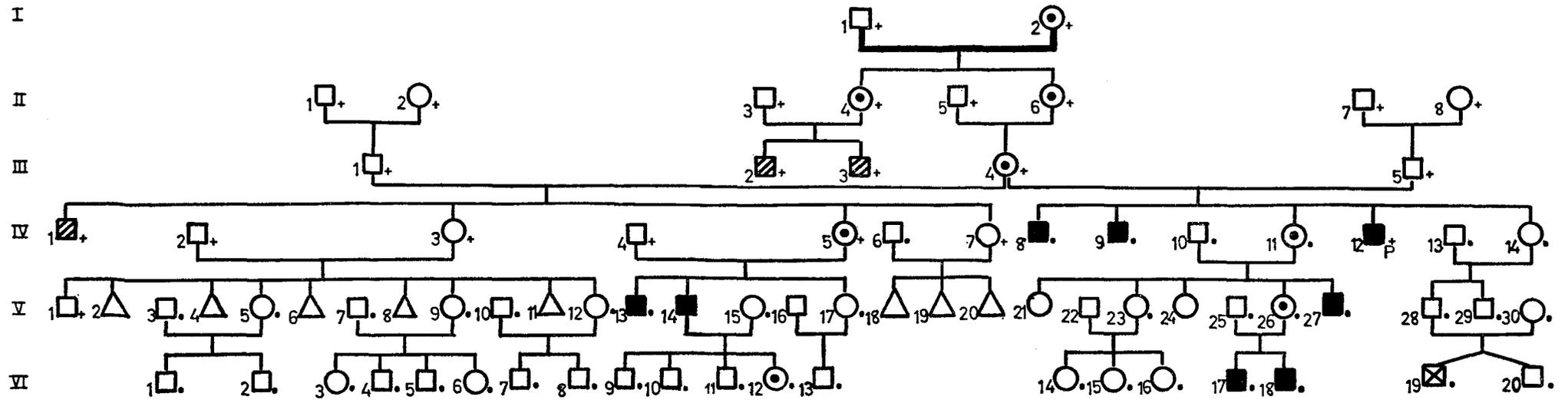


Abb. 7

- | | |
|--|--------------------------------------|
| □ männlich | △ Totgeburten unbekanntes Geschlecht |
| ■ Dysplasia spondyloepiphysaria tarda (untersucht) | □. verstorben |
| ▨ Dysplasia spondyloepiphysaria tarda (nicht untersucht) | □. untersucht |
| ○ weiblich | ■ _p Proband |
| ◎ Kanduktorin | ⊗ Tetraplegia spastica infantilis |

Kranken übersehen wurden. Die Krankheit verschlechtert sich nur langsam. Erst im Endstadium, das mit ca. 60 Jahren erreicht wird, ähneln die Veränderungen etwa denen von Morquio beschriebenen Kindern, sind dann aber noch nicht so schwer. Häufig sind die Deformierungen der Extremitäten der Morquio-Kinder so stark, daß ein Gehen völlig unmöglich wird. Bei den hier vorgestellten Patienten tritt erst im hohen Alter eine Behinderung beim Gehen auf. Bis dahin können sie ohne Beschwerden gehen und laufen, ohne zu ermüden. Weiterhin war bei den Originalfällen Morquio's der Bandapparat und die Muskulatur ausgesprochen schlaff, die Gelenke aufgetrieben und überstreckbar. Bei den Patienten dieser Sippe war die Muskulatur jedoch kräftig entwickelt, der Bandapparat wies keine Besonderheiten auf, die Gelenke waren nicht aufgetrieben. Die röntgenologische Untersuchung bestätigt, daß fast ausschließlich die Wirbelsäule, weniger stark das Becken und der Thorax von den Ossifikationsstörungen betroffen sind, während die peripheren Epiphysen sich fast regelhaft entwickelt haben. Auch sind die Thoraxdeformierungen nur geringgradig ausgebildet, das Sternum nur wenig vorgewölbt.

Schließlich sei noch im Gegensatz zur Morquioschen Krankheit auf den X-chromosomal, rezessiven Erbgang in dieser Sippe hingewiesen, auf den ich noch näher eingehen werde.

Genetik

Bei der Betrachtung des Stammbaumes der Sippe F. fällt auf, daß ausschließlich Männer zwergwüchsig sind, während deren Eltern und Schwestern phänotypisch immer gesund sind, so daß X-chromosomal-rezessiver Erbgang sicher anzunehmen ist. Im folgenden soll der Stammbaum näher betrachtet werden (Abb. 7).

Das Ehepaar W. (I_1 , I_2) soll nach Aussagen der Nachkommen groß gewesen sein. Demnach muß rückschliessend I_2 als Konduktorin angesehen werden. Aus dieser Ehe stammen zwei Töchter (II_4 und II_6), die beide Konduktorinnen gewesen sein müssen, da einmal aus der Ehe der Konduktorin II_4 mit einem gesunden Mann beide Söhne (III_2 und III_3) zwergwüchsig blieben.

Zum anderen entstammt aus der Ehe von II_6 mit einem gesunden Mann eine Tochter (III_4), auf die die Krankhafte Anlage übertragen wurde. Die Konduktor-eigenschaft von III_4 ergibt sich aus der Tatsache, daß aus ihren beiden Ehen mit gesunden Männern zwergwüchsige Kinder ($IV_{1, 8, 9, 12}$) entsprossen sind. Die Anlage wurde also über drei phänotypisch gesunde Konduktorinnen von I_2 über II_6 auf III_4 weitergegeben, bis sie in der vierten Generation bei mehreren Männern in Erscheinung trat.

Aus erster Ehe mit III_1 hatte die Konduktorin III_4 einen zwergwüchsigen Sohn IV_1 und drei phänotypisch gesunde Töchter ($IV_{3, 5, 7}$), von denen IV_5 erwiesenermaßen wiederum Konduktorin ist, da sie zwei zwergwüchsige Söhne ($V_{13, 14}$) neben einer gesunden Tochter hat (V_{17}).

Die Tochter IV_3 ist fast mit Sicherheit keine Konduktorin gewesen, da sie einen großen gesunden Sohn (V_1) hatte und unter den Kindern (VI_{1-8}) ihrer drei Töchter

($V_{5, 9, 12}$) keine Zeichen einer Chondrodystrophie nachgewiesen werden konnten. Die dritte Tochter IV_7 kann als Konduktorin nicht ausgeschlossen werden; sie hatte drei Totgeburten und keine lebenden Kinder. Auffallend hoch ist auch die Totgeburtenszahl unter den Kindern von IV_3 . Besondere Beachtung gebührt den Kindern aus der Ehe der Konduktorin IV_5 mit einem gesunden Mann. In dieser Ehe treten zwei zwergwüchsige Söhne ($V_{13, 14}$) und eine phänotypisch gesunde Tochter (V_{17}) auf, die einen gesunden Sohn hat (VI_{13}). Der Zwerg V_{14} ist mit einer gesunden Frau verheiratet und hat drei gesunde Söhne ($VI_{9, 10, 11}$) und eine phänotypisch gesunde Tochter (VI_{12}), die auf Grund des X-chromosomalen Erbganges das mit der Anlage behaftete X-Chromosom des zwergwüchsigen Vaters geerbt hat und somit als Konduktorin anzusehen ist.

In der zweiten Ehe von III_4 mit einem gesunden Mann waren drei Söhne ($IV_{8, 9, 12}$) zwergwüchsig und zwei Töchter ($IV_{11, 14}$) phänotypisch gesund. Davon ist die Tochter IV_{11} sicher Konduktorin, da sie einen zwergwüchsigen Sohn (V_{27}) hat und unter ihren vier Töchtern ($V_{21, 23, 24, 26}$) mindestens eine (V_{26}) erwiesenermaßen Konduktorin ist, in deren Ehe mit einem gesunden Mann zwei zwergwüchsige Söhne ($VI_{17, 18}$) auftreten. Bei den anderen drei Töchtern ($V_{21, 23, 24}$) besteht die Möglichkeit der Heterocygotie. Ein Beweis oder Ausschluß dieser Vermutung kann erst in der Descendenz bei Auftreten von zwergwüchsigen Männern oder gesunden Knaben erbracht werden, da zwei Töchter ($V_{21, 24}$) bisher noch unverheiratet sind und die dritte (V_{23}) drei phänotypisch gesunde Töchter hat. Die jüngste Tochter IV_{14} der Konduktorin III_4 ist wahrscheinlich genotypisch gesund, da sie zwei gesunde Söhne ($V_{28, 29}$) hat.

Die Diagnose des X-chromosomal-recessiven Erbganges kann auf Grund folgender Tatsachen gestellt werden:

1. In der direkten Aszendenz findet sich eine Verwandtenehe zwischen Vetter und Base ersten Grades (I_1 und I_2).
2. Zwei Vettern von III_4 , die nachweislich Konduktorin ist, sind höchstwahrscheinlich zwergwüchsig gewesen (III_2 und III_3).
3. Aus beiden Ehen der Frau III_4 mit gesunden Männern gehen nur kranke Männer (IV_1 aus erster Ehe und $IV_{8, 9, 12}$ aus zweiter Ehe) hervor, während alle Töchter ($IV_{3, 5, 7}$ aus erster Ehe und $IV_{11, 14}$ aus zweiter Ehe) phänotypisch gesund sind.
4. Unter diesen phänotypisch gesunden Frauen sind die Halbschwestern IV_5 und IV_{11} Konduktorinnen, die wieder zwergwüchsige Söhne ($V_{13, 14}$ von IV_5 und V_{27} von IV_{11}) und phänotypisch gesunde Töchter haben.
5. Aus der Ehe des Zwerges V_{14} mit einer gesunden Frau stammen drei gesunde Söhne ($VI_{9, 10, 11}$) und eine phänotypisch gesunde Konduktorin VI_{12} . Eine Uebertragung der Anlage vom Vater auf den Sohn hätte einen geschlechtsgebunden-rezessiven Erbgang ausgeschlossen.
6. Eine Schwester V_{26} des Zwerges V_{27} ist Konduktorin und hat zwei zwergwüchsige Söhne (VI_{17} und 18).

Zusammenfassung

Es wird über eine Sippe mit Dysplasia spondyloepiphysaria tarda berichtet, bei der die klinische Symptomatik und der Erbgang deutliche Unterschiede vom bekannten Bild der Morquioschen Krankheit aufweisen. Die Krankheit manifestiert sich erst um das 10. Lebensjahr oder später. Die Deformationen des Skelettsystems betreffen hauptsächlich die Wirbelsäule, weniger den Thorax und das Becken, während die peripheren Wachstumsfugen nur geringfügig oder gar nicht befallen sind. Die Verschlechterung nimmt nur langsam im Laufe des Lebens zu. In dieser Sippe erkrankten 11 Männer, von denen 8 von mir untersucht werden konnten. Es liegt X-chromosomal-recessiver Erbgang vor. Die auffallende Ähnlichkeit der klinischen Symptomatik und der Genetik mit den in der Literatur beschriebenen Familien berechtigen zu der Annahme, daß es sich bei der Dysplasia spondyloepiphysaria tarda um ein vom Morbus Morquio gut abgrenzbares, eigenständiges Krankheitsbild handelt, wie dies von Lamy und Maroteaux gefordert worden ist.

Literatur

- DAM E. (1928). Zwergwuchs mit unsicherer Diagnose bei drei Brüdern. *Acta Med. Scand.*, **68**: 547.
- JACOBSEN A. W. (1939). Hereditary osteochondrodystrophia deformans (Morquio's disease). *J. Am. Med. Ass.*, **113**: 121.
- LAMY M., MAROTEAUX P. (1961). Les Chondrodystrophies Génotypiques. Paris.
- MAROTEAUX P. et al. (1957). La dysplasie spondylo-épiphysaire tardive. Description clinique et radiologique. *Presse Méd.* **65**: 1205.
- MERLEN G. (1952). Les chondrodysplasies spondylo-épiphysaires. Etude radiologique et essai de classification. Thèse, Lille, No. 1, zit nach Lamy M., u. P. Maroteaux.
- MORQUIO L. (1929). Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Bull. Soc. Pédiat.* **27**: 145. *Arch. Med. Enf.*, **38**: (1935), 5.
- NILSONNE H. (1927). Eigentümliche Wirbelkörperveränderungen mit familiärem Auftreten. *Acta Chir. Scand.*, **62**: 550.
- VOLHARD E., DRIGALSKI W. v. (1937). Über eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung des Rumpfskeletts. *Zbl. Inn. Med.*, **58**: 243.
- WAROT: zit. bei Merlen G.

RIASSUNTO

Viene descritta una famiglia con displasia spondilo-epifisaria tarda. Tale disostosi differisce notevolmente dal Mb. di Morquio sia per la sintomatologia che per il meccanismo di trasmissione. La malattia in questione insorge dall'età di 10 anni in poi. La deformazione del sistema scheletrico è principalmente a carico della colonna vertebrale, risultando minore per torace e pelvi. La degenerazione aumenta lentamente nel corso della vita. In questa famiglia

erano affetti 11 individui di sesso maschile, 8 dei quali sono stati esaminati. Si avanza l'ipotesi che la disostosi in questione venga trasmessa con un meccanismo recessivo legato al cromosoma X. La notevole analogia nelle caratteristiche cliniche e genetiche con le famiglie descritte nella letteratura giustifica l'assunto che la displasia spondilo-epifisaria tarda sia una malattia indipendente ben diversa dal Mb. di Morquio, come sostenuto da Lamy e Maroteaux.

SUMMARY

A family with dysplasia spondylo-epiphysaria tarda is reported. This dysostosis clearly differs both clinically and genetically from Morquio's disease. The onset is at the age of ten or later. The skeleton deformation concerns mainly the vertebral column and lesser the thorax and pelvis. In the course of life the degeneration increases slowly. Eleven male members of this

family were affected and out of these eight have been examined. An X-linked-recessive inheritance is suggested. The remarkable clinical and genetical analogy with the families described in the literature justifies the assumption that the dysplasia spondylo-epiphysaria tarda be an independent disease clearly differing from Morquio's one (Lamy and Maroteaux).

RÉSUMÉ

Il s'agit d'une famille avec dysplasie spondylo-épiphysaire tardive. Cette dysostose diffère distinctement de la maladie de Morquio par le diagnostic médical et par le mode de transmission héréditaire. La dysplasie spondylo-épiphysaire se manifeste vers l'âge de 10 ans ou après. La déformation du squelette se produit surtout dans la colonne vertébrale (brièveté du tronc), moins souvent dans le thorax et bassin. Au cours de la vie la dégénérescence

s'accroît lentement. Onze individus ♂ de cette famille étaient atteints, 8 desquels ont été examinés. Il paraît s'agir d'une transmission récessive liée au sexe. L'analogie du diagnostic médical et génétique avec les familles décrites dans la littérature justifie l'affirmation que la dysplasie spondylo-épiphysaire soit une anomalie particulière différant de la maladie de Morquio (Lamy et Maroteaux).