Sesión del 27 de febrero de 1960 (°)

ENFERMEDAD DE PFAUNDLER-HURLER

Prof. L. Torres-Marty

Dres. J. Prats-Viñas y J. Plaza-Montero

Barcelona

Existe un gran confusionismo en la clasificación y etiopatogenia de esta enfermedad. Es conocida como «enfermedad de Hunter-Hurler-Pfaundler», «gargolismo», «condrolipodistrofia», «disóstosis múltiple de Hunter-Hurler-Pfaundler», etc. Hay en la actualidad unos doscientos casos publicados. Nosotros aportamos cuatro más.

Puede verse la evolución de los conceptos existentes en esta enfermedad del siguiente modo:

a) Ha sido catalogada como una osteocondrodistrofia con alteraciones epifisometafisarias. Se distingue de la enfermedad de Morquio por ir asociada a una tesaurismosis. Este concepto implica la separación de ambas enfermedades, que en realidad no tienen nada de común y es imposible su confusión.

b) Glicodislipoidosis. En este grupo se engloban la idiocia amaurótica, la enfermedad de Gaucher y el gargolismo. Llama la atención la desproporción entre la cantidad de sustancia almacenada y el escaso aumento de los lípidos. Si esto es evidente en el tejido nervioso, aun lo es más en el resto del organismo. Se hallan reacciones características de las mucoproteínas y del glicógeno, por lo que se llega a la conclusión de estar en presencia de una glicoproteína, y de ahí la noción de tesaurismosis glicoprotídica diferente a la idea imperante anteriormente.

c) Afecciones hereditarias del tejido conjuntivo. En este grupo se engloban los síndromes de Marfan y de Ehler-Danlos, la osteogénesis imperfecta; el seudoxantoma elástico y el gargolismo. Este concepto se debe fundamentalmente a Dorfman, que unifica una serie de hallaz-

---

(°) Sesión científica celebrada en la Sociedad Valenciana de Pediatría, de Valencia. (Extracto de la comunicación presentada por los autores. El trabajo íntegro ha sido publicado en *Archivos de Pediatría*, núm. 58, enero-febrero 1960.)

gos anteriores e identifica la sustancia almacenada con los mucopolisacáridos, pero con una composición anómala de los mismos. Este exceso se encuentra también en la orina, y si se demostrase su especificidad sería un elemento diagnóstico fundamental. Se describe en el tejido subcutáneo la degeneración mucinosa y la fragmentación de las fibras del colágeno. Tal anomalía sería debida a un error congénito del metabolismo primario de los mucopolisacáridos y consecutivamente de los glicolípidos, que originarían anomalías en los distintos tejidos.

d) Enfermedad biofísica primaria; secundariamente, bioquímica. Error congénito para metabolizar compuestos y complejos de peso molecular alto, basado más en el tamaño y configuración molecular que en su naturaleza química. Si inyectamos en animales de experimentación sustancias macrocelulares, tales como la metilcelulosa, se produce un síndrome caracterizado por un acúmulo de productos complejos, como lipoproteínas, glicolípidos, etc., en las células parenquimatosas, con aparición de opacidad corneal y almacenamiento en células hemáticas.

El mecanismo patogénico de la enfermedad es la incapacidad del organismo para metabolizar compuestos de peso molecular alto y completo en su constitución, dando como resultado la producción y almacenamiento de compuestos químicos anormales. Hoy por hoy es el único ejemplo de enfermedad biofísica y constituye un enlace entre las enfermedades primarias de forma y las enfermedades funcionales. Con esta enfermedad se entra en el campo de las enzimopatías, errores congénitos que darán, sin ningún género de dudas, una insospechada visión de la medicina.

El gargolismo es una enfermedad sujeta a factores hereditarios: *a*) por el carácter familiar de la enfermedad de Hurler. *b*) Por la frecuencia de la consanguinidad en los ascendientes familiares. En los casos aislados o esporádicos las búsquedas genealógicas se han descuidado o no ha sido posible llevarlas a cabo, pero podemos decir que los padres tienen un genotipo normal y hay el hallazgo de un índice elevado de consanguinidad, existiendo una diferencia morfológica total entre los afectos y los sanos: los heterocigotos son normales y los homocigotos, afectos; la extirpación del carácter recesivo dependiente de la esterilidad de los homocigotos se compensa por la fertilidad mayor de los heterocigotos. Se explican las lesiones orgánicas y del trastorno metabólico como factores dependientes de un solo gen (pleiotrópico) o de dos genes estrechamente unidos.

