

SINDROME DE HURLER

Dr. Rodrigo Loria*

Alba Rosa Loria**

Dr. William Vargas**

Dr. Stanley Valle**

HISTORIA

Entre 1900 y 1913 Thompson, de Edimburgo, reportó 3 casos que pueden considerarse propios de la entidad que nos ocupa.

En 1917, durante la primera guerra mundial, Charles Hunter, médico del ejército canadiense, presentó una descripción definitiva; la publicación efectuada en Inglaterra se refería a casos vistos en Winnipeg, Canadá.

En 1919 Gertrud Hurler, de Munich, a sugerencia del Profesor Pfaundler presentó dos casos, provocando esta publicación mayor impacto y adquiriendo la entidad el nombre de Síndrome de Hurler.

Los primeros casos en los Estados Unidos de Norteamérica se reportaron en 1925, por parte de Putnan y Pelkan. A 1954 Enmanuel estimó que se habían reportado 200 casos en todo el mundo.

En 1960 Mc KUSICK (7) realizó una excelente descripción de 20 casos del Hospital Johns Hopkins y en 1966 LEROY & CROCKER (6) de Boston presentaron 50 casos.

SINONIMIA

El término gargolismo surgió por las facciones toscas que tienen estos pacientes. Gargola es un figurón en forma de dragón, serpiente o tritón que sirve para arrojar o verter agua por la boca en las fuentes, en los canales de los tejados y en otros puntos.

Con respecto a la sinonimia, en las publicaciones de LEROY & CROCKER (6) y de SMITH (10) se establecen dos entidades: una con el nombre de Enfermedad de Hurler y otra con el de Enfermedad de Hunter.

* Hospital Nacional de Niños y Cátedra de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

** Hospital Nacional de Niños, San José - Costa Rica.

CUADRO 1

SINONIMIA

Síndrome de Hurler	Lipocondrodistrofia
Gargolismo	Mucopolisacaridosis
Síndrome de Hunter-Hurler	Enfermedad de Hurler
Síndrome de Hunter-Pfaundler	Enfermedad de Hunter
Disotosis múltiple	

INCIDENCIA Y HERENCIA

Es más frecuente en varones que en mujeres.

Es más frecuente en blancos, rara en negros, y se han reportado casos en chinos y en hindúes.

La transmisión hereditaria se realiza de dos formas: autosómica recesiva o recesiva ligada al cromosoma X (sexual). La primera sería la que LEROY & CROCKER (6) y SMITH (10) llaman enfermedad de Hurler y la segunda la que llaman enfermedad de Hunter.

Hurler se usa para dominar la forma clásica y enfermedad de Hunter o forma de Hunter del Síndrome de Hurler-Hunter para denominar el tipo tardío.

En la casuística que LEROY & CROCKER (6) publican, se refieren a una tercera posibilidad que se encontró en 8 casos: la forma de Sanfilippo. Estos niños tienen serio daño intelectual siendo la afección neurológica lo más importante.

Existe otra forma que se llama de Scheie cuyo defecto principal es la opacidad del estroma de la córnea, siendo el resto de las manifestaciones muy leves pero con fuerte excreción de mucopolisacáridos en la orina. De esta forma sólo han visto los autores antes citados, un caso.

SINTOMAS: Ver Cuadros 2 y 3

INCLUSIONES

Se ha reportado que un 10 % de los pacientes con el Síndrome de Hurler presentan en los neutrófilos circulantes gruesas granulaciones lila, llamadas gránulos de REILLY (9). Sin embargo se han visto granulaciones similares en individuos normales (5) como un hallazgo aislado de una anomalía hereditaria en los leucocitos descrita por Alder. A pesar de ese hecho y de que no sean específicos, los corpúsculos de Reilly han sido descritos como el principal hallazgo hematológico en este síndrome.

PEARSON & LORINCZ (8) encontraron granulaciones basófilas dentro y fuera de mononucleares grandes semejantes a histiocitos en 17 de 18 casos, diagnosticados clínica y radiológicamente y confirmados como Síndrome de Hurler por la demostración de aumento en la excreción de mucopolisacáridos ácidos en orina. Estas granulaciones eran azul oscuro o morado al ténirlas con Wright-Giemsa tanto en frotis de sangre periférica como en médula.

En los casos estudiados por MC KUSICK (7) no se encontraron con frecuencia estos gránulos.

