

## SÍNDROME DE HUNTER-HURLER (GARGOILISMO). APRESENTAÇÃO DE UM CASO COM ESTUDO ELETROFORÉTICO

ANTONIO BRANCO LEFÈVRE \*

MARIA IRMINA VALENTE \*\*

CONCEIÇÃO A. G. MATTOS \*\*\*

A literatura médica tem registrado nos últimos tempos numerosos casos de gargoilismo, notando-se que o interesse dos vários autores vem sendo estimulado especialmente pelas novas técnicas de laboratório que dão margem a uma investigação mais aprofundada do distúrbio metabólico.

Tivemos oportunidade de observar um caso típico de gargoilismo com todos os elementos que permitem assegurar o diagnóstico, inclusive a opacidade da córnea que é considerada sinal patognomônico; pudemos fazer, neste caso, um estudo eletroforético das proteínas do sôro sangüíneo, razão pela qual nos pareceu útil a publicação, embora de um único caso, pois êste setor de investigação se encontra ainda na fase de coleta de material.

OBSERVAÇÃO — E. B., com 20 meses de idade, sexo feminino, branca, brasileira (reg. HC 363.283). Desde os 8 meses de idade a criança vinha apresentando um abaulamento na região lombar. A mãe, primigesta e primipara, durante tôda a gestação teve vômitos precedidos de náuseas; no 6º mês de gestação sofreu uma queda à qual se seguiram dôres abdominais que desapareceram espontaneamente após algumas horas de repouso; no último trimestre apresentou edema dos pés; neste período apresentou prurido vulvar; nega moléstias infecciosas durante a gravidez; alimentação precária, pobre em vitaminas e proteínas; não freqüentou qualquer Serviço de Assistência Pré-Natal. O parto se deu no domicílio e foi normal. A criança chorou forte logo ao nascer; pesava 3.800 g e não foi medida; feita credetização; sucção normal; queda do côto umbilical no 4º dia. A paciente sustentou a cabeça aos 4 meses, sentou aos 6, e aos 8 começou a dar alguns passos segura pelas duas mãos; aos 8 meses começou a pronunciar alguns vocábulos como “dá”, “mamã”, “papá”. Entretanto, a evolução neuropsicomotora se manteve desde então estacionária; não tem contrôlo de esfínteres. Foi vacinada contra a variola ao ser internada; não recebeu outras vacinações. *Antecedentes familiares* — A paciente tem uma irmã com 3 meses de idade, nascida a termo, de parto normal, que é aparentemente sadia; esta irmã foi submetida à radiografia de coluna vertebral que nada de anormal revelou. Mãe sadia, com 21 anos de idade; nega moléstias venéreo-luéticas; o marido é seu consangüíneo, embora distante, pois os avós eram primo-irmãos. Uma prima da paciente, atualmente com 12 anos de idade, apresentou, aos 5 anos, um quadro diagnosticado como reumatismo poliarticular. O pai da paciente, com 26 anos de idade, é sadio; nega moléstias venéreo-luéticas. Na família paterna ou materna, não há casos conhecidos de moléstia nervosa ou mental, bem como de moléstia semelhante à da paciente. *Antecedentes alimentares* — Até aos

---

Trabalho do Hospital das Clínicas da Fac. Med. da Univ. de São Paulo.

\* Livre Docente (Clínica Neurológica); \*\* Médico auxiliar (Clínica Neurológica);

\*\*\* Médico interno (Clínica de Moléstias Infecciosas).

3 meses de idade tomou leite materno cada 3 horas, água e chá; não tomava vitaminas ou caldo de frutas. A partir dessa idade passou a receber complemento de Nestogeno a 10%. Aos 6 meses, sopa de legumes; aos 8 meses foi desmamada; aos 9 meses passou a receber duas sopas. Por ocasião da internação recebia alimentação geral, sólida, líquida ou pastosa; apetite bom. *História da moléstia atual* — A criança foi encaminhada ao Hospital por apresentar um abaulamento na região lombar que os pais notaram pela primeira vez quando a paciente começou a se manter sentada; este abaulamento era duro, sem rubor ou calor local e aparentemente indolor. Além disso, quando a paciente tinha 8 meses, os pais notaram o aparecimento de uma tumoração ao nível do umbigo, do tamanho de uma azeitona, que aumentava com o esforço ou com o choro.

*Exame físico geral* — Pêso 10.200 g; estatura 76 cm; pulso 110/min; pressão arterial 10-6; temperatura 36°6; respiração 20/min. Estado nutritivo bom. Facies não característico; não há hipertelorismo, os lábios não são grossos e a língua não faz protrusão entre os lábios (fig. 1). Pele seca com turgor e elasticidade normais.

