

GARGOILISMO

A propósito de un caso anátomo-clínico

MANUEL PIZARRO FLORES*

El gargoilismo o Enfermedad de Pfaundler-Hurler es una entidad de relativa rareza clínica cuya etiopatogenia dista mucho de estar totalmente aclarada.

Trastorno metabólico, congénito y familiar, transmitido por herencia recesiva, era, hasta hace poco considerado como un lipidosis, por el hecho de presentar alteraciones morfológicas "características" de las células ganglionares.

La comunicación de Lindsay y colaboradores, (7) en 1948, revolucionó los conocimientos referentes a la enfermedad al demostrar que el trastorno fundamental radicaba en el metabolismo de los mucopolisacáridos.

Desde entonces diversos autores vienen investigando los posibles mecanismos patológicos comprometidos, con vistas a su esclarecimiento definitivo. Los adelantos en el campo de la enzimología están siendo, también, aplicados al estudio del gargoilismo y parecen ser, al momento, la mejor posibilidad de trabajo.

Pese a que algunos señalan a Thompson como el primero en reportar un caso de gargoilismo, la mayoría le adjudican el crédito a Hunter (5) quien, en 1917, publicó su comunicación sobre "una rara enfermedad en dos hermanos". Dichos casos son, ahora, considerados como la primera descripción legítima de la enfermedad.

Fue Hurler, (6) dirigido por su maestro Pfaundler, el primero en cubrir, globalmente, los aspectos clínicos de esta afección, separándola de otras contradistrofias y adjudicándole categoría de síndrome particular con características clínicas y patológicas propias.

* Profesor Auxiliar de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Neurocirujano, Hospital del Niño, Lima.

En 1936 Ellis (4) y colaboradores pusieron énfasis en el notable parecido de los enfermos con las máscaras gargoílicas de las fuentes y edificios siendo, en consecuencia, responsables por la denominación de "gargoilismo".

A través de los años la bibliografía ha ido enriqueciéndose por la comunicación de nuevos casos en casi todos los países del orbe. En el Perú, sin embargo, la enfermedad ha permanecido casi desconocida ya que, salvo la comunicación de Bazan y colaboradores (2) reportando un caso diagnosticado en base a su estudio clínico, no hemos podido encontrar ninguna otra referencia al respecto.

La circunstancia de haber observado un caso típico en el Hospital del Niño cuyo estudio clínico exhaustivo se complementó con una adecuada investigación anátomo-patológica nos permite reportar el que consideramos como primer caso comprobado de gargoilismo en el Perú.

Historia clínica.— Caso N° 12254 M. G. R. de 10 años, sexo masculino, raza mestiza, natural de Lima, ingresó al hospital el 19. X. 62. Sus antecedentes familiares son negativos. Tiene dos hermanos mayores y dos menores que son "sanos y normales". El embarazo fue normal y a término, a dar sus primeros pasos a la edad de 4 años y siempre buscando apoyo, seguido por parte cutócico. A la edad de un año sus padres observaron que el niño presentaba un evidente retardo mental y motor. A esa edad, en efecto, no pronunciaba las palabras usuales, no mostraba signos de afectividad y presentaba una definida incapacidad para sentarse, gatear o mantenerse erguido sin apoyo.

Desde entonces su progreso ha sido mínimo, a tal extremo que comenzó a dar sus primeros pasos a la edad de cuatro años. Nunca fue capaz de caminar solo. Su lenguaje no llegó a sobrepasar un reducido vocabulario de cinco palabras. A los seis años el paciente comenzó a involucionar en forma lentamente progresiva hasta alcanzar su condición actual que es semivegetativa. Durante toda su vida ha presentado una marcada disminución de sus sistemas inmunitarios, como lo revela el alto número de afecciones respiratorias y gastro-intestinales, que motivaron su hospitalización en varias oportunidades. Desde la edad de tres años los familiares observaron que el niño comenzó a presentar rasgos llamativos como, cabeza grande, cejas pobladas y facies grotesca. A la edad de nueve años fue hospitalizado para tratamiento de una hernia umbilical, pero su condición básica pasó, aparentemente, desapercibida. A los 10 años fue nuevamente traído al hospital por una gastroenteritis que motivó su internamiento. Al examen clínico se observa un paciente de facies grotesca, desnutrido, disneico y mal conectado con un medio ambiente. La facies es característica de gargoilismo, presentando frente prominente, cejas pobladas, depresión de la base de la nariz y ensanchamiento de los cartílagos alares (Figs. 1 y 2). La piel es pálida, elástica y fría. Existe una marcada hipertrichosis generalizada la cual es más notable en la región posterior del tórax. El tejido celular subcutáneo se aprecia muy disminuído y las masas musculares se hallan com-

pletamente atróficas. Como carácter destacado del esqueleto se observa una prominente cifosis afectando la región lumbar alta (Fig. 3). El examen regional permite verificar algunos datos ya referidos. El cráneo es voluminoso y doicocefálico con perímetro de 57 centímetros. La frente es prominente y las cejas pobladas. La nariz es típica en "silla de montar". Los pabellones auriculares son de implantación baja. La boca es grande y los dientes mal implantados, en pésimo estado de conservación. La lengua voluminosa es