CUADRO 2

SINTOMAS

Facies grotesca, apática. Facciones feas y toscas.	Retardo mental	Mayor o menor y progresivo
Enanismo.	Oídos	Sordera tipo perceptivo no conductivo
<i>Malformaciones diversas del esqueleto:</i>	Nariz	Ancha, chata Rinitis crónica con respiración bucal Tejido adenoidé aumentado
Cabeza	Boca	Entreabierta Labios gruesos y colgantes Lengua agrandada y saliente Encías hipertrofiadas
Cuello	Corazón	Soplos por lesiones valvulares y cardiomegalia Lesión a las válvulas: Mitril, aórtica, tricúspide, pulmonar Angina pectoris por oclusión coronaria
Tórax	Hígado	Aumentado de volumen
Huesos largos	Bazo	Aumentado de volumen
Engrosamiento debido a expansión medular	Abdomen	Diastasis de músculos y hernia umbilical
Genu valgum	Piel	Engrosada y rígida a veces con nódulos Vellosidades tipo lanugo e hipertrixosis en mayores
Coxa valga	Sobre vida	Muerte por insuficiencia cardíaca, 26 a 29 años 40 a 45 años
Pes planus		
Tulipes equinovarum		
Anchas con dedos gruesos		
Especialmente la primera falange		
Manos en garra semi flexionada		
Limitación y dificultad de movimientos de articulaciones.		
Opacidad de córnea 70 % en transmisión		
Revesiva autosómica		
Megalocórnea		
Papiledema (Hidrocefalia)		
Hipertelorismo		

CUADRO 3

COMPARACION ENTRE LOS DOS TIPOS DE SINDROME DE HURLER
DE ACUERDO AL TIPO DE TRANSMISION*Según el Dr. Mac, Kusick (6)*

	Autosómica recesiva	Recesiva ligada al sexo
Opacidad de córnea	4 +	Probablemente 0
Sordera	1 + a 3 +	2 + a 4 +
Retardo mental	2 + a 4 +	1 a 2 +
Giba	2 + a 4 +	+
Edad de la muerte	Generalmente bajo 20 años	Generalmente sobre 40 años.

Según el Dr. Smith (10)

	Enfermedad de Hurler	Enfermedad de Hunter
Baja estatura	Crecimiento retardado de infancia tardía	Crecimiento retardado entre 2 y 6 años.
Comportamiento	Retardo mental alrededor de 6 meses habitualmente no problema de comportamiento.	Retardo mental evidente entre 1 y 2 años y obvio entre 2 y 3 años. Tendencia hacia hábito destructor y ruidoso.
Infancia temprana	Hernia inguinal. Piel gruesa. Facies características.	Pequeñas hernias inguinales, engrosamiento de los rasgos de la cara, moderado ensanchamiento de huesos con restricción de movilidad de articulaciones a los 2 años. Difosis ocasional. Hepatoesplenomegalia. Hirsutismo. Mucosidad nasal aumentada. Diarrea. Generalmente después de la primera infancia.
Infancia tardía	Ensanchamiento de huesos Limitación de mortalidad articular. Cifosis. Hepatoesplenomegalia. Opacidad de córnea con o sin cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. Excesiva secreción nasal. Infecciones altas de aparato respiratorio.	
Alteración metabólica	Excreción excesiva de ácidos mucopolisacáridos. Gránulos citoplasmáticos en los linfocitos.	Excreción excesiva de ácidos mucopolisacáridos. Inclusiones citoplasmáticas en los linfocitos.
Comentario	Este es un error congénito de metabolismo. El defecto fundamental es desconocido y resulta en excesiva acumulación y excreción de mucopolisacáridos y generalmente conduce a la muerte.	Comparado con Hurler; el Hunter es un proceso más leve, con aparición más tardía y ausencia de opacidad de córnea. Estos pacientes tienen conducta antisocial y diarrea. Supervivencia mayor que Hurler.

Inclusiones semejantes a las de Alder-Reilly se asocian a urticaria pigmentosa, leucemia a mast cells y glucogenosis.

Los gránulos de 1 a 2 micras de diámetro, manifiestan fuerte metacromacia al teñirse con azul de toluidina, por lo que se sugiere que sean de mucopolisacáridos, especialmente de los sulfatos B de condritin y heparitin; son solubles en formalina por lo que no se pudieron demostrar en estudios histológicos de biopsias y autopsias.

DEFECTO FUNDAMENTAL

STOWENS (11) manifiesta que es un error biofísico más que bioquímico. Estos pacientes presentan más inhabilidad para metabolizar compuestos de alto peso molecular que de naturaleza química compleja.

STRAUS & LANGE, cit. en MC KUSICK (7), pensaron que se podría tratar de una glucogenosis.