El hecho de que los portadores heterocigóticos de gargolismo no han sido detectados por los tests químicos ha hecho suponer que el gargolismo estaría dividido en dos grupos genéticos distintos: el tipo I se transmite por un gen autosómico recesivo, y tanto los varones como

las hembras se afectan en igual proporción; los individuos presentan opacidad corneal y enanismo, pero raramente sordera; alrededor de los dos tercios de todos los casos pertenecen a este tipo. El tipo II se transmite por herencia ligada al sexo; sólo resultan afectos los varones, y no se ha encontrado consanguinidad en los progenitores; no se observa opacidad corneal, hay enanismo y el 43 por ciento son sordos.

Distinguimos cuatro signos cardinales: modificaciones esqueléticas, retraso mental progresivo, hepatoesplenomegalia y opacidad corneal.

Las modificaciones esqueléticas en cráneo y cara da una faz tosca, labios gruesos, nariz grande y rinitis crónica. Cara pequeña en relación al cráneo; bóveda craneal hiperdesarrollada; hidrocefalia, tanto externa como interna, producida probablemente por una fibrosis leptomeníngea de origen macromolecular. Hay limitación de los movimientos, con mano en garra; las extremidades suelen estar en flexión, y las manos son gruesas y cortas. En columna vertebral, cifosis y cuello corto.

El retraso mental puede hacerse evidente en la primera edad, afectando al desarrollo psicomotor. Más adelante hay retraso intelectual, hasta la idiocia completa; el examen electroencefalográfico da muy pocos signos.

La hepatoesplenomegalia condiciona el abdomen globuloso y puede aumentar con el desarrollo de la enfermedad. Hay trastornos cardiovasculares, con cardiomegalia, engrosamiento endocárdico y epicárdico, etc. Y la insuficiencia cardíaca es causa frecuente de muerte. Aunque se encuentran pocas veces, son importantes los hallazgos hemáticos.

La opacidad corneal se presenta en fases muy tempranas, y puede percibirse solamente por medio del examen con lámpara de hendidura o puede ser de aparición más tardía. Como datos accesorios puede existir edema de papila, degeneración retiniana, hidroftalmía y buftalmía. Es característica la aparición de la sordera, pero la sordera y la opacidad corneal no suelen coexistir.

Son importantes los signos radiológicos, siendo necesarias cuatro radiografías para observar las lesiones óseas características del gargolismo: lateral del cráneo, frente y perfil de columna vertebral y mano.

El diagnóstico diferencial se suele hacer con la enfermedad de Morquio, pero nosotros creemos que éste es el problema que puede presentar más dudas, ya que ambas enfermedades no tienen de común más que el enanismo desproporcionado y disarmónico por alteraciones de la columna vertebral, y ésta suele ser tan diferente que desde el primer momento salta a la vista.

Con el hipotiroidismo, el diagnóstico diferencial lo basaremos en dos grupos de síntomas: por una parte las pruebas biológicas del hipotiroidismo, y por otra la rápida y evidente respuesta al tratamiento con tiroides, que muestran los casos de hipotiroidismo congénito.

El pronóstico es completamente infausto, ya que la enfermedad muestra un curso progresivo más o menos acelerado, hasta que una enfermedad intercurrente o un accidente cardiovascular llevan al enfermo a la muerte. En los casos de supervivencia el déficit mental imposibilita al enfermo para una relación social aceptable.

El tratamiento es inexistente, a pesar de la sugerencia de ERNOULD de asociar radioterapia frenadora de hipófisis a la administración de tiroides, basándose en una concepción patogénica completamente desprovista de base.

Se presentan cuatro casos, de los cuales dos son hermanos y de ellos tres varones y una hembra, perfectamente estudiados, con aportación de radiografías, microfotografías y cuadros esquemáticos que son proyectados.

DISCUSION

Prof. SALA-SÁNCHEZ: Nos creemos obligados a intervenir, tanto para mostrar nuestra sincera felicitación al Prof. TORRES-MARTY y cols. al traer este apasionante proceso a nuestra Sociedad, cuanto por contar en nuestra casuística siete casos de enfermedad de Hurler, procedentes de nuestras antiguas clínicas de Cádiz y Sevilla ,que en breve presentaremos a esta Sociedad y publicaremos. De ellos, cuatro son de «formas completas, precoces o graves», en las que junto a la polidistrofia y a los caracteres psicofísicos del proceso, hepatoesplenomegalia, hernia umbilical, enanismo, escafocefalia, etc., existían opacidad corneal y la típica «disdemosis» o rigidez periarticular con limitación de movimientos, sobre todo del extremo superior de hombro, codo y articulaciones interfalángicas, con «mano en garra», salvo el pulgar. En estos cuatro casos graves, en los dos más recientes de nuestra clínica de Sevilla, a pesar de su aspecto de hipotiroidismo, tanto el metabolismo basal cuando las investigaciones con yodo radiactivo fueron normales, ya que tras la administración de 50 microcurios de yodo radiactivo en la orina de veinticuatro horas existía una eliminación de más de 22 por ciento, cifras que se estiman como normales. Dos de estos casos correspondían a gitanos (¿posible consanguinidad y de homocigosis?) y los padres mostraban rasgos toscos muy similares en cierto modo a los de sus niños. Los otros tres casos corresponden a «formas incompletas», con la clásica tosquedad de las facciones, escafocefalia, platirrinia, enanismo, retraso mental más o menos acusado, etc., que junto a los radiológicos de retraso y disminución numérica de los núcleos de osificación del carpo, aspecto en pan de azúcar de las falanges, etc., similares a los presentados por el Prof. TORRES, incluso con la típica lordosis lumbar y escotadura de la primera lumbar, con componente disdemósico nulo o sólo incipiente en uno de ellos.

