

CASOS CLINICOS

GARGOILISMO O ENFERMEDAD DE HURLER

Dr. LEONIDAS POBLETE

Cátedra de Pediatría del Prof. Arturo Scroggie.
Hospital "Roberto del Rio". Santiago.

Hace solamente algunos años que esta enfermedad no figuraba sino como una curiosidad en la literatura médica; pero últimamente con el aumento de los casos publicados y las discusiones acerca de su etiología y patogenia aún no dilucidadas completamente, ha pasado a formar parte de un grupo de enfermedades consideradas como alteraciones del metabolismo: los llamados "inborn errors of metabolism" ya que no otra cosa es lo encontrado y su interpretación.

En 1900 John Thompson, del Hospital Real de Edimburgo, presentó un caso de Gargoilismo al cual dió el nombre del joven paciente "Mac L'disease".

El mérito indiscutible de la primera publicación ya ordenada y completa, se debe al Profesor Von Pfaundler y a su alumna Gertrud Hurler, (1919), de ahí el nombre con que, por muchos años, se conoció esta enfermedad en la literatura médica mundial. Enfermedad de Pfaundler-Hurler o simplemente Hurler, denominación que aún se conserva en la literatura médica alemana y en casi todos los países europeos. Otros autores siguen considerándolo un síndrome.

Hurler, en 1951, propuso el nombre de Disostosis Múltiples de Pfaundler Hurler. El nombre de Disostosis se dió al tomar en cuenta las alteraciones más importantes de los huesos. Como a veces estos no se presentan la denominación debió abandonarse.

Los casos publicados por Pfaundler y Hurler fueron después estudiados por patólogos como: Schminke, Spätz y Spiel-mayer y encontraron lesiones nerviosas histológicas semejantes a las encontradas en la enfermedad de Tay-Sachs, hecho también corroborado por otros autores. Estos hechos vinieron a complicar aún más la interpretación patogénica del cuadro.

Los caracteres de tinción de las células revelaron la presencia de sustancias lipóidicas, hecho que sirvió para darle el

nombre de lipocondrodistrofia, agregando así una nueva denominación que pretende dar una explicación patológica del cuadro. El primero en darla fué Washington en 1940 y durante varios años fué la exclusiva usada en la literatura médica en los EE. UU. En la actualidad, con el perfeccionamiento de las técnicas biológicas e histoquímicas, esta patogenia ha comenzado a ser abandonada ya que se ha demostrado que no son propiamente lípidos y glicógenos los depositados anormalmente en las células; sino sustancias relacionadas con ellas: Glicolipoides-Polisacáridos y mucopolisacáridos. Otros autores creen haber demostrado la presencia de sustancias protéicas especiales análogas a las mucoproteínas. En el sistema nervioso no hay aumento de gangliosidos, ni cerebrosidos.

Estos hechos siguen siendo estudiados por los biólogos y los patólogos, y creemos que aún dista mucho para que la absoluta verdad sobre la patogenia sea establecida.

El nombre de Gargoilismo dado en 1936 por Elli. Sheldon y Capon, ha venido lentamente reemplazando a los anteriores. Fué dado tomando en consideración los rasgos morfológicos de los enfermos, que más que seres humanos se parecen a los monstruos denominados Gargolas y que adornan las catedrales góticas. Este nombre junto con la denominación dada por los alemanes creemos que son las más apropiadas, ya que las otras se prestan a discusiones.

En nuestro país los únicos casos publicados datan de 1950.

SINTOMATOLOGÍA

La sintomatología más característica es la morfológica. Enanismo; Apariencia especial de la cara, de ahí el nombre. Cara burda. Labios gruesos. Prognatismo. Deformidades óseas características: cráneo dolicocefalo, oxicefalia, turricefalia, escafocefalia.