HUSMAN, cit. en MC KUSICK (7), consideró que se trataba de un defecto de polisacáridos.

MAYER & LORINCZ, cit. en MC KUSICK (7), opinan que es una mucopolisacaridosis, pues encuentran una buena cantidad de condroitin sulfato B y heparitin sulfato.

MAYER, cit. en MC KUSICK (7), dice que el Síndrome de Hurler es un error genético en la diferenciación química de los fibroblastos, y que hay una excesiva producción de polisacáridos, lo que da por resultado la acumulación de los mismos, así como excreción aumentada en la orina.

Este trastorno del metabolismo de un polisacárido estructural en proporción al crecimiento y diferenciación de las proteínas origina las anomalías morfológicas de los tejidos normalmente ricos en mucopolisacáridos que resultan en la formación de tejido conectivo, tejido reticular, cartílago, tejidos valvulares cardíacos y membrana de Bowman, anormales, que son las principales manifestaciones del gargolismo.

UZMAN, cit. en HSIA (4), ha denominado fracción "P" al mucopolisacárido y fracción "S" al glucolípido. Se acepta generalmente que la acumulación de la fracción P es el trastorno metabólico primitivo y que la fracción S se deposita a consecuencia del obstáculo que para la función normal de las células resulta de la acumulación de la primera.

PATOLOGIA

Hay alteraciones en cartílago, fascia, tendón, periostio, vasos sanguíneos, válvulas cardíacas, meninges y córnea. Hay células de la línea de los fibroblastos distendidos por depósitos de materiales que han sido llamados células de gargolismo.

Cuando la lesión es en las válvulas cardíacas el orden de frecuencia de ellas sigue el mismo que en la fiebre reumática: mitral, aórtica, tricúspide y pulmonar.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico del gargolismo es fácil en casos avanzados, pero es difícil en las primeras fases, especialmente en los casos leves o de formas atípicas, por

eso se hace necesario esperar el progreso de la enfermedad para asegurar el diagnóstico.

Una diferencia entre pacientes normales y los que padecen gargolismo es según DORFMAN y LORINCZ (3) que éstos excretan grandes cantidades de mucopolisacáridos en la orina. El aislamiento e identificación de estas sustancias es una valiosa ayuda en el diagnóstico; sin embargo reacciones positivas en pacientes con otras enfermedades pueden ocurrir, como también reacciones negativas en pacientes afectados levemente.

BERNY (1) describe que con una simple filtración en papel de las orinas de estos pacientes, se obtiene una fuerte reacción metacromática del residuo sobre el papel filtro, cuando se añade azul de toluidina y buffer. No es específica pues muchas sustancias entre ellas el ácido condroitin sulfúrico da metacromacia.

La presencia de gránulos en neutrófilos, tanto en médula como en sangre periférica son considerados de valor diagnóstico en el Síndrome de Hurler.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con enfermedad de Morquio, hipotiroidismo, enfermedad de Tay-Sachas, disostosis cráneo facial de Crouzon.

HISTORIA CLINICA DE NUESTRO CASO

G. V. B. Expediente N° 05-81-26. De 5 años de edad, sexo masculino, procedente de Santa María de Dota. Ingresa al Hospital Nacional de Niños el 21 de febrero de 1967, sale el 15 de abril de 1967, con 53 días de estancia.

Antecedentes familiares

El padre tiene 44 años, padece de úlcera péptica, su madre tiene 41 años, anémica y obesa. Tiene 9 hermanos vivos, dos con hipospadias. Uno fallecido a los nueve años con oligofrenia profunda, aunque el aspecto físico era diferente de este caso. En primos y tíos no se ha observado un caso semejante.

Antecedentes personales

Es producto del décimo primer embarazo; pesó al nacer 9 libras; parto eutópico. Empezó a caminar a los 10 meses, sus primeras palabras fueron a los 3 años.

Alimentación materna por 7 meses, luego leche de vaca.

Vacunado con DPT y polio. Ha padecido de sarampión, bronquitis a repetición y otitis supurada.

Enfermedad actual

El niño es referido al Hospital Nacional de Niños, por presentar una hernia umbilical y pectus excavatum importante, para ser intervenido quirúrgicamente. Sus padres le han notado un retraso psíquico desde muy temprana edad. El niño cumple órdenes simples y conoce el nombre de sus hermanos. El retraso intelectual parece haberse intensificado en los últimos tiempos.