Es de destacar que los siete casos *eran varones y en ninguno existía sordera* (Prof. POCH) ni estrechez de conducto auditivo, etc.

En nuestra opinión, reforzada por los demás clínicos que de este proceso vienen ocupándose (DE RUDDER, SCHEINZ, ULRICH, BATTMATER, etc.) lo *no* comprobación de la infiltración corneal —atributo de las formas graves y precoces, que

después de un período tras del nacimiento, de aparente normalidad, se exteriorizan por lo general a partir del segundo al tercer año, como en nuestros casos— y de la disdemosis, *no* excluye el diagnóstico del Hurler, y es que en este proceso, nos permitimos insistir, hay que distinguir, junto con las *formas graves y precoces* (genes homocigóticos y pleiotropos), las *formas incompletas y tardiamente evolutivas*, en las que aparece un asincronismo sintomático, siendo los depósitos corneales, hepáticos, medulares, cerebrales, etc., de aparición más tardía, en ocasiones en época adulta, pasados los treinta y aun cuarenta años.

Son justamente estas formas incompletas las que de ordinario se prestan más a confusión con la enfermedad de Graissford-Morquio, pues aunque FANCONI y ZELLWEGER se han esforzado en establecer un diagnóstico claro y preciso entre ambas polidistrofias, no es menos cierto que ante un caso dado resulta muy difícil su diferenciación, al extremo que nuestra perplejidad aumenta cuando examinamos los casos publicados hasta ahora de ambos procesos, como de forma minuciosa ha sido realizada en fecha relativamente reciente por AEGLER y, entre nosotros, por el Prof. ARCE en 1948 y más recientemente por los Profs. SUÁREZ y GALDÓ.

Ello llega a plantear el problema de si se trata de un solo proceso con diversas formas clínicas, de evolución cronológica, de naturaleza variable de un caso a otro, de carácter pleiotropo (¿autosoma impar X más gen de la diátesis fosfática?)

A este criterio unicista se inclinan SHEINTZ, DE RUDDER, AEGLER, ULRICH, etc. Estas mismas dudas sugieren al menos los casos presentados por el Prof. TORRES, cuando la típica vértebra «escotada» la han observado igualmente en el Hurler y en el hipotiroidismo.

La misma vértebra cóncava y en «espuela», típica del Morquio, suele registrarse en algunos casos de Hurler, etc. Ante esta obscuridad en su génesis, como en el diagnóstico diferencial de ambas polidistrofias, sería de desear la comprobación de «la sustancia de depósito fanerótica» en las diversas formas clínicas del Hurler, tal y como de modo elegante han tenido la suerte de observar los colaboradores del Prof. TORRES en alguno de sus casos, de acúmulo en los leucocitos de la sangre periférica y medular, aunque, por desgracia, no ha sido hallado en los casos restantes.

La doctrina patogénica expuesta por el Prof. TORRES, de tratarse de una «enfermedad tesaurismósica o fanerótica, no importa de qué sustancia, de carácter biofísico y macromolecular», expuesta recientemente por LINDSAY, con ser muy sugestiva y posible, precisa una confirmación ulterior. Hoy por hoy sí que sabemos por la clínica y el laboratorio que existe una «alteración bioquímica» que afecta a las «sustancias de colágeno; esto es, a los glucoproteídos». Esto fué sospechado hace unos años por STRAUSS, REISSER, etc., para quienes el «síndrome disdemósico» o articular, de limitación de movimientos por el espesamiento de las articulaciones, la retracción de las fascies y de las cápsulas con indemnidad más o menos acusadas de las epífisis, no serían sino una «lipoidosis», como en un tiempo fué sospechado por los angloamericanos (de dónde su designación de lipocondriodistrofia), fué apuntado en 1949 por REYLLI y cols. y confirmado por MELVIN y GRUMBACH en 1958 por el hallazgo en la orina de estos enfermos de un «glucoproteido» del grupo del ácido condroitino sufúrico B y de vestigios de sulfato de heparidina, hallazgo que hemos podido confirmar en el último de nuestros casos —el más reciente—. Lo interesante sería la constancia de esta comprobación su-

cesiva en todos los casos, así como el estudio de las «mucoproteínas en sangre», investigación que nos proponemos seguir en lo sucesivo. En resumen, enfermedad biofísica, muy posible, enfermedad bioquímica perfectamente definida, de naturaleza congénita, de carácter recesivo y vinculada al sexo.

Dr. PÉREZ-SOLER: Dejando aparte el punto de si la enfermedad es o no una afección biofísica, hay que señalar que el trastorno dismetabólico que constituye su sustrato se expresa en dos sentidos: en una alteración de los mucopolisacáridos y en una alteración de los gangliósidos, y según sea el tejido se acumula uno u otro producto patológico (en las células basales del cerebro, gangliósidos; en el hígado, bazo, mucopolisacáridos). Teniendo en cuenta, gracias a los estudios de KLENK, que ambos compuestos orgánicos contienen exosas amínicas y ácido neuroamínico, se piensa si el determinismo patogénico fundamental sería una alteración del metabolismo de estas sustancias (ZOLLNER).

Además de las granulaciones patológicas indicadas (anomalía de Alder), creemos necesario señalar que las células que las presentan exhiben unos núcleos pálidos, de bordes confusos.

El Prof. BATTMATER, de Ginebra, uno de los mejores conocedores del gargolismo, ha señalado las estrechas relaciones de esta enfermedad con el leprechonismo.

Dr. RUÍZ-SANTAMARÍA: Además de mostrar la satisfacción que nos ha producido la exposición sobre la enfermedad de Pfaundler-Hurler, por lo bien atendido en su sintomatología y evolución, hemos de hacer mención de dos casos que atendimos por los años 1945 y 1950, hermanos procedentes de un matrimonio, residente en esta, de primos hermanos entre sí y del que nacieron cinco hijos varones todos, confirmando la mayor predisposición del sexo masculino, y su transmisión por herencia, no sobrepasando todos los hijos la edad de tres años.

Nacieron todos con aspecto normal, manifestándose pronto su retraso físico e intelectual, con aspecto desnutrido, que contrastaba con el tamaño del abdomen, debido a su espleno y hepatomegalia, con fiebre bastante persistente y aspecto o coloración moreno sucio. La talla se quedaba reducida, marcándose cada vez más su retraso. Macrocefalia en ambos casos, con hidrocefalia en uno, presentando una sutura metópica abultada, y también prominente la escama del temporal y las prominencias del frontal; en cuanto a los brazos, existía una limitación de movimientos por un mayor desarrollo del hombro y una marcada cifosis dorsal, con flexión de las rodillas al mirar al niño de perfil, que hacía tuviera una marcha ondulante. En cuanto a la mancha corneal, se observó en uno, y en ninguno de los dos sordera, con manifiesta distrofia periostal.

Al principio nos hizo pensar en una enfermedad de Gaucher-Schlangenhaufer, pero con ayuda del laboratorio y la observación de su marcha rápida pensamos en un trastorno metabólico con predominio lipoideo en sangre y tejidos. Tuvimos que recordar el cuadro de Niemann-Pick, pero sin trastorno esquelético, todo lo cual hacía pensar que nos hallábamos ante una indudable manifestación hipotiroidea, claramente apreciables por la parte materna, acabando por confirmar, por la transmisión familiar, por sus defectos acondroplásticos, deficiencia mental y visión defectuosa, junto con su macrocefalia, exagerado desarrollo del cinturón escapular y

mayor predisposición masculina, que se trataba de un gargolismo, enfermedad de Pfaundler-Hurler o lipocondrodistrofia.

Dr. BLANCH: Aportamos dos casos de gargolismo en dos hermanos, hijos de una hipotiroidea. Comenzó a manifestarse después de los dos años y medio. Debemos resaltar que ambos presentaban hernia umbilical gigante. A los nueve años presentaba una piel típica de mixedema. Era un verdadero mónstruo, y referiremos dos anécdotas sobre su conducta. Fué imposible realizar el metabolismo basal y muy difícil conseguir fotografías, porque *atacaba* echando el vientre por delante y masticaba la boquilla en el intento del metabolismo. Tenía extraordinariamente desarrollado su *instinto* de propiedad, no dejándose quitar los zapatos y produciéndole el intento un estado de excitación grande. Se habían hecho observaciones en este sentido muy curioso. Por ejemplo, al cambiarse objetos de su casa con otros similares de la casa lindante, de parientes; al darse cuenta se excitaba y él mismo volvía cada cosa a su sitio, calmándose inmediatamente. Los dos niños murieron de tos ferina, complicada con afección pulmonar, con un año o año y medio de distancia. Primero, el mayor.

Su parecido, conforme se hacía mayor el pequeño, fué enorme y extraordinario con otros niños afectos, tanto que las fotografías del caso publicado por el Profesor BALCELLS son exactas, aparentemente, a las que poseemos del mayor de los enfermos.