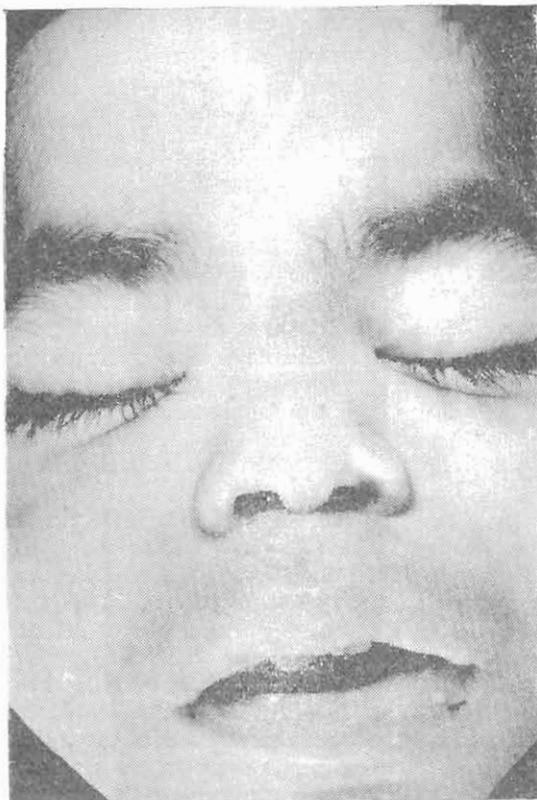


Fig. 1. Se aprecia la facies grotesca característica de la enfermedad: frente prominente, cejas pobladas, depresión de la base de la nariz con ensanchamiento de las alas.

de aspecto escrotal. El tórax tiene 56 cms. de perímetro y deja ver perfectamente todos los relieves óseos. A la auscultación de los campos pulmonares se detectan abundantes roncantes y subcrepitanes diseminados. El abdomen es voluminoso con perímetro de 51 centímetros, presenta una definida hernia umbilical. El hígado se palpa a 4 centímetros del reborde costal sien-

do liso y blando. El bazo se halla, también, hipertrofiado. En los genitales se aprecia fimosis y falta de descenso de los testículos. Todas las articulaciones presentan reducida su motilidad. Las manos son más anchas que largas tomando la forma de "garras" (Fig. 4). Los dedos se hallan en semi flexión y el índice se opone al pulgar. Los movimientos de extensión de la muñeca muestran una acentuada limitación. Los pies revelan tendencia al

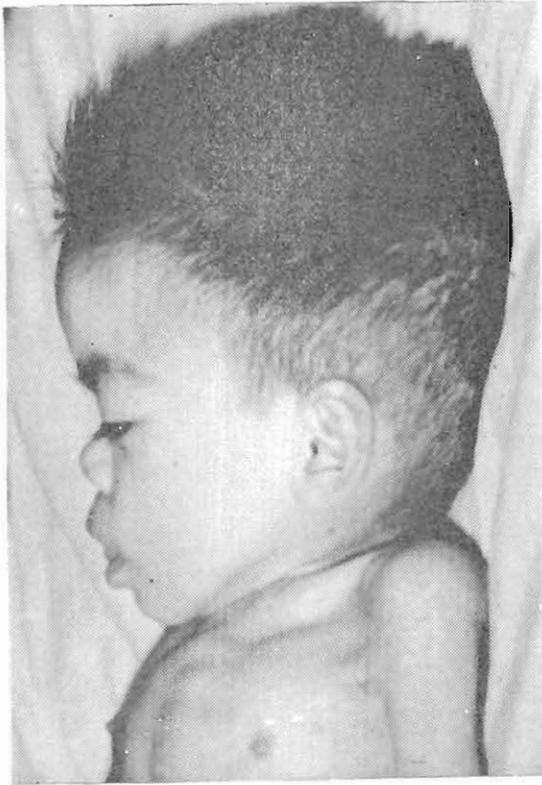


Fig. 2. Fotografía en perfil que permite apreciar las características descritas y además la implantación bajo de los pabellones auriculares.

equinismo. El hallazgo más importante más importante es un severo retardo mental y motor. El paciente se encuentra, en efecto, en una lastimosa condición semivegetativa. No es capaz siquiera de cambiar de posición en la cama ni de realizar movimiento alguno con propósito. No revela el menor signo de afectividad ni de conexión con el medio ambiente. Su lenguaje es nulo y emite únicamente gruñidos semejantes a los de los animales. No ha alcanzado control de sus esfínteres. Su coordinación y praxia son nulas.

Los reflejos osteotendinosos y cutáneo-mucosos se hallan muy disminuídos pero conservados. El fondo de ojo reveló la presencia de edema papilar discreto, mayor en el ojo derecho. El resto de funciones no se pudo explorar por falta de colaboración y de capacidad por parte del enfermo. Los exámenes de laboratorio practicados arrojaron los siguientes resultados: Colesterol total 208 mg. %. Proteínas totales 7.20 mg %. Albúmina 3.60 y Globulina

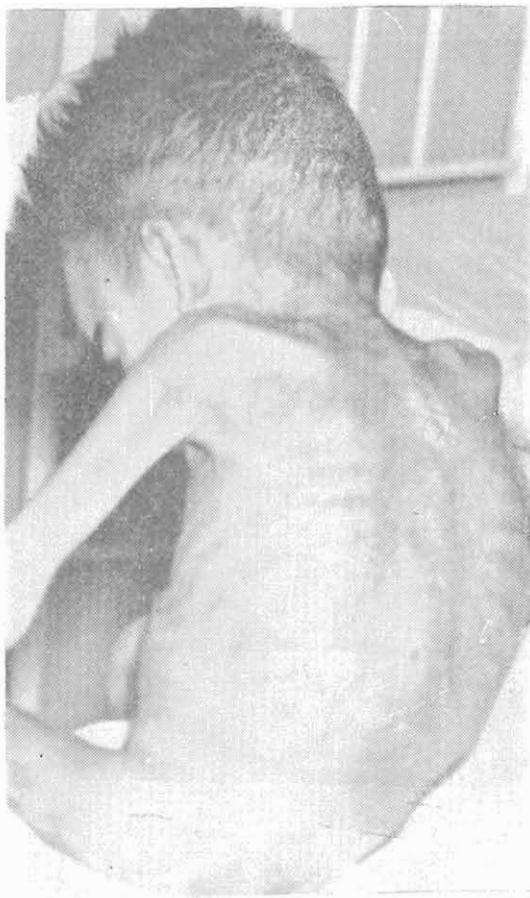


Fig. 3. Para demostrar la severa cifosis dorso-lumbar.

3.60%. Beta-lipoproteínas 73.1 % (normal). Alfa-lipoproteínas 26.9 % (normal). La relación es 2.7 (normal). Calcio 9.9 mg. % Fósforo 4.5 mg. %. Serológicas por lúes: Negativas. La extensión de sangre periférica con coloración de Wright para investigar corpúsculos de Reilly y granulaciones de

Alder fue negativa en tres oportunidades. Punción esternal: mielograma normal. Dosaje de mucoproteínas en L. C. R.: 5.2 mg. % y 5.6 mg. % (dos dosajes) que se consideran como valores normales. Dosaje de mucopolisacáridos ácidos en orina de 24 horas: 4.72 mg. %. El estudio radiológico de cráneo revela desproporción cráneo-facial a predominio craneano. Hay separación anormal de la sutura coronal en relación a síndrome de hipertensión endocraneana (Fig. 5). En la columna se aprecia una moderada cifosis con ángulo a nivel del primer cuerpo vertebral lumbar, que aparece algo desplazado posteriormente, de menor tamaño que los restantes y con una peculiar deformación a nivel de sus ángulos anteriores que le dan un aspecto característico "en gancho" (Fig. 6). Se nota ligera deformación cóncava de los bordes posteriores de los cuerpos vertebrales y también deformaciones en gancho existentes en los restantes cuerpos vertebrales. En la placa A-P se observa un moderado adelgazamiento y constricción de las porciones pro-

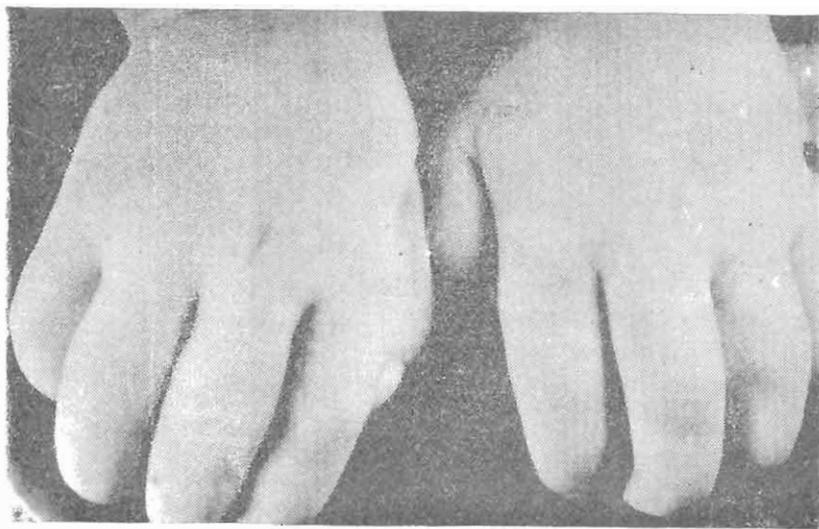


Fig. 4. Observar los monos en garra con dedos semiflexionados.

ximales de las tres últimas costillas. En esta misma placa las mediciones realizadas de los ángulos de inclinación de ambos fémures fue normal (Fig. 7). En los miembros superiores es posible apreciar ensanchamiento de las diáfisis humerales en su mitad inferior y en las diáfisis cubitales y radiales en su mitad superior (Fig. 8). Las extremidades proximales de los metacarpianos son cónicas y las distales anchas, las segundas y terceras falanges están en extensión (Fig. 9) **Necropsia.** El paciente falleció el 1º de nombre. La necropsia arrojó los siguientes datos de interés: Cavidad pleu-

ral con sus superficies adheridas por tractos fibrosos firmes. Los pulmones ocupan las cuatro quintas partes de sus respectivas cavidades. El endocardio parietal a nivel de la aurícula izquierda es blanquecino, despulido y engrosado. La mitral muestra un engrosamiento del borde, de aspecto verrucoso. Las válvulas sigmoides aórticas están engrosadas y rígidas. La aorta muestra estrias grasas y está aumentada de consistencia. La superficie pulmonar externa muestra adherencias liberadas. Los pulmones son rosados y



Fig. 5. Radiografía de cráneo que muestra disproporción cráneo-facial y separación anormal de la sutura coronal.

la sección muestra un parénquima de color rojizo con áreas de hipostasis en las regiones declives. A la presión fluye líquido en regular cantidad. El bazo pesa 118 gramos (normal 85 gramos). La cápsula es lisa, brillante y transparente. Los corpúsculos de Malpighio se visualizan. Hígado pesa 1038 gramos (normal 852 gramos), su cápsula es normal y a la sección del parénquima es también normal. El peso del cerebro antes de la fijación es

1067 gramos (normal 1290). Los surcos y las circunvoluciones están lineales y aplanadas respectivamente. La pia aracnoides se halla engrosada y opaca. El acueducto y los forámenes se hallan permeables. Los ventrículos cerebrales se hallan simétricamente dilatados. La corteza cerebral es delgada y atrófica con un espesor de 2 mm. Los núcleos de la base se aprecian alargados y comprimidos.

Aspecto microscópico: Piel con dermis de aspecto edematoso. En los



Fig. 6. Columna Vertebral. Se observa cifosis dorso-lumbar con su ángulo a nivel de L₁. Dicha vértebra presenta menor desarrollo y sus ángulos anteriores en forma de gancho.

pulmones se aprecian focos de bronconeumonía mínima. Infiltrado inflamatorio crónico perivascular. Hay granulomas constituidos por material eosinófilo pálido, rodeado por células gigantes multinucleadas, e histiocitos (Fig. 10). Hígado. Las células hepáticas están separadas en pseudolobulillos

por tractos de tejido conjuntivo laxo de aspecto edematoso. Todas las células hepáticas son de aspecto vacuolar o granular y su núcleo es redondeado y se halla localizado excéntricamente. Intensa congestión en zonas y focos de infiltrado inflamatorio crónico en los espacios portales y en el intersticio (Fig. 11). Con la coloración de PAS algunas células muestran aspecto granular pero, la mayor parte de ellas, con imágenes negativas no dan coloración. En el intersticio los elementos celulares y la sustancia fundamental son PAS negativos. También se realizaron las coloraciones de PAS, Alcian Blue y Sudán III y IV que resultaron negativas.— Bazo. Pequeñas zonas de

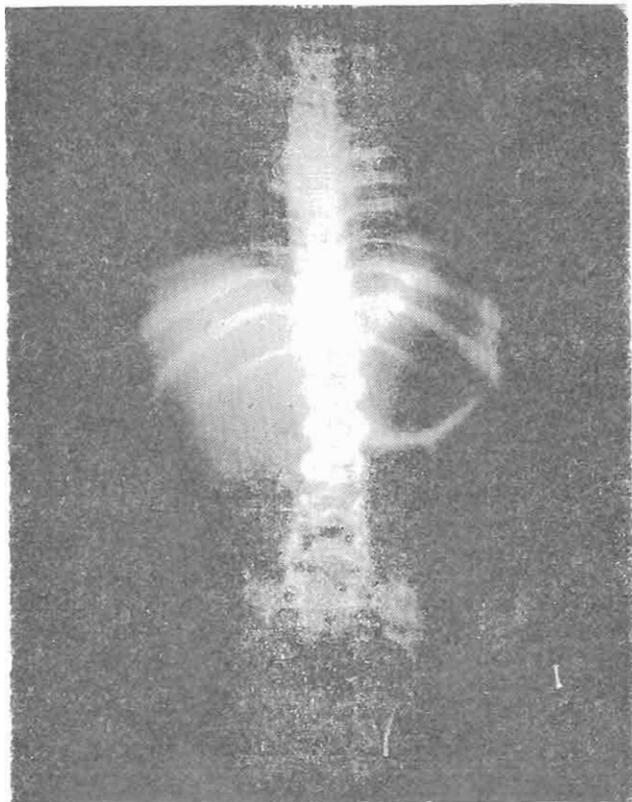


Fig. 7. Para demostrar el adelgazamiento y constricción proximal de las tres últimas costillas, lo cual les da el aspecto "en espátula".

hemorragia. El endotelio de los senos está tapizado por células ligeramente aumentadas de volumen.— Cerebro. Las células nerviosas muestran aspecto de hinchazón fusiforme principalmente a nivel de las células piramidales. Células gliales aumentadas de volumen y de aspecto francamente granular

(Fig. 12).— Médula espinal. Las células del asta anterior a diferentes niveles muestran diversos grados de degeneración (tigrolisis) y posición excéntrica del núcleo. El citoplasma es hinchado y francamente granular.— Médula ósea. Hay hiperplasia de la serie roja y blanca y numerosas células vacuoladas de núcleo central redondeado.

Diagnósticos anatómo-patológicos: Malformaciones auriculares. Malformaciones de las manos. Nariz en silla de montar. Hipertrichosis. Hidrocefalia interna. Adherencias pleurales. Escaras troncantéreas.

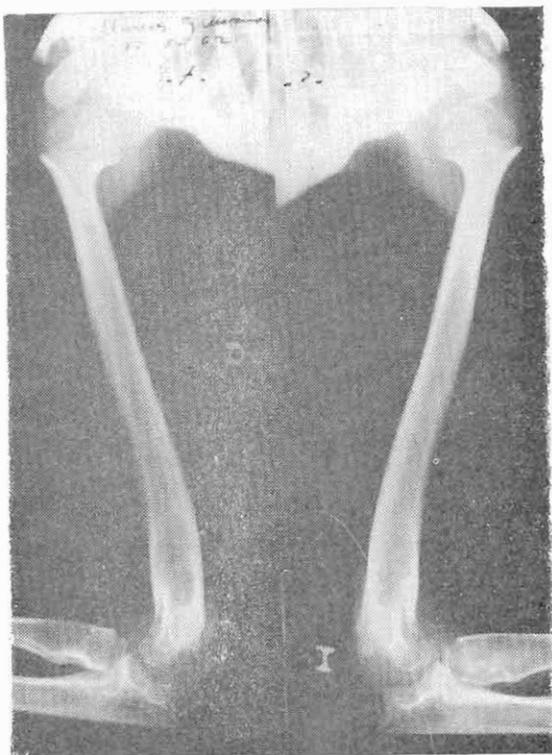


Fig. 8. Obsérvese el ensanchamiento de las diáfisis humerales en su mitad inferior y de las diáfisis cubitales y radiales en su mitad superior.

COMENTARIO

Antes de hacer el comentario pertinente a nuestro caso queremos hacer un ligero recuerdo de las diferentes formas clínicas de gargoísmo que se han descrito:

A) Forma precoz.— En la cual el cuadro es completo y típico desde el nacimiento.

B) Forma infantil tardía.— En la que el niño nace normal y las manifestaciones clínicas empiezan a detectarse a partir del segundo año y,

C) Forma pre-juvenil.— Que aparece en la segunda infancia en niños que hasta entonces eran completamente normales.

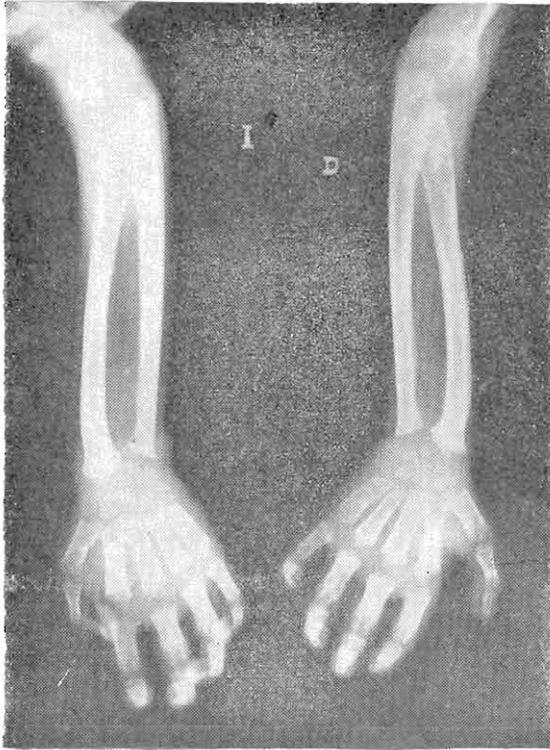


Fig. 9. Para mostrar la angulación en el extremo distal de cúbito y radio que se aproximan entre ellos. Además las extremidades proximales de los metacarpios son cónicas y las distales anchas. Las segundas y terceras falanges están en flexión.

Por lo general las formas precoces son excepcionales y en la experiencia clínica la forma infantil tardía es la más común. La sintomatología en dichos casos es de carácter evolutivo ya que el cuadro clínico

co comienza entre los seis y dieciocho meses, se enriquece a medida que pasa el tiempo, y se completa entre los tres y diez años.

El caso que presentamos, en consecuencia, puede catalogarse como una forma "infantil tardía".

También es importante recalcar algunos conceptos relacionados con la etiología de esta afección. Ya hemos dicho que la enfermedad representa un disturbio profundo del metabolismo, de origen congénito y familiar.

La ausencia de herencia directa, la frecuencia con que se constata la consanguinidad de los progenitores, y el indiscutible carácter familiar del síndrome, que frecuentemente aparece en varios hermanos, llevan a considerar al gargoilismo como un proceso originado por herencia recesiva.

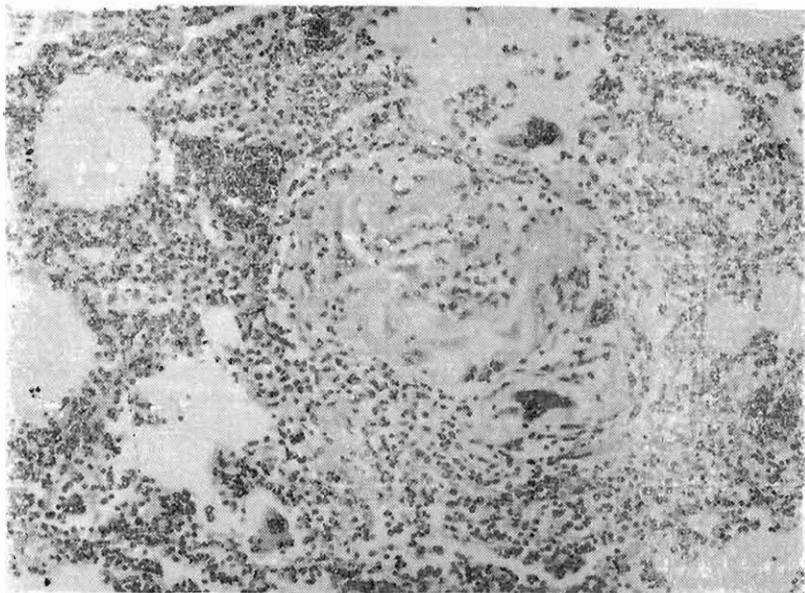


Fig. 10. PULMON. Coloración H. E. Aumento 6 x 25. Se observan granulomas a cuerpo extraño con histiocitos y células fijantes entremezcladas con la sustancia eosinófila. Congestión vascular.

Se pensó, al principio, que dicha transmisión recesiva era de tipo autosómico. Luego llamó la atención la prevalencia de casos del sexo masculino sobre el femenino a razón de 2:1 aproximadamente.

Nja. (8) en 1945, estudiando una familia en la cual existían ocho personas afectadas en dos generaciones, todos los sexo masculino y con ausencia de opacidad corneal, planteó la posibilidad de ocurrencia de una segunda forma de gargoilismo de herencia recesiva ligada al sexo en la cual las mujeres, algunas veces asintomáticas, servían como vectores de la enfermedad.

Posteriormente Straus (10) y otros autores basándose en criterios clínico-genéticos y estudiando la distribución de la enfermedad entre los sexos, también llegaron a la conclusión de que deben existir dos formas de gargoilismo :

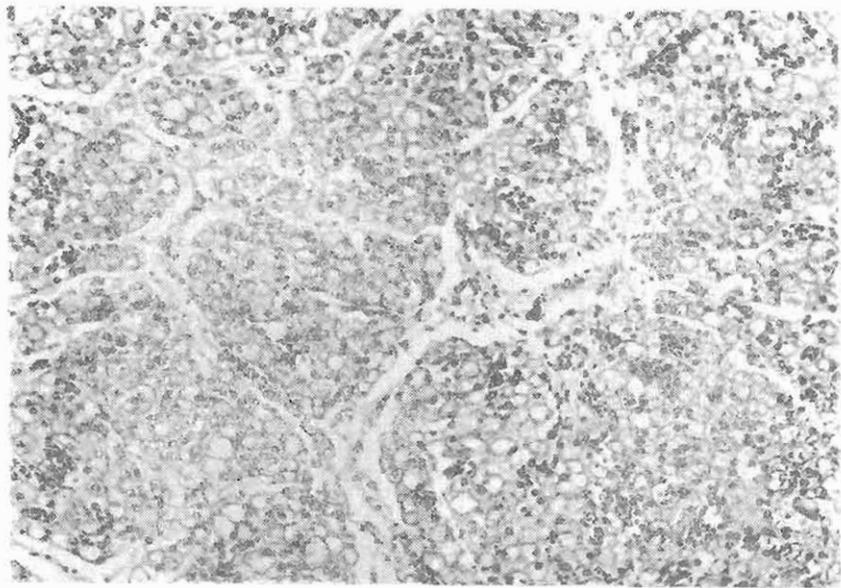


Fig. 11. HIGADO. Coloración H. E. Aumentó 6.3 x 25. Se observa formación de pseudolobulillos separados por delicados tractos de tejido conjuntivo laxo. Las células hepáticas tienen aspecto vacuolar o granular.

a) Una con transmisión recesiva autosómica, responsable de los casos femeninos y de los 2/3 de casos masculinos, caracterizada por la elevada frecuencia de alteraciones corneales (90%) y por su evolución más grave y más rápida.

b) Una forma recesiva ligada al sexo, comprometiendo cerca del 1/3 de los casos verificados en individuos del sexo masculino, caracterizada por la ausencia de opacidad corneal, por la mayor frecuencia

de sordera, de alteraciones cardíacas y por su evolución más proteiforme y menos grave.

Turpin y Lafourcade trataron de explicar esta diferencia en la gravedad clínica del síndrome por la heterogeneidad genotípica de los casos. En la forma recesiva autosómica el gen transmisor estaría presente, en el homocigoto, en cantidad doble y por lo tanto llevando una forma más grave de la dolencia.

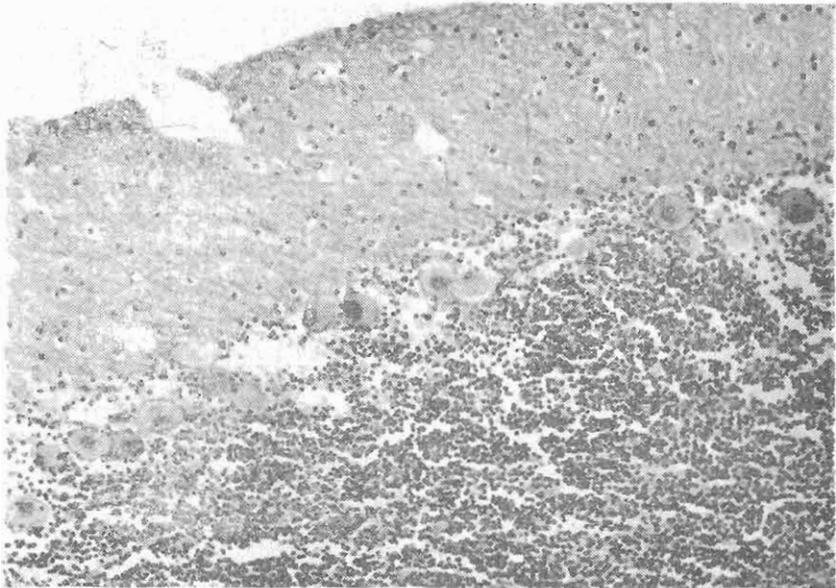


Fig. 12. CEREBELO. Coloración H. E. Aumento 2. 3 x 25. Los células de Purkinje tienen un aspecto balonado, algunas con núcleo excéntrico. El citoplasma es espumoso y las dendritas con engrosamiento fusiforme.

Por llenar las características descritas anteriormente consideramos que nuestro caso corresponde a una forma recesiva ligada al sexo.

Con referencia a la patogenia de la enfermedad, la verdad no ha sido esclarecida aún. Como se sabe ella era considerada como una lipodosis por el hecho de encontrarse alteraciones morfológicas (vacuolización y distensión en forma de balón) en las células ganglionares y también células "esponjosas" en varios órganos de la economía.

En 1948 Lindsay y colaboradores (7), comprobaron que la sustancia almacenada está constituida por un polisacárido (glicoproteína) junto con pequeñas cantidades de un lípido.

Brante (3) en 1952 identificó en el interior de las células vacuolizadas un mucopolisacárido ácido junto al cual se observaba pequeños depósitos intracelulares y admitió que la enfermedad estaba originada por un defecto estructural, probablemente enzimático, que inhibe la producción del componente proteico de las mucoproteínas o el proceso de polimerización de los mucopolisacáridos.

Sitelberger (9) postula que el gargoilismo se debe a un disturbio enzimático que ocurre en alguna fase de la transformación de los gangliósidos en cerebrósidos.

Finalmente Bamatter (1) opina que las alteraciones encontradas en el gargoilismo se deben a un trastorno ocurrido durante la fermentación glicolípida intracelular, tratándose en consecuencia de un disturbio intracelular generalizado.

Cualquiera que sea el mecanismo íntimo de producción del gargoilismo éste no ha sido comprobado a la actualidad. La hipótesis elaboradas hasta la fecha son muy sugestivas pero no han sido cristalizadas y en consecuencia la etiopatogenia del gargoilismo continúa sujeta a los resultados de las investigaciones que ratifiquen o rectifiquen los conceptos que aceptamos en la actualidad.

Para terminar queremos puntualizar que, en nuestra opinión, muchos casos de gargoilismo pasan desapercibidos como lo prueba el que reportamos, cuya condición fundamental no fue reconocida pese a que fue admitido al hospital en tres oportunidades. La primera condición para el diagnóstico de esta enfermedad es la sospecha de su existencia que debe ser seguida, en algunos casos, por una paciente observación, de meses o años, que permite detectar cada vez mejor las características clínicas de la enfermedad.

Pese a que en el caso que comunicamos no se ha obtenido variaciones en la excreción de mucopolisacáridos ácidos en la orina, ni de su valor total en el L. C. R., es indudable que no se puede poner en duda la verdadera naturaleza de la enfermedad y, en consecuencia, nos permitimos sugerir la posibilidad de que en los casos avanzados y terminales, el proceso metabólico anormal sufra una atenuación y no presente, en consecuencia, los cambios que han sido señalados como "constantes y patonómicos" en la excreción de dicho mucopolisacárido.

También deseamos puntualizar que la coloración de los mucopolisacáridos en los tejidos no fue posible debido a un error de técnica que consistió en no fijar adecuadamente el material de autopsia. La identificación, sin embargo, se ha realizado por descarte puesto que los ele-

mentos anormales no tomaban el PAS, el Alcian Blue ni los Sudán III y IV. Cabe lógicamente suponer, entonces, que el depósito anormal está constituido exclusivamente por glúcidos.

Comunicamos, pues, el primer caso de gargoilismo en el Perú cuyo diagnóstico clínico se agotó en todos sus aspectos y se corroboró mediante un estudio anatómo-patológico completo.

B I B L I O G R A F I A

1. Bamatter, F.: *Anales Nestlé* 23: 3. 1956.
2. Bazán C. y colaboradores: Enfermedad de Pfaundler-Hurler. *Revista del Hospital del Niño*. 18: 127-131. 1957.
3. Brante, G.: Gargoylism: A Mucopolisaccharidosis. *Scand. J. Clin. Lab. & Invest.* 4: 43-46. 1952.
4. Ellis y colaboradores: Gargoylism. *Quart. J. Med.* 29: 119-139. 1936.
5. Hunter, C. O.: A rare disease in two brothers. *Proc. Roy. Soc. Med.* 10: 104-116, 1917.
6. Hurler G.: Ueber eines typ multipler abartugen vorwiegen am Skelettsystem. *Ztschr. F. Kinder.* 24: 220-227, 1919.
7. Lindsay, y colab.: Gargoylism. *Am. J. Dis. Child.* 76: 239-306. 1948.
8. Nja. A.: A sex linked type of Gargoylism. *Acta Paed* 33: 267-286. 1946.
9. Seitelberger, F.: The position of Gargoilism amongst the sphingolipidosis on the basis of the histochemistry of cellullar storage substances in Cerebral Lipidosis. Oxford. Blackwell Scientiphic publications. p. 77. 1957.
10. Straus L.: The pathology of Gargoylism. *Am. J. Path.* 24: 855-857, 1948.