Exploración física

Su peso es de 20,5 Kg, su talla de 94 cm, CC. 32 cm, CT. 58 cm, CA. 60 cm. Llama la atención su facies grotesca con cráneo pequeño y frente estrecha. Sus ojos son grandes protuyentes; su nariz es aplastada, hay hipertelo-

rismo. Su lengua es grande con tendencias a salir, los labios son gruesos. Hay caries dentales de IV grado. Amígdalas hipertrofiadas, el cuello es grueso y corto. En tórax se observa un pectus excavatum muy importante, hay aumento del vello en la espalda. Abdomen prominente, hay hernia umbilical moderada, hígado se palpa a 4 cm bajo reborde costal en línea medio clavicular. Bazo no se palpa. En órganos genitales se aprecia hipospadias. En corazón no se auscultan soplos. La posición de sus manos es en garra, muy característica, con dedos cortos y gruesos. Hay hipotonía muscular generalizada e hiporreflexia osteotendinosa. El niño se manifiesta muy poco activo, apático, indiferente al medio y responde dificultosamente a las preguntas simples; en el servicio pasa sentado en la cama o en una silla, su marcha es dificultosa.

En las Figuras 1, 2, 3, 4 y 5 se pueden observar las características generales de nuestro paciente: facies tosca, labio inferior colgante, hiperirsutismo, hernia umbilical, pectus excavatum, hipospadias. En la Figura 6 se aprecian manos semicontracturadas.



Figura 1



Figura 2



Figura 3

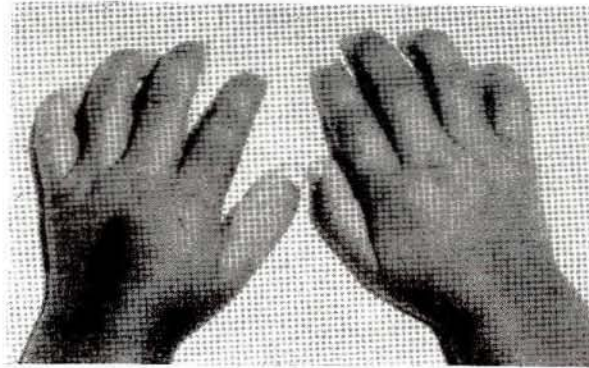


Figura 4



Figura 5

Figura 6



Estudio oftalmológico: negativo.

Exámenes de Laboratorio

Hemoglobina	12 g %
Hematocrito	41 cc %
CMHC	29 %
Colesterol total	174 mg %
Nitrógeno ureico	22,4 mg %
Creatinina	1,2 mg %
Concentración protrombina	100 %
Iodo proteico	5,3 microgramos %

Electroforesis de proteínas:

Proteínas del enfermo g %		Normal g %
Proteínas totales	8,20	6 — 7,5
Albúmina	2,16	3 — 4,5
Alfa 1 globulinas	0,86	0,17 — 0,22
Alfa 2 globulinas	1,51	0,65 — 0,85
Beta globulinas	1,08	0,55 — 0,75
Gama globulinas	2,59	0,80 — 1,20
A/G	0,4	1,2 — 2,2

Investigación de mucopolisacáridos ácidos en orina: positiva en dos ocasiones.

Hallazgos radiológicos

Pielograma: Normal.

Cráneo: existe buena proporción cráneo-facial, estando la calota craneana ensanchada en forma general, en relación a un engrosamiento del diploe, dándole un aspecto de vidrio esmerilado. La sutura longitudinal se encuentra cerrada y las impresiones digitiformes no son aparentes.

En la base se aprecia, silla turca con la clásica forma en "J" como se describe en la enfermedad de Hurler. La lámina cuadrilátera del cuerpo del esfenoides está verticalizada.

Tórax: demuestra un pectus excavatum marcado; las costillas están ensanchadas algunas dando un aspecto con morfología de paleta; los homoplatos se observan engrosados. El corazón se encuentra modificado en relación al pectus excavatum; se aprecian infiltrados intersticiales difusos en ambos campos.

Columna toraco-lumbar en dos proyecciones: demuestra que las vértebras en general muestran un aspecto hipoplásico de tipo fetal y en las proyecciones laterales dan una forma ovoide con agujeros nutricios prominentes observables mejor en las vértebras dorsales bajas. A nivel de la duodécima y primera lumbar existe una ligera cifosis, las vértebras correspondientes tienen una forma angulada de sus cuerpos hacia la zona anterior.

Pelvis en A. P.: demuestra que ambos ilíacos son hipoplásicos con acetábulos poco profundos dando un aspecto de pelvis plana; los cuellos femorales tienen tendencia a la coxa-vara.

Huesos largos: todos los huesos tienen las características de ser cortos y anchos en relación a la medular ensanchada, con adelgazamiento de la cortical; la trama ósea se muestra alterada habiendo desaparecido la trama fina reticular exaltándose la trama gruesa que se hace prominente; estos hallazgos son más evidentes en los miembros superiores; se aprecian muchas líneas de detención del crecimiento, la mayoría dispuestas en la metáfisis pero otras internadas profundamente en la diáfisis como se aprecia en los fémures; hay modificaciones del proceso de tubulación normal, estando los radios encurvados con convexidad externa siendo las metáfisis y epífisis radiales inclinadas apuntando hacia las zonas internas del carpo. Los metacarpeanos tienen la forma clásica descrita en el Hurler consistentes en morfología cuboidea con extremos proximales angulosos que apuntan hacia el carpo.

La edad ósea del carpo está moderadamente retardada. No se observa el aspecto de angulación metafisaria que se describe en los casos más típicos de Hurler. Las epífisis están poco alteradas. Existe moderado genu-valgum bilateral.

En nuestro caso hay signos radiológicos evidentes de una enfermedad de Hurler aunque no podemos considerarlo como de los más típicos de esta enfermedad debido a que no encontramos las modificaciones impuestas a nivel de las metáfisis en relación al crecimiento marcado de la médula diafisaria.

Las radiografías se presentan en las Figuras 7 a 14.

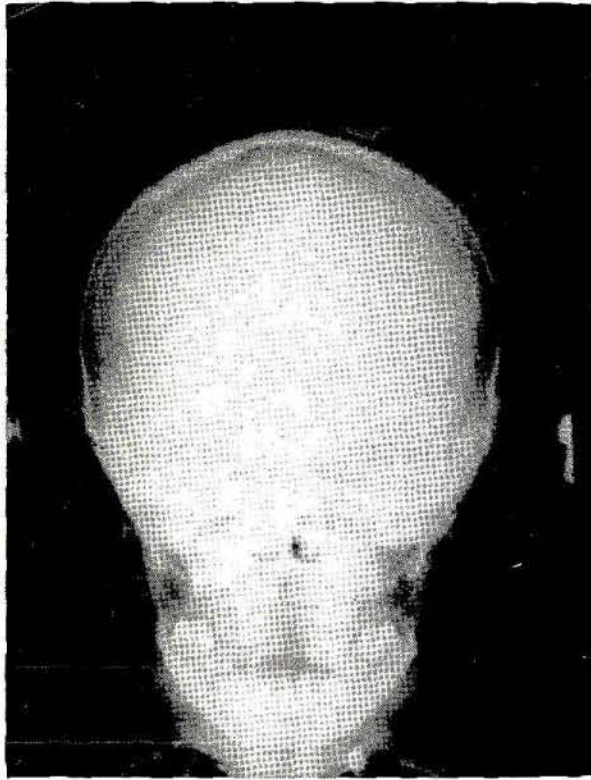


Figura 7

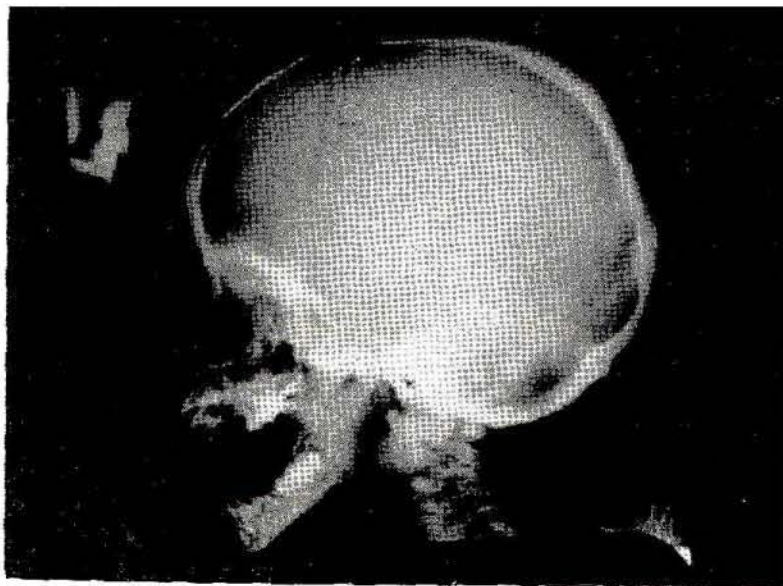


Figura 8

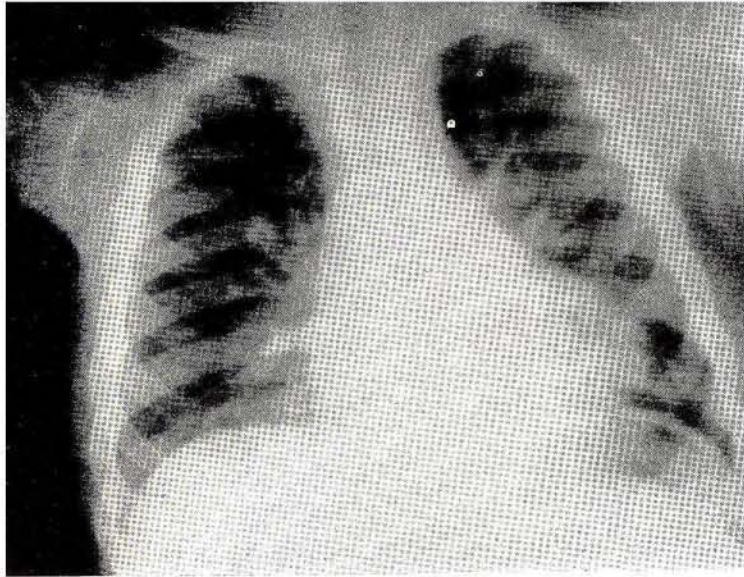


Figura 9

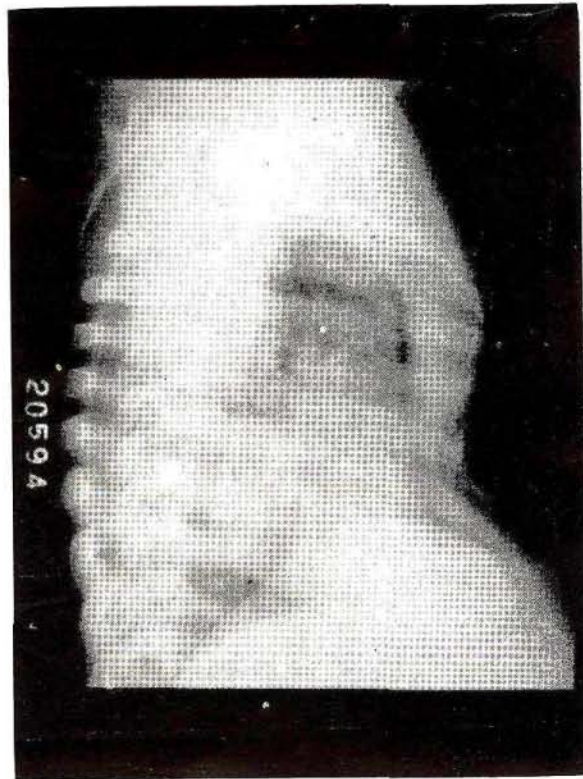


Figura 10

Figura 11

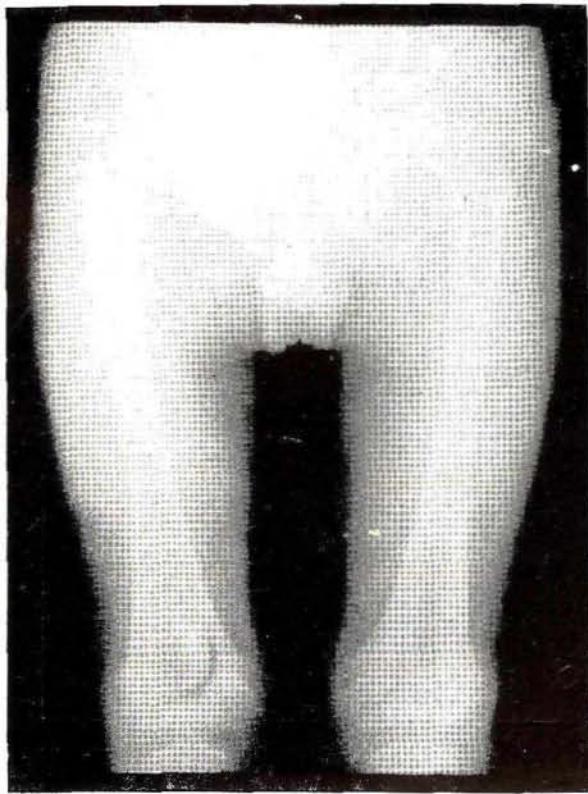
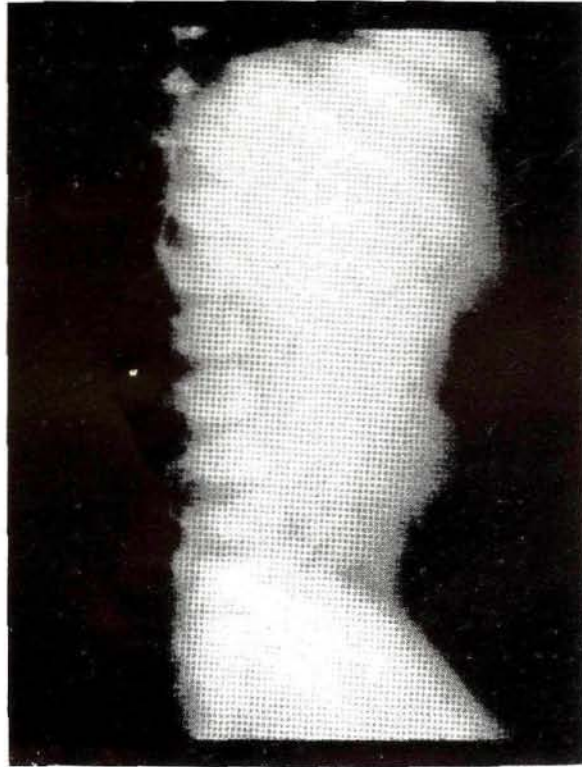


Figura 12

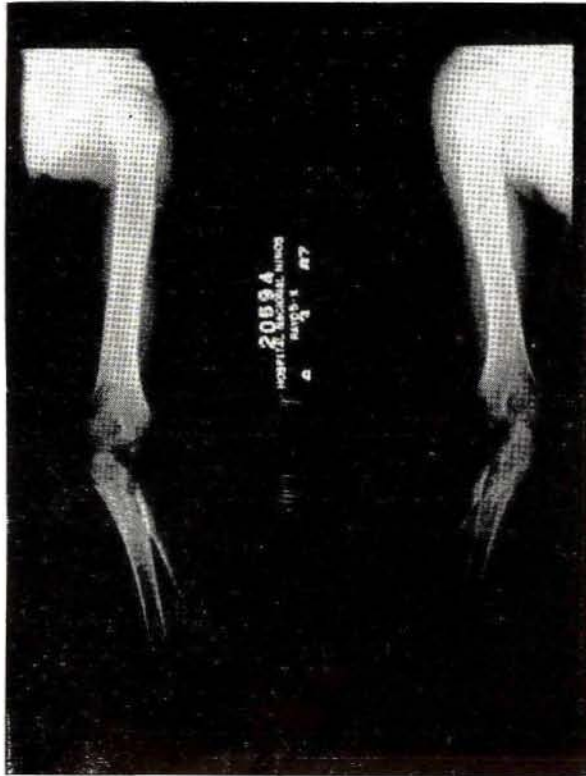


Figure 13

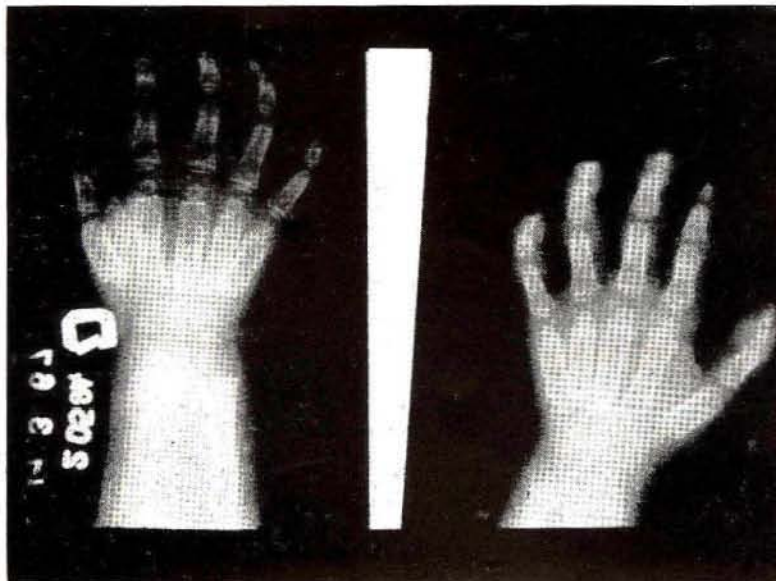


Figura 14

Reporte de electrocardiograma:

Ritmo = sinusal
 QRS = 0,07
 A.QRS = 75°

F.C. = 90 x'
 Q.T. = 0,34
 A.T. = + 30°

PR = 0,11
 A.P. = 30°
 P₂ = 0,07

Punto jota desplazado hacia arriba en II, III y AVF, V5 y V6.

Trazo sugiere: mínimas alteraciones de la repolarización ventricular o bien trazo dentro de límites normales para la edad.

Estudio histológico

Biopsia de hígado: células hepáticas presentan vacuolas intracitoplásmicas que rechazan su núcleo; no se puede establecer la clase de material que componen esas vacuolas.

Diagnóstico anatomopatológico

Compatible con gargolismo.

COMENTARIO

El caso que nos ocupa es un Síndrome de Hurler lo que se fundamenta en las facies del enfermo, el retardo mental, la baja estatura, el retardo en desarrollo motor, el hirsutismo, manos semicontracturadas, hernia umbilical, pectus excavatum, excreción aumentada de mucopolisacáridos y alteraciones radiológicas.

No conocemos de ninguna publicación de Síndrome de Hurler en Costa Rica, por lo que éste sería el primero. Hace unos 10 años quien encabeza esta publicación presentó en una sesión clínica del Hospital San Juan de Dios, un caso con el mismo diagnóstico, pero no se publicó.

También los Dres. CARLOS CORDERO CHAVERRI y JORGE ELIZONDO CERDAS (2) presentaron hace 2 años en un Congreso Médico 2 casos de Hurler, lo que nos daría, con el actual, un total de 4.

RESUMEN

Se hace una revisión de la literatura referente al Síndrome de Hurler, analizando la historia, la sinonimia, la incidencia y herencia, los síntomas, las inclusiones, el defecto fundamental, la patología y el diagnóstico diferencial.

Se presenta un caso con las siguientes características: un hermano fallecido con oligofrenia. El paciente comenzó a hablar a los 3 años. Viene al Hospital por hernia umbilical y pectus excavatum. Tiene retardo psíquico desde temprana edad. Facies grotesca, cráneo pequeño y frente estrecha. Ojos protuyentes, nariz aplastada, hipertelorismo; lengua grande que sale, labios gruesos. Hipertriosis en espalda.

Hígado a 4 cm del borde costal, manos en garra semicontracturadas. Hipotonía muscular generalizada e hiporreflexia osteotendinosa. Niño no camina solo. Poco activo, apático y contesta en forma confusa a preguntas simples.

Hipoalbuminemia, con aumento de las globulinas alfa 1, alfa 2, beta y gama.

Relación A/G 0,4.

Mucopolisacáridos en orina aumentados

SUMMARY

We report one case, the first published in Costa Rica, of Hurler's Syndrome, who came to the Hospital with umbilical hernia and pectus excavatum.

He has mental retardation and all the clinical findings described for this syndrome including the granulation anomaly of the leucocytes and the urinary acid mucopolysaccharides.

BIBLIOGRAFIA

1. BERNY, H. & J. SPINANGER
1960. *J. Lab. Clin. Med.* 55:136.
2. CORDERO, C. & J. ELIZONDO
1967. Comunicación personal.
3. DORFMAN, A. & A. E. LORINCZ
1957. Occurrence of urinary acid mucopolysaccharides in the Hurler's Syndrome. *Proc. Nat. Acad. Sc.* 43:443.
4. HSIA, Y. Y.
1961. Errores innatos del metabolismo. Ed. Interamerican S. A., México.
5. JORDANS, G. H. W.
1947. Hereditary granulation anomaly of the leukocytes. *Acta Méd. Scand.* 129:348.
6. LEROY, J. G. & A. C. CROCKER
1966. Clinical definition of the Hurler-Hunter Phenotypes. *Amer J. Dis. Child.* 112(6):518-530.
7. MC. KUSICK, V.
1960. Heritable disorders of connective tissue C. V., Mosby Company St. Louis V. S.A. 333 pp.
8. PEARSON, H. A. & A. E. LORINCZ
1964. A characteristic bone marrow finding in the Hurler's Syndrome. *Pediatrics* 34(2):280.
9. REILLY, W. A.
1941. The granules in the leukocytes in gargolism. *Amer. J. Dis. Child.* 129:489.
10. SMITH, D. W.
1967. Compendium on shortness of stature. *Journal of Pediatrics.* 70(3):463-519.
11. STOWENS, D.
1959. *Pediatrics Pathology.*
The Williams and Wilkins Company
XII + 676 pp.