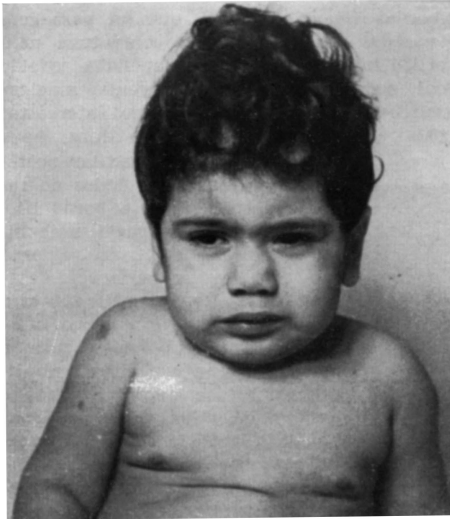


Fig. 1 — Caso M. E. B. Gargoilismo. Ausência de facies grotesco e de hipertelorismo.

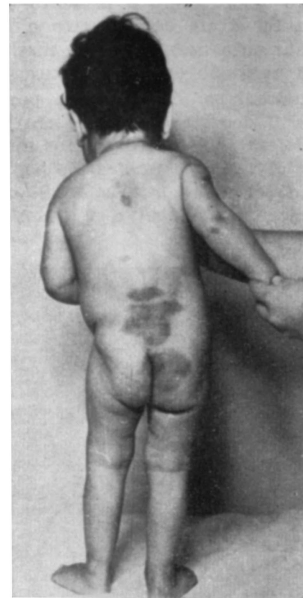


Fig. 2. — Caso M. E. B. Fotografia mostrando algumas das manchas cutâneas.

Nos membros e no tronco, várias manchas de coloração azul-arroxeadas, não salientes, de contornos nítidos e forma variável (fig. 2). Cabelos abundantes, com linha de implantação baixa; excesso de pêlos em toda a região frontal, tipo lanugem; há também excesso de pêlos tomando toda a região dorsal e raiz dos membros superiores, também tipo lanugem. Unhas sem alterações. Panículo adiposo regularmente desenvolvido para a idade; turgor um pouco frouxo. Gânglio submaxilar à direita, pequeno e móvel sobre os planos profundos, duro, sem caráter inflamatório. Não há edemas. Não há circulação venosa colateral superficial. Mucosas regularmente coradas.

*Exame físico especial* — Cabeça: circunferência 46 cm; medida biauricular 27 cm; medida ântero-posterior 31 cm; fontanelas fechadas; região frontal ligeiramente

proeminente; escamas temporais salientes; escafocefalia; não há desproporção entre crânio e face. Pálpebras sem anormalidades; conjuntivas regularmente coradas, sem alterações; *opacidade leitosa e difusa da córnea, em ambos os olhos*. Dentes pequenos, afastados uns dos outros. A paciente não reage à percussão ou palpação dos seios paranasais. Pescoço cilíndrico, curto e grosso; não há estase venosa nem batimentos arteriais; tireóide não palpável. Tórax: perímetro 51 cm; simétrico e de forma normal; não há sulco de Harrison nem rosário raquítico. Aparelho respiratório: apenas respiração ruidosa e arritmica. Não há abaulamentos ou retrações localizadas na região precordial; choque da ponta não visível e palpável no 4º intercosto esquerdo; palpável um choque valvular, provavelmente correspondente à 1ª bulha, ao nível do ictus; não há frêmitos; sopro sistólico suave no foco mitral com irradiação para os demais focos; ainda no foco mitral é ouvido um terceiro ruído de localização difícil no ciclo, devido à taquicardia, correspondendo talvez à 3ª bulha; hiperfonese da 2ª bulha nos focos pulmonar e mitral. Artérias elásticas e depressíveis. Abdomen abaulado e distendido, sem peristaltismo nem pulsações visíveis; tumorção umbilical com forma de pequena calota, com 2 cm de diâmetro e 1 cm de altura; com a paciente sentada ou de pé, sem fazer esforço, a tumorção passa a ter 3 cm de diâmetro e 2 cm de altura; com o choro, em qualquer posição, há aumento acentuado da mesma; a tumorção não tem características inflamatórias; à palpação é mole, elástica, facilmente redutível com manobras manuais, sem ruídos hidraéreos; é delimitada por um anel de bordas finas, cortantes, que dá passagem a 2 dedos; o abdome não é tenso, suas paredes não apresentam contratura nem defesa; diástase dos retos anteriores, de 2 dedos transversos, desde o apêndice xifóide até a sínfise púbica; à percussão abdominal, som timpânico, não havendo maciez móvel nem círculos de Skoda; fígado percutível ao nível do 5º espaço intercostal direito, palpável a 2 dedos do rebordo costal, com bordo fino, liso e duro; baço