Limitación de la función en las articulaciones; a veces anquilosis. Lesiones radiológicas típicas: Hiperostosis craneana o frontal interna; Deformidades de las costillas (adelgazamiento en las últimas costillas). Deformidades de las vértebras acortadas en sentido sagital. En las vértebras lumbares, 1ª y 2ª, desplazamiento, lo que da la deformidad típica en esa zona. En los huesos largos, engrosamiento diafisario. Cúbico corto y grueso. Metacarpiños en forma de botella. Deformidades típicas en la punta de los dedos lo que da la mano en garra. Silla turca grande o normal. Opacidad corneal total o parcial revelable por la lámpara de hendidura. Sordera. Psiquismo bajo. Indemnidad relativa de los exámenes de laboratorio. Metabolismo basal normal. Abdomen prominente, a menudo hernia umbilical. En ciertos casos hay lesiones cardíacas. En

algunas niñas ha sido descrita precocidad sexual.

ETIO PATOGENIA

Mucho se ha discutido y aún es un punto no dilucidado completamente. Sería un error hereditario del metabolismo transmitido por las mujeres sanas.

En un principio se pensó que sería un almacenamiento de lipoides, por lo que se le dió en un tiempo el nombre de Lipcondrodistrofia.

Actualmente, a la luz de nuevas técnicas histoquímicas y biológicas se piensa que es un defecto enzimático del metabolismo de los polisacáridos o de algunos de sus componentes y aún de glicolípidos. Se diferencian, por lo tanto, de las Tesaurismosis en que no hay propiamente depósitos de sustancias lipídicas ni alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Lo resumiremos en el cuadro siguiente:

	Morquio	Gargoilismo	Acondroplasia
Fecha de Inic.	1 a 4 años	Variable alrededor de 4 años.	Al nacer
Caracteres del esqueleto	Deformidades múltiples especialmente columna y Torax.	Deformidades múltiples esqueléticas: cráneo huesos largos y columna.	Tronco, extremidades y base del cráneo.
Desarrollo óseo	Alterado	Alterado	Alterado
Herencia	Recesiva unida al sexo.	Recesiva unida al sexo.	A veces hereditaria.
Desarrollo Psíquico	Normal	Generalmente deficiente	Normal
Trastornos oculares	No existen	Generalmente Opacidad corneal	No existen
Enanismo	Sí	Sí	Sí
Desarrollo sexual	Normal	A veces precocidad sexual (muj.)	Normal

CASUÍSTICA

CASO Nº 1.

Catlos Soto Cros. — Edad 7 años 11 ms. Talla: 1.15 cms. (n. 1.23 cms.). Supraumbilical 49 cms. (n. 64 cms.) Infraumbilical 66 cms. (n. 59 cms.) Peso 24 K. 500 grs. (n. 23 K.).

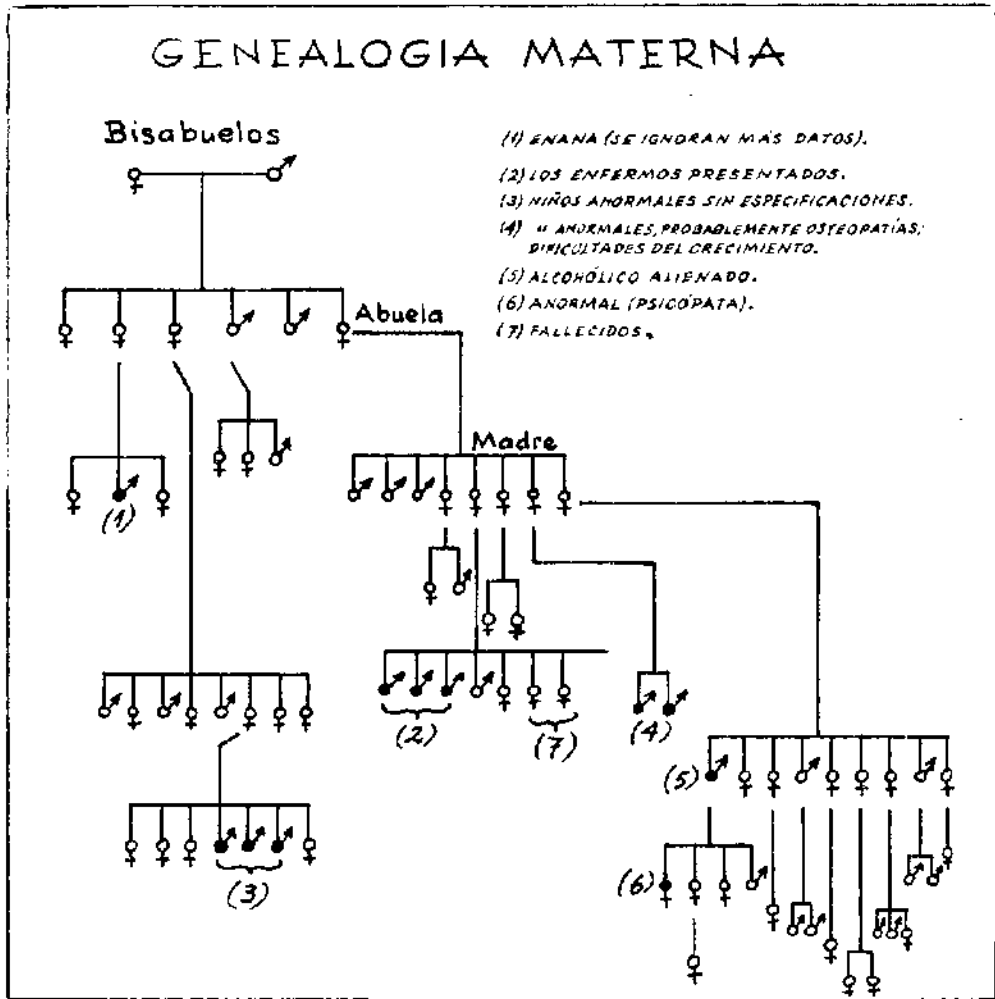
Antecedentes hereditarios: Madre ap. sana serología (—). 7 embarazos, 5 hijos vivos, 2 fallecidos, 1 al nacer, el otro a 2 días. 2 hijos con las mismas características del niño. 2 ap. sanos (hombre y mujer). Abuelo materno, sordo, con caracteres similares a los de los niños. (Se incluye el árbol genealógico materno).

Padre: 35 años, sano. Serología (—).

Antecedentes personales: De término. Parto normal. 4 K. al nacer. Desde el nacimiento deformidades en las manos. Enfermedades ant. Bronconeumonía a los 2 años. Urticaria a los 5 años, Vacuna antivariólica a los 3 años.

Enfermedad actual comenzó 1 mes 4 días al ingreso con: vómitos, temperatura, inapetencia. Se hospitalizó en San Javier. Se encuentra un soplo cardíaco. Es enviado al Hospital "R. del Río" para su estudio.

Examen físico: Talla baja, lúcido, deambulación especial. Afebril, cara tosca, labios gruesos, prognatismo. Cráneo dolicocefalo. Pelo duro, seco. Distrofias dentáreas. Cuello corto, poco móvil. Cabeza como enclavada en el tórax. Clavículas prominentes. Angulo



xifocostal abierto. Pulmones n/e. Corazón: soplo sistólico grado tres, irradiado a la axila y dorso. Abdomen prominente. hernia umbilical. Hepatoesplenomegalia. Extremidades: limitación de los movimientos del codo, rodilla y hombro. Manos en garra. Brazos cortos. antebrazo ancho. Exámenes: Hemograma normal. Ex. de Orina: Leucocituria. Uremia: 0.24 por mil. Glicemia: 0.80 grms. por mil. Proteínas totales: 91.18 por mil. Colesterol 1.92 por mil. Pruebas hepáticas ligeramente alteradas. Ionograma: sin alteraciones de importancia. Metabolismo basal - 2%. Electrocardiograma normal. Electroencefalograma normal. Mielograma leves alteraciones. Inclusiones punteadas purpúricas en las células plasmáticas, inclusiones tipo Russell.

Informe Psiquiátrico: Niño inhibido. Marcadamente bradipsíquico. a través de una apreciación más o menos sumaria se juzga que su edad mental no alcance a 5 años. Radiología: cráneo, no hay lesión ósea.

Extremidades diáfisis gruesas. Edad ósea 5 años. Silueta cardíaca normal. Costillas: adelgazamiento de la 12ª costilla en ambos lados. Columna lumbar: disminución moderada de la altura de los últimos cuerpos vertebrales.

Biopsia Hepática: Infiltración Gliocogénica. Si bien es cierto que en las biopsias aparece la tinción como de infiltración glicogénica. a la luz de los conceptos más modernos sobre patogenia se puede pensar que se trate de un Glicolipido o Polisacárido, que se tiñen igual que Glicógeno pero para diferenciarlo hay que someter los cortes histológicos a la acción de fermentos siguiendo técnicas muy complicadas.

CASO Nº 2.

Raúl Soto Cros:

Edad: 9 años 7 meses.

Talla: 1 mt. 15 cms. (N: 1.32 cms.).

Peso: 22.200 grs. (N: 27.500 grs.).

Antecedentes hereditarios: Hermano del anterior.

Antecedentes personales: Embarazo normal, nacido en parto normal de término. 4 Kgs. al nacer. Desde el nacimiento llama la atención la deformidad de sus manos y la cabeza grande. Anduvo al año 2 meses. Comenzó a hablar al año y medio.

Vacunas: BCG. Antivaricólica a los 2 años. Mixta a los 3 años.

Alimentación: Pecho hasta el año, Sopas desde los 5 meses. Después del año leche de vaca y alimentación de adulto.

Enfermedades anteriores: Bronconeumonía en la infancia.

Enfermedad actual: Desde la edad de 3 años, más o menos, la familia ha observado la aparición de las deformidades de los brazos, piernas y cara, los cuales han ido lentamente progresando.

Examen Físico: Mal aspecto general. Características morfológicas especiales de la cara. Deambulación de tipo suigénesis. Voz ronca. Lúcido, orientado. Cráneo dolicocefalo. Malas implantaciones dentáreas. Nariz sentada. Cuello corto, casi inmóvil. Tórax estrecho deformado, xifoescoliosis. Pulmones nada especial.

Corazón: soplo sistólico grado 2 irradiado a la axila y dorso, Punta late en el quinto espacio en la línea mamilar.

Abdomen: globuloso; hepatoesplenomegalia marcada. Extremidades: limitación de los movimientos de las articulaciones del codo y rodillas. Estas últimas están ensanchadas. Genitales: nada especial.

Reflejos: normales.

Exámenes de Laboratorio: Hemograma: linfocitosis. Mielograma: dentro de límites normales. Orina: hematuria moderada. Uremia: 0,30. Glicemia: 0,88. Ionograma: dentro de límites normales. Proteínas: totales disminuidas. Electroencefalograma: normal. Metabolismo Basal: + 5%. Electrocardiograma: normal. Sondaje Cardíaco: hipertensión discreta de las arterias pulmonares y ventrículo derecho. Hipertensión capilar pulmonar grave, Débito cardíaco disminuido. No hay signos de Shunt arteriovenoso y veno arterial. Este examen ensombrece el pronóstico del enfermo porque con estos síntomas existe la posibilidad de una insuficiencia cardíaca derecha aguda o complicaciones pulmonares graves. Estudio radiológico: Silla Turca ensanchamiento de las apófisis clinoides anteriores. Engrosamientos diafisarios múltiples. Deformidad del contorno anterior de los cuerpos vertebrales L2 y L3. Deformidades óseas características de las manos.

Estudio Psíquico. niño inhibido. Notoriamente bradipsíquico. Estimamos que su edad mental corresponde más o menos, a 5 años.



Figura 1: Fotografía de los 3 hermanos. Nórese la facies característica, el cuello corto, el abdomen prominente y la "mano en garra".



Figura 2: Hiperostosis frontal interna que afecta a la cortical del hueso.

CASO Nº 3.

Angel Soto Cros: Edad: 11 años 6 meses. Talla: 1.16 cms. (N: 1.42 cms.).

Peso: 24.200 Grms. (N: 34 Kg).

Antecedentes hereditarios: Hermano del anterior.
Antecedentes personales: P. N. T. 4½ Kg. al nacer. Deformidad de las manos desde el nacimiento. Cabeza grande que llamó la atención al nacer. Ha sido sordo desde el nacimiento. por esta razón habla en forma gutural. Es capaz aún de leer en forma apenas inteligible. La deambulación comenzó a los 2 y medio años. más o menos.

Enfermedades anteriores: Colitis a repetición en la infancia. Vacunas: BCG Antivaricélica y Mixta.

Enfermedad actual: Desde la época en que comienza a caminar ha llamado la atención las deformidades de las piernas y brazos. las alteraciones de la cara han ido acentuándose paulatinamente.

Examen Físico: Cara especial. Cráneo dolicocefalo. leve hipertelorismo. Piel: psoriasis gutata y numular generalizada. Musculatura de los antebrazos atroficas. marcado desarrollo de la región deltoidea. Cabeza: hundida en los hombros. Dentadura de implantación defectuosa. Macroglosia. Ojos: nada especial. Cuello: corto con movimientos limitados. Tórax: deforme estrecho. Pulmones: nada especial. Corazón: soplo sistólico suave grado I. Abdomen prominente. Hepato-esplenomegalia marcada. Genitales: normales. Extremidades: semiflexión de los antebrazos y piernas. manos en garras. Exámenes de Laboratorio: Hemograma normal. Mielograma normal. Uremia: 0.30. Glicemia: 0.74. Ionograma normal. Electrocardiograma normal. Metabolismo Basal más uno por ciento. Radiología: deformidades típicas en las manos. costillas y vértebras lumbares. Examen Psiquiátrico: edad mental baja, vocalización defectuosa, sordera. Examen Oftalmo-

lógico: O. I. dos pequeñas opacidades corneales posteriores parenquimatosas (lámpara de hendidura). Biopsia Hepática: infiltración glicogénica.

CASO Nº 4.

Gustavo González Quezada.

Edad: 1 año 1 mes 22 días.

Talla: 58½ cms. (N:74.6 cms.). Peso: 4.500 grms. (N: 10.300 grms.).

Supraumbilical: 30 (N: 45½).

Infraumbilical: 28,5 (N: 29,1).

Antecedentes hereditarios: Madre 19 años. ap. sana. Unico embarazo. Padre 21 años. se ignoran datos. No hay consanguinidad. Se ignoran datos precisos familiares.

Antecedentes personales: Embarazo: Vómitos durante todo el embarazo: en tres ocasiones estado febril durante los tres primeros meses del embarazo. Erupción cutánea que aparece al cuarto mes de embarazo y aún subsiste. Peso de nacimiento se ignora. Parto N. de. T. Al nacer, pie plano valgo. *Enfermedades anteriores:* a los 2½ mes., hernia inguinoescrotal derecha. Se hospitaliza, y se opera de su hernia. En esta hospitalización llama la atención su cara mongoloide y sus manos deformes. Las extremidades inferiores son cortas. Muslos y piernas incurvadas. *Flexión* de las piernas sobre los muslos. Pies plano valgo. Se presume. además. una luxación congénita de la cadera. Dado de alta sigue su control en policlínico donde se diagnostica raquitismo y distrofia. Un examen oftalmológico hecho en esta ocasión no revela alteraciones. En esta época hay marcada hipocalcemia. hipofosfatemia y fosfatasas altas. Una biopsia ganglionar hecha en esa época arroja el diagnóstico de metaplasia mieloides. Es hospitalizado por 2ª vez (5-3-57). En el examen físico hecho en esta época llama la atención el aspecto de su cara y las deformidades de las extremidades. Permanece durante 21 días en el hospital. Vuelve a una 3ª hospitalización (17-5-57) con el diagnóstico de

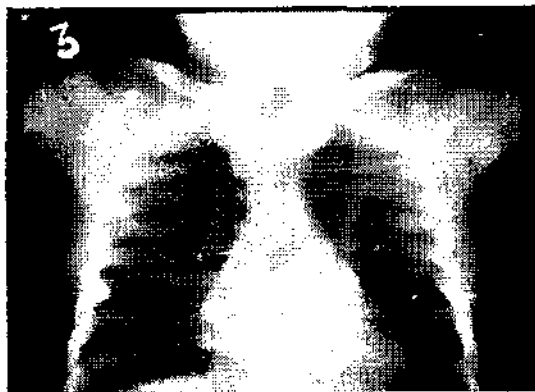


Figura 3: Ensanchamiento y posición horizontal de las costillas.

bronconeumonía, raquitismo, distrofia. El examen físico hecho en esta época hacen pensar al médico en un Gargoilismo. Además hay deformidades del tórax, de las manos y limitación en los movimientos del codo.

Abdomen: Hepatomegalia marcada.

Exámenes de Laboratorio: Hemograma: Anemia marcada con desviación a la izq. Reticulocitos: 2,7. Mielograma: Marcadas alteraciones de las diferentes series. Orina: hematuria. Examen Oftalmológico: párpados gruesos, especialmente el inferior. Al microscopio corneal se aprecia en el centro de la córnea depósitos punteados finos subepiteliales, refringentes más intensos hacia la periferia de la córnea. Estudio radiológico: no hay núcleos de osificación en el carpo. Acentuada oblicuidad de la extremidad diafisaria distal del cúbito. Rarefacción ósea de grado mediano. Metacarpianos engrosados. Pequeño defecto en forma de grada a nivel de la cara interior de la 1ª lumbar. Discreta xifosis lumbar alta. Conclusión: alteraciones descritas compatibles con el Gargoilismo. En este caso la radiología no ha revelado las alteraciones típicas de la enfermedad por encontrarse agregadas las lesiones óseas del raquitismo. Fallece a los 29 días de hospitalizado. Autopsia: cadáver con cara que recuerda la del gargoilismo. Pie bot. Encéfalo: superficie de corte liso y brillante. Pesó 405 grs. Cavidad torácica: corazón: 35 grs. Pulmones: Ganglios hiliares y paratraqueales ligeramente aumentados de volumen y rumefactos. Tráquea y laringe N/E. Intestinos N/E. Hígado con algunas



Figura 4: Deformación de los metacarpianos en forma de botella y de la última falange en ángulo.



Figura 5: Adelgazamiento de las últimas costillas a nivel de su inserción vertebral y aplanamiento de los cuerpos vertebrales de las primeras lumbares.

zonas blanquecinas y ramificaciones en la convexidad del lób. superior derecho. En la superficie del corte el parénquima está ligeramente amarillento, pesó 175 grs. Bazo: normal. Pesó 10 grs. Páncreas: aumentado de volumen. Riñones lobulados de aspecto turbio. 25 grs.

Conclusión: Bronconeumonía. ¿Gargoilismo? Se está verificando el estudio histológico y bioquímico.

La Figura N° 1 muestra el aspecto de los 3 hermanos (Casos N.os 1, 2 y 3) y las Figuras N.os 2, 3, 4 y 5 diversos aspectos radiológicos típicos de la enfermedad de estos mismos niños.

?

COMENTARIO

He querido publicar estos cuatro casos de Gargoilismo, enfermedad que si bien es cierto es rara, habría que considerarla en el diagnóstico diferencial de niños con trastornos del crecimiento. Para los endocrinólogos no será un problema específico de abordar, ya que no son disfunciones hormonales las que la producen. Sin embargo, tomando en cuenta los nuevos conceptos que la clasifican como enfermedad o error metabólico, podremos, desde este punto de vista, tener la esperanza de que se determine el mecanismo

íntimo que la produce para poder corregirlo.

Tomando en cuenta la herencia de estas anomalías con caracteres recesivos ligados al sexo podremos sospecharlos y yendo aún más lejos, abordar su prevención.

Al revisar la literatura pertinente llama la atención que los diversos autores den para ella síntomas distintos. Esto se puede explicar debido a que, hay diferentes caracteres genéticos que se conjugan en cada caso. Van desde las formas más graves hasta las descritas como larvadas e inaparentes (como el último de los casos aquí presentados), en los cuales hay caracteres subclínicos, que por exclusión nos pueden llevar al diagnóstico.

Dada la importancia que esto representa tendremos que mantenerlo siempre presente, ya que, al ser transmitida a los hijos pueden sumarse varios genes dispersos que irán a dar en el descendiente una forma típica de la enfermedad.

RESUMEN

Se describen 4 casos de Gargoylismo o Enfermedad de Hurler, 3 de ellos en hermanos, observados en el Hospital de Niños "Roberto del Río". A propósito de ellos, se hace un resumen de los síntomas y signos que caracterizan este síndrome y se comenta su posible etiología y patogenia.

SUMMARY

GARGOYLISM OR HURLER'S SYNDROME

A description is made on 4 cases of Gargoylism or Hurler's Syndrome, 3 of them in brothers, observed in the "Roberto del Río" Children's Hospital. In connection with them, symptoms and signs that cha-

racterize this syndrome are summarized and a commentary is done on its possible etiology and pathogenesis.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—FRANCHETTI, A.; KLEIN, D. y BABEL, I. — Les manifestations oculaires des troubles primitifs du Métabolisme des Lipides. Etude Clinique, génétique et anatomopathologique. Archives de Neuro-psychiatrie. Brazil 13-66-160 - 1955.
- 2.—BAMATTEP, P. — El Gargoylismo: Una enfermedad Metabólica. Fascículo 59; 3-27. Anales Nestlé, 1956.
- 3.—MITCHELL - NELSON: Textbook of Pediatrics, V Edition Saunders.
- 4.—YEPEZ, P. — Gargoylismo Congénito. Anotaciones Pediátricas, vol. 1-4, 1955. Antioquia.
- 5.—WIEDEMANN RUDOLF H. — Zur Spätform der Pfäudler-Krankheit. Acta Helvetica-Paediatrica. 4-77:91, 1949.
- 6.—HENDERSON J. L., Mac GREGOR AGNES. — The Pathology and Biochemistry of Gargoylism. Archives of Diseases of Children. Vol. XXVII, 220-239, 1952.
- 7.—GRAIG W. S. — Gargoylism in a twin (Brother and Sister). Archives of Diseases of Children, XIX, 293-303, 1954.
- 8.—GARCIA PALACIOS A., COSTALES F. Gargoylismo (Demostración histioquímica de exceso de mucopolisacáridos ácidos en el hígado. Revista Cubana de Pediatría, XXVIII, 415-435, 1956.
- 9.—EXPOSITO L.; FERIA de ANGELIS. — Lipochondrodistrofia. Cirugía ortopédica y Traumatológica. 12-51-63. Revista Cubana de Pediatría, 1945.
- 10.—LOBEY, M. E., LAMAS R. S., WORTH M. D. — Lipochondrodistrophie. The Journal of Pediatrics. Vol. 31-220-226, 1947.
- 11.—LINDSAY M. D., REILLY ANTHONY. — Gargoylism American Journal of Diseases of Children. Vol. 78-239-307, 1948.
- 12.—DE LANGE CORNELIA; GERBIUS P. C. — Some Remarks on Gargoylism. Acta Pediatrica Vol. XXXI, 398-416, 1944.
- 13.—BERARDINELLI W. — Gargoylisme chez un petit noir. Presse Medicale. 1757-8, 1956.
- 14.—ZELLVEGER H. — Gargoylism and Morquio Disease. American Journal of Disease of Children. 84-95, 1952.
- 15.—BISHTON R. L., NORMAN E. M. — The Pathology and Chemistry of a case of Gargoylism. J. Clin Path. P. 305-15, 1956.
- 16.—Mc KUSUK V. A. — Heritable Disorders of Connective Tissue. (The Hurler Syndrome) J. Chronic Disease. 360-89, 1956.
- 17.—TOWNSEND COLES W. F. — Gargoylism (Hurler Syndrome) Report of three cases. Archives Pediatrics, 283-285, 1955.
- 18.—UZMAN L. L. — Chemical Nature of the storage substances in gargoylism. (Hurler Pfäudler's Disease). Archives Path. 308-13, 1955.
- 19.—MARQUEZ P., MARSEILLAN (Mme.), SOBITAN L. — A propos d'un cas de Syndrome de Hurler. J. Radiol Electr. 49-50, 1956.
- 20.—JELTE H. — Gargoylism Post Mortem Findings in a published case. Ann Paediatr. 101-107, 1955.
- 21.—WILKINS LAWSON. — Diagnóstico y tratamiento de los Trastornos Endocrinos en la Infancia y Adolescencia. Editorial Médico Quirúrgica, 1953.
- 22.—FIGUEROA MOREIRA, MIGUEL. — Gargoylismo o Enfermedad de Hurler. Revista Chilena de Ped. 21:31; 1956.