Casos clínicos

GARGOLISMO O SINDROME DE HURLER

Por el Dr. MIGUEL FIGUEROA M.

Hospital de Niños Roberto del Río.

La lipocondrodistrofia o gargolismo es una enfermedad de origen congénito, de tendencia familiar, caracterizada especialmente por alteraciones condrodistróficas del esqueleto y por el depósito en todos los tejidos de una sustancia probablemente de origen lipóideo.

Fué Hunter quien primero describió en 1917 estas alteraciones esqueléticas en un artículo que denominó "Una rara enfermedad en dos hermanos". Más tarde, Hurler, en 1919, describió dos casos similares. La presencia de depósitos anormales de lipoides en el organismo de estos enfermos fué señalada por Tuthill en 1919, estudiando el cerebro de uno de los casos de Hurler. Hasta el año 1948 se han publicado 119 casos.

Es una afección que tiene varias denominaciones: los alemanes la llaman disostosis múltiples; los ingleses, gargolismo, término que hace alusión al aspecto grotesco de ellos, los que por su gran cabeza, su enorme vientre, su boca ancha y sus extremidades atrofiadas recuerdan las gárgolas, figuras esculpidas en las catedrales; los norteamericanos la denominan lipocondrodistrofia, nombre que envuelve los rasgos sobresalientes de su anatomía patológica.

El aspecto caricatural de estos enfermos les da a todos un aire de familia, así como se parecen entre sí los acromegálicos, los mixedematosos o los mongólicos. Los síntomas clínicos más importantes son los siguientes.

- a) enanismo desproporcionado;
- b) macrocefalia;
- c) limitación en los movimientos articulares;
- d) xifosis dorso lumbar;
- e) abdomen protuberante;

- f) hígato y esplenomegalia;
- g) enturbiamiento corneal;
- h) retardo mental;
- i) signos radiológicos característicos.

a) El enanismo es, a veces, muy acentuado: el caso de Ellis y Sheldon a los 18 años de edad tenía la talla y el peso de un niño de tres años. Es un enanismo desproporcionado: las extremidades inferiores aparecen extremadamente largas, debido a que el tronco está reducido en su diámetro vertical por la xifosis dorsolumbar por una parte y por el aplanamiento de los cuerpos vertebrales por otra.

b) La macrocefalia es uno de los síntomas más constantes y se encuentra ya muchas veces al nacer; haciendo ya sospechar el diagnóstico a esta edad: sobre la superficie del cráneo se palpan prominencias óseas por hiperostosis, irregulares y a veces muy acentuadas; la frente es prominente, haciendo por esto contrastar más la nariz típicamente en silla de montar; las ventanillas nasales son amplias y hay una continua secreción nasal; la cara es voltuosa; los labios gruesos, siempre entreabiertos para dar salida a una lengua grande que no cabe en la boca; el paladar es ojival, los dientes son pequeños y muy separados entre ellos; la voz es ronca; los párpados están hinchados y hay un ligero exoftalmus; las córneas están uniformemente enturbiadas, con aspecto lechoso, impidiendo la visión normal; el cuello es muy corto, por lo que tiene la impresión de que la cabeza estuviera como sentada en el tórax; esta corteidad se debe al aplanamiento de los cuerpos vertebrales cervicales. Esta configuración de la cabeza, unido al aspecto

de retardo mental, impresionan a primera vista como niños afectos de un cretinismo tiroideo y es generalmente el primer diagnóstico que se formula.

c) La limitación de los movimientos articulares es también característica: afecta a casi todas las articulaciones, pero es especialmente notable en las escapulo-humerales, en donde el movimiento de abducción completa es imposible sin arrastrar la escápula; le siguen en intensidad los codos, las rodillas y muñecas; adoptan en las manos actitud característica de mano en garra, debido a la flexión permanente de los dedos. Estas limitaciones en los movimientos articulares hace que las extremidades permanezcan siempre en flexión y se deben a las disostosis de las extremidades óseas, como veremos oportunamente en la exposición radiológica.

d) La xifosis afecta a la 12ª dorsal y primeras lumbares y es debida al aplanamiento de sus cuerpos vertebrales, los que por su estado distrófica no pueden soportar el peso del tronco. La xifosis, por una parte y el abdomen protuberante, por otra, dan a estos enfermos, al mirarlos de perfil, un aspecto característico.

e) El abdomen prominente es el resultado de la hépato y esplenomegalia, los que, a su vez, son una consecuencia de los depósitos anormales de esta sustancia lipoidea aún no bien identificada. El hígado llega a veces muy por debajo del ombligo; en este descenso debemos también considerar la parte que corresponde al hecho de que no cabe en el tórax estrechado. Este abdomen protuberante está casi siempre coronado por una gran hernia umbilical.

f) El enturbiamiento corneal, como ya dijimos, es uniforme, bilateral y de aparición precoz; se diferencia de la queratitis luética, porque no tiene vascularización; es progresiva y lleva hasta la pérdida completa de la visión útil. Se presenta más o menos en 75 % de los casos; para otros se presentaría en el 100 %, si consideramos que existirían formas sub-clínicas, sólo visibles al

microscopio corneal. En el fondo de ojo se encuentran a veces lesiones parecidas a las de la idiocia amaurotica familiar.

h) El retardo mental está presente en el 80 % de los casos, aproximadamente y adopta todos los grados de intensidad; es también de aparición precoz; frecuentemente la inteligencia es normal en los primeros años.

Fuera de estos grupos sintomáticos casi siempre presentes, incidentalmente podemos encontrar los siguientes: retardo en el cierre de la fontanela anterior; engrosamiento de las epifisis, especialmente de la muñeca, como se ve en el raquitismo y en la enfermedad de Morquio; hernia inguinal; hipertriosis de los hombros y de la espalda; edema papilar y atrofia del nervio óptico; disminución de la agudeza auditiva; insuficiencia cardíaca (que ha sido la causa de muerte de dos casos de los hasta ahora publicados). Es frecuente también que estos enfermos presenten "marcha de pato", debido a una luxación congénita de las caderas, como sucede en el caso que presentamos.

i) Si bien es cierto que la mayoría de los signos mencionados, cuando presentes, nos permiten hacer un diagnóstico, son las alteraciones radiológicas las que lo confirman.

Estos signos radiológicos se resumen así:

1) Bóveda craneana grande y deformada con una silla turca alargada y de poca profundidad. Separación de las órbitas, excesivo desarrollo de las alas menores esfenoidales y escaso tamaño de la rama ascendente del maxilar superior.

2) Engrosamiento de las extremidades externas de las clavículas.

3) Xifosis de la duodécima dorsal y 1ª y 2ª lumbares.

4) Costillas inferiores estrechadas en su extremidad posterior y ensanchadas hacia adelante, con aspecto característico en cinta.

5) Aplanamiento del acetábulo y cavidad glenoidea poco profundos y esca-

so desarrollo del isquion respecto al hueso iliaco.

6) Cabeza de los húmeros inclinados hacia la línea media, lo que impide la correcta abducción.

7) Ensanchamiento de las diáfisis humerales.

8) Deformidades de coxa-valga.

9) Epífisis distales del radio y cúbito inclinadas una hacia la otra.

10) Retardo en la edad ósea.

11) Falanges y huesos del metacarpo anchos, cortos, con anchos espacios medulares y toscas trabeculaciones.

Se han registrado estas alteraciones óseas en lactantes hasta de 6 meses, en un caso en que existía ensanchamiento del radio y húmero y deformación incipiente y progresiva de la 2ª vértebra lumbar.

La composición química sanguínea es normal (no se han hecho determinaciones de metabolismo basal). Se han descrito granulaciones anormales en el protoplasma de los neutrófilos, que en nuestro caso no hemos encontrado, ni en la sangre ni en la biopsia medular esternal.

Anatomía patológica. — Se han publicado 6 protocolos de autopsia. En los núcleos optoestriados de cinco de ellos se encontraron células repletas de gránulos que rechazaban el núcleo hacia la periferia. Prácticamente estos gránulos se encontraron en la mayor parte de los tejidos: hígado, bazo, ganglios linfáticos, miocardio, endocardio, riñones, hipófisis, tiroides y paratiroides y glándulas suprarrenales. También se les encontró en las células corneales y en los osteoblastos; esto último explicaría las alteraciones en el crecimiento. La naturaleza exacta de esta sustancia no ha sido aún bien determinada, debido a que no toma bien las sustancias colorantes de identificación corrientes, pero la similitud de estos depósitos con los encontrados en aquellas enfermedades conocidas por alteración del metabolismo lipóideo, dejaron pocas dudas del parentesco entre ellas.

El aumento en el tamaño de la silla turca no siempre se acompaña de aumento en el tamaño de la hipófisis y se observa más o menos en la mitad de los casos.

En varios casos se ha encontrado dilatación de los ventrículos cerebrales, ya sea por ventriculografía o por autopsia; esta hidrocefalia, unida a un aumento de la masa cerebral y a las hiperostosis de los huesos del cráneo, explicarían la macrocefalia.

Son de interés las alteraciones histológicas encontradas en la hipófisis. Se encontró hipófisis grande en dos autopsias; en una había hiperplasia celular generalizada, en la otra depósitos lipóideos, especialmente en las células cromóforas. En otras 2 autopsias, la glándula era de tamaño normal y su histopatología dió en una, zonas de degeneración en el lóbulo anterior y en la otra, zonas de infiltración lipóidea. En el tiroides se ha encontrado hiperplasia, o bien, hipoplasia.

Hipogenitalismo se ha observado en las niñas que han pasado la pubertad; no así en los varones, los que han demostrado desarrollo sexual normal. En general, podemos decir que las alteraciones endocrinas que se observan son secundarias al proceso de infiltración lipóidea de las glándulas respectivas; y son, pues, un síntoma más y no la causa primera e íntima del síndrome, como parecería a primera vista.

Cortes histológicos de las epífisis revelan irregularidades del cartílago de crecimiento, no habiendo dudas de que éste es el sitio de las alteraciones en el esqueleto.

Etiología. — Como ya hemos hecho mención, lo más probable es que se trata de una enfermedad por depósito anormal en los tejidos de una sustancia pariente de los lipoides; pertenecería, pues, al grupo de enfermedades llamadas de acumulación o tesaurosismos, de las cuales se conocen hasta hoy dos grupos: las por acumulación de glicógeno y las por acumulación de lipoides o lipoidosis. Entre las primeras tenemos la enfermedad

glicogénica de von Gierke, y entre las segundas se distinguen tres, según la naturaleza del lipóide acumulado; si éste es un fosfátido, tenemos la enfermedad de Nieman Pick; si es un cerebroside, la enfermedad de Gaucher, y si es una esterina, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian. Y en realidad llama la atención el hecho de que el gargolismo y ellas presentan muchos síntomas comunes: alteraciones en el crecimiento, hígato y esplenomegalia, trastornos oculares, deficiencia mental y alteraciones óseas.

Hay en el gargolismo una marcada tendencia hacia la incidencia familiar y así, de los 44 casos conocidos, hay 9 ejemplos en los cuales estaban afectados dos miembros de la familia; hay otro ejemplo en el cual enfermaron tres niños de una familia de cinco hermanos. Veinticinco casos eran varones y 19 eran hembras.

Diagnóstico. — Puede hacerse "de visu" cuando se ha visto un caso anteriormente: la gran cabeza, el cuello corto, la xifosis dorso lumbar, el abdomen protuberante, el enanismo desproporcionado, el enturbiamiento corneal y el retardo mental son característicos. Las dificultades aparecen cuando se está en presencia del primer caso; se piensa entonces en cretinismo, en raquitismo tardío, etc. En el momento del nacimiento ha estado presente la macrocefalia en varios casos; en un caso se ha constatado, al nacer, la limitación de los movimientos. El enturbiamiento corneal ha aparecido antes de los seis meses. El desarrollo estatural no ha estado muy afectado en los primeros dos años. El retardo mental es progresivo, siendo la inteligencia frecuentemente normal en los primeros meses. La enfermedad no ha sido diagnosticada en el recién nacido, a pesar de que la historia retrospectiva revela que ya existían algunos síntomas en esa época de la vida.

Diagnóstico diferencial. — El más importante es con la enfermedad de Morquio, también una condrodistrofia de tendencia familiar, pero que no presenta opacidades corneales, alteraciones men-

tales ni hígato y esplenomegalia; estos enfermos adoptan en la posición de pie una actitud característica en cuclillas y el ensanchamiento de las epífisis, especialmente de las muñecas, es muy acentuado. Las alteraciones radiológicas en ambas afecciones son parecidas. El D. diferencial con el raquitismo ofrece tantas dificultades y las típicas alteraciones óseas y sanguíneas de éste son de gran ayuda, unidas a la ausencia de retardo mental y alteraciones oculares.

Pronóstico. — Malo en cuanto se refiere a recuperación completa. El paciente que más ha vivido ha llegado a los 18 años. Se han registrado seis muertes, el más joven le los cuales tenía 3 años. La causa de muerte más común ha sido por falla cardíaca. Cuando la enfermedad se limita al esqueleto sin gran compromiso cerebral u ocular, el pronóstico es por cierto mejor. En las mujeres hay retardo en el desarrollo sexual.

Tratamiento. — Ninguno. Requerir la colaboración del ortopedista o del oftalmólogo cuando sea necesario. Se ha usado la terapia tiroidea sin ningún resultado, a pesar de que tiene algunos partidarios.

Los padres deben ser advertidos de que la enfermedad puede aparecer en futuros hijos.

CASO N° 1. — Mariana U. — De 8 años y 7 meses de edad.

Su madre tuvo serología positiva durante el embarazo, la que se hace negativa después de intenso tratamiento. Su padre es sano, bebedor moderado. Son tres hermanos, siendo los demás sanos. No hay antecedentes endocrinos ni neuropsiquiátricos ni consanguinidad. El embarazo y el parto fueron normales; el recién nacido fué normal y pesó 3,300 g. Mantuvo su cabeza a los 4 meses y anduvo a los 2 años, notándose desde entonces una marcha "de pato", por lo que deciden consultar en un Servicio de Ortopedia, donde la someten a tratamiento de luxación congénita de las caderas; estuvo enyesada durante 7 meses, al cabo de los cuales no se observa mejoría. A esta misma edad de 2 años llama la atención de los padres el crecimiento desmesurado de la cabeza, el que los ojos empiezan a ponerse "saltones" y a enturbiarse y

que no ve bien, especialmente de noche; al mismo tiempo su lengua empieza a agrandarse y pasa con la boca entreabierta; la respiración nasal es difícil y su voz es ronca. Su carácter alegre se torna huraño y triste y su progreso psíquico no es satisfactorio. Sigue concurriendo al Servicio de Cirugía, desde donde nos la envían para estudio endocrino.

En su examen de ingreso constatamos lo siguiente: talla y peso de 4½ años (tiene 8½); enanismo desproporcionado; macrocefalia (circunferencia craneana: 52½); cara voltuosa, párpados hinchados, ligero exoftalmus, opacidad corneal de ambos ojos; fondo de ojo al parecer normal; frente prominente; nariz en silla de montar; voz ronca nasal; no hay vegetaciones; hipertrofia de las amígdalas; labios gruesos, prominentes, macroglosia; dientes pequeños, ampliamente separados unos de otros; rinitis crónica con tendencia atrófica; cuello corto; tórax corto; ligera xifosis dorso-lumbar; abdomen protuberante; hepatomegalia (hígado a 4 traveses); esplenomegalia (bazo se palpa); hernia umbilical voluminosa; limitación de los movimientos articulares, especialmente acentuados en los hombros, codos, rodillas y dedos de las manos; ambas clavículas aparecen deformadas; retraso mental y marcha de pato. Calcio y fósforo sanguíneo normales; sedimentación globular: 1 mm; colesterinemia normal: 1.98; examen deposiciones: negativo; Mantoux 1 o/oo; negativo; hemograma y mielograma: normales. El estudio radiográfico del esqueleto dió el siguiente resultado:

Radiografías de cráneo (ant. post. y lat. der.): Hipertrofia difusa, especialmente acentuada en las regiones parieto-temporales. Cráneo alargado en el sentido antero-posterior. Silla turca extendida y poco profunda. Soldadura de la sincondrosis eseno-occipital. Osteoesclerosis de ambos peñascos. Escaso desarrollo del maxilar inferior, especialmente en la rama ascendente.

Radiografías de tórax, costillas, hombro y brazos: Engrosamiento de la extremidad interna de ambas clavículas. La extremidad posterior de las tres últimas costillas se observan adelgazadas en forma de cinta y el cuerpo de las mismas se presenta engrosado.

Gran desarrollo bilateral del acromión. Húmero varus bilateral. Discreto engrosamiento de la diáfisis humeral izquierda.

Radiografía de la columna dorso-lumbar: Aplastamiento de la cara anterior en su parte superior de los cuerpos vertebrales de los lumbares 2 y 3.

Radiografía de pelvis: Luxación congénita bilateral de la cadera, apoyada iliaca anterior. Intensa aplasia de ambos cótilos. Coxa valga bilateral. Escaso desarrollo de ambos pubis e isquiones en proporción a los huesos ilíacos.

Radiografía de carpo y mano: Desarrollo óseo normal para la edad. Atrofia de la segunda falange del dedo meñique. Resto nada de especial.

Conclusión radiológica: Gargolismo o Síndrome de Hurler.

CASO N° 2. — Fresia R. — 9 años de edad real; edad aparente: 3 años.

Sus padres son primo hermano. Su madre tuvo Kahn positivo 4 meses después del parto. El padre tiene serología negativa. Tiene dos hermanas sanas. El embarazo fué normal; el parto difícil; el recién nacido fué normal, ignoran el peso de nacimiento. Conjuntivitis purulenta a los diez meses, después de la cual queda con los "ojos turbios", según expresión de la madre. Anduvo a los 18 meses; primeras palabras a los 18 meses. Se interesaba por el ambiente ya a los 8 meses. A los 3 años la cabeza empieza a crecer en forma extraordinaria; lo mismo notan en la lengua y un aumento extraordinario del vello en el dorso y en las extremidades superiores. A los 4 años consulta en la Policlínica de Medicina de nuestro Hospital, donde, además de los síntomas ya mencionados, se constata una opacidad parenquimatosa de la córnea, xifosis dorso lumbar y una gran hernia umbilical. No hay diagnóstico. No vuelve a consultar. Concorre a nuestro Servicio en mayo de este año: constatándose ya todos los síntomas clásicos de esta

enfermedad, los que quedaron consignados en la ficha de consulta, pero el diagnóstico que hicimos fué, como en el caso anterior, de hipotiroidismo. Fué después, cuando ya conocíamos el primer caso, y haciendo el estudio de las radiografías de Fresia, que se hizo el

típicas alteraciones radiológicas. Estas últimas son más características en el caso Nº 2.

Los casos presentados son los dos primeros descritos en el país.

diagnóstico de gargolismo. La reacción de Kahn fué negativa; la colesterinemia aumentada; 4,4 por ciento. Examen ocular: opacidad difusa de ambas córneas; parálisis del recto externo del ojo derecho; nistagmo.

Resumen.

Se presentan dos casos de lipocondrodistrofia o gargolismo, reuniendo cada uno de ellos la sintomatología típica: macrocefalia, opacidad corneal, xifosis dorso-lumbar, hepatomegalia, enanismo desproporcionado, retardo mental y las

Summary.

Two cases of lipocondrodystrophy or Gargoylim are reported. These are the first two cases to be reported in this country. Both cases had the typical symptomatology: macrocephaly, corneal opacity, dorso-lumbar kyphosis, hepatomegaly, disproportionate dwarfism, mental retardation and the typical radiological changes. These changes are more characteristic in case 2.

Bibliografía.

- 1.—BRENNEMAN. — Practice of Pediatrics.
- 2.—REILLY, W. A. — Jour. Dis. of Children. Vol. 62, 1941.
- 3.—KRESLER, R. I. and AEGERTER, E. E. — Hurler's Syndrome. Jour. of Ped. Vol. 12, 1938.
- 4.—HELMHOLTZ and HARRINGTON. — Am. Jour. Dis. of Children. Vol. 41, 1931.
- 5.—HOLT y HOWLAND. — Tratado de Pediatría.
- 6.—REILLY, W. ANTHONY and STUART, L. — Gargolism. Am. Jour. of Dis. of Ch. Vol. 75: 595-607, 1948.
- 7.—LAHEY, LOMAS and WIRTH. — Lipocondrodystrophy (Gargolism). Jour. of Ped. Vol. 31: 220-226, 1947.
- 8.—CAFFEY, JOHN. — Pediatrics X Ray Diagnosis, 1945.
- 9.—THOMAS, FAIRBANK. — British Journal of Bones and Joints, Vol. 31-B: Nº 2, 1949.