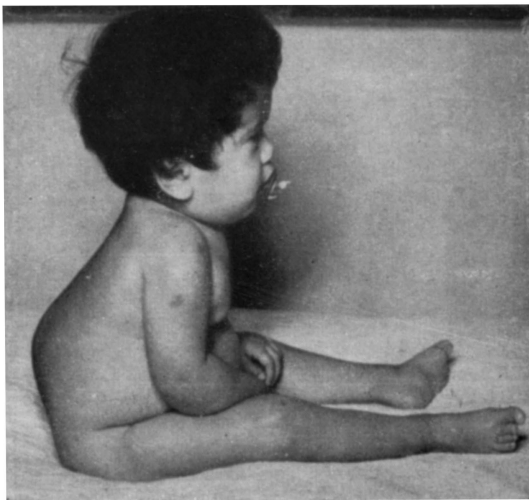


Fig. 3 — Caso M. E. B. Pronunciada cifose lombar.

percutível na linha axilar posterior e palpável a 2 dedos do rebordo costal, sendo o bordo liso, duro e fino; a palpação abdominal provoca o choro da paciente que parece ter sensações desagradáveis. Região perineal sem alterações; genitais externos normalmente desenvolvidos para a idade. Coluna vertebral: no limite entre as regiões dorsal e lombar há cifoescoliose de convexidade voltada para a esquerda, presente em qualquer posição assumida pela paciente, mas particularmente evidente quando sentada (fig. 3); percutindo-se as apófises espinhosas das vértebras a paciente manteve-se calma, parecendo pois não ser dolorosa esta percussão. Não há desproporção entre o tamanho dos membros e do tronco. Flexão da 3ª falange de todos os dedos das mãos, dando ao conjunto o aspecto de garra.

*Exame neurológico* — Paciente contactuando, interessada pelo ambiente, atendendo pelo nome; tem sorriso social; entende ordens, demonstra vontade própria. Fala apenas vocábulos elementares (dá, caiu, mamã) ou jargão; percebe-se tentativa de estabelecer conversação. *Diagnóstico de desenvolvimento* (Gesell) — Idade, 20 meses; conduta motora (incluindo manualidade e maneira de manipular objetos): não se mantém só sem apoio; comportamento da linguagem (incluindo gestos): in-

dica bem o que quer; comportamento nos brinquedos: interessada, viva, exigente; comportamento doméstico (alimentação, vestir, "toilette", cooperação): cooperante; comportamento emocional (dependência, "manêjo", companheiros de jogos, desvios específicos do comportamento): afirma-se enérgicamente; história da saúde, gargoilismo. Resultados do esquema evolutivo: idade-chave, 18 meses; setor motor, 52 semanas; setor adaptativo, 56 semanas (18 meses); setor da linguagem, 52-56 semanas; setor pessoal-social, 15 meses. Impressão geral e informação final: A paciente está atrasada em todos os setores, menos no da adaptação e no pessoal-social (Dra. Denise Altenheim). *Atitude e equilíbrio* — A paciente é encontrada em diferentes atitudes — deitada, sentada, ou em pé, segurando-se com uma das mãos na grade da cama. Em decúbito dorsal move espontaneamente os membros superiores e inferiores, bem como a cabeça, que é capaz de sustentar a certa distância do leito. Não consegue passar sôzinha do decúbito dorsal para o decúbito ventral; daquele decúbito passa para a posição sentada com relativa facilidade, apoiando as duas mãos na do observador. Colocada em decúbito ventral mantém a cabeça e tronco elevados, apoiando as mãos sobre a cama; volta ao decúbito dorsal se tiver apóio para uma das mãos. Do decúbito ventral passa sôzinha para o lateral e daí, apoiando as mãos sobre o leito, passa para a posição sentada. Não se põe em pé sôzinha, mas o faz se tiver apóio para as duas mãos. Em pé só mantém o equilíbrio se estiver se segurando ao menos com uma das mãos na mão do observador ou na grade da cama; não alarga a base de sustentação. Dá alguns passos quando segura pelas duas mãos, mas parece ter medo de cair, pois logo pára, sacode negativamente a cabeça, flete as pernas tentando sentar; ao se se insistir, chora e senta; cai quando não se lhe dá apóio. *Motricidade* — Não existem paralisias nos membros superiores ou inferiores, sendo os movimentos, inclusive os de preensão digital, executados com medida, direção, coordenação e velocidade normais; a paciente transfere um objeto de uma para outra mão, sendo boa a manipulação bimanual; abre a bôca e projeta a língua para fora, sob ordem; do mesmo modo, bate palmas e acena com a mão no gesto de despedida; em conclusão: dá a impressão de poder executar movimentos voluntários normalmente, não apresentando paralisias, paresias, nem distúrbios de praxia; não há tremores intencionais. *Fôrça muscular* — Uma avaliação grosseira feita mediante a oposição aos movimentos que a paciente executa ativamente, mostra fôrça muscular normal nos membros superiores e inferiores de ambos os lados. Provas deficitárias prejudicadas pela falta de colaboração da paciente. *Movimentação passiva* — Não há limitação nos movimentos das diferentes articulações. Pela inspeção não se notam relevos musculares nítidos nem depressões anormais. Pela palpação verifica-se que há hipertonía da musculatura do antebraço e braço de ambos os lados. O tonus é normal na musculatura dos membros inferiores; a musculatura da pantorrilha de ambos os lados é bem resistente, não chegando contudo a ser hipertônica. O tonus da musculatura abdominal é normal. *Mímica conservada e normal. Mastigação e deglutição* normais. *Motricidade reflexa* — Reflexos aquileu, patelar, dos adutores da coxa, bicipital presentes bilateralmente e simétricos. Reflexo médio-púbico: contração dos adutores da coxa sem contração da musculatura abdominal. Reflexo estilo-radial: flexão do antebraço sobre o braço, em ambos os lados, sem flexão dos dedos. Reflexo nasopalpebral presente. Reflexo cutâneo-plantar presente e normal bilateralmente; ausentes os sinais de Babinski, Rossolimo e Mendel-Bechterew. Reflexos cutâneo-abdominais presentes e simétricos. Reflexos cervicais de Magnus-Kleijn ausentes. Não há alteração dos reflexos de postura. Não há clono nem trepidações. Não há automatismos. Reflexo de preensão ausente nos dedos e nos artelhos. Reflexo de sucção ausente. Reflexo de Moro ausente. *Sensibilidade* — Pesquisa bastante prejudicada pela não colaboração da paciente que, entretanto, reage com choro aos estímulos dolorosos feitos em vários territórios cutâneos de ambos os lados e com movimentos de fuga aos estímulos tácteis; a reação é específica e limitada ao segmento estimulado. *Nervos cranianos* — A visão parece estar conservada. Motricidade ocular normal. Pupilas isocóricas e isocrômicas; reflexos pupilares à luz presentes e normais; não foi possível a verificação dos reflexos à acomodação e convergência. Não há eno ou exoftalmo; não há nistagmo. Motilidade normal dos músculos da mastigação. Reflexo córneo-palpebral normal. Mímica conservada e normal. A paciente reage a estímulos sonoros, mo-

vendo a cabeça em direção ao ruído, parecendo ouvir bem. Deglutição normal; reflexo faríngeo presente. Vêu do palato com motricidade normal. Motilidade e troficidade normais do esterno-cleido-mastóideo e do trapézio. Na língua, não há desvios, tremores fibrilares ou atrofia.

*Exames complementares — Hemograma\**: Foram feitos três hemogramas, todos com resultados aproximadamente idênticos. Será referido aqui, in extenso, apenas o último, feito em 29-11-1954: eritrócitos 3.900.000 por mm<sup>3</sup>; leucócitos 7.300 por mm<sup>3</sup>; hemoglobina 10,4 g/100 ml (65%); valor globular 0,8; neutrófilos (metamielócitos 0,5%, bastonetes 12%, segmentados 30%); basófilos 1%; linfócitos típicos 50%; monócitos 6,5%; os neutrófilos apresentam-se idênticos aos dos exames anteriores (hipergranulosos e com granulações azurrófilas do tamanho das da monócito normal); os eosinófilos possuem também granulações azurrófilas, duas de grande tamanho e algumas muito escuras, com metacromasia, nas quais os testes citoquímicos revelaram a presença de lípidos; mononucleares com numerosos grânulos que também foram encontrados nos linfócitos em número apreciável. (A granulação dos monócitos é mais grosseira que a habitual: trata-se, possivelmente, de anomalia de Alder, havendo casos, na literatura, de coexistência de gargolismo com esta anomalia). *Mielograma* (3-11-54): Material hipocelular. Relação grânulo-eritroblástica de 1:1, aproximadamente. Na série granulocítica nota-se que os elementos mais imaturos são providos de grânulos azurrófilos grosseiros, impedindo sua classificação nos moldes clássicos. Os mais maduros (de metamielócito e segmentado) são dotados de grânulos azurrófilos mais delicados e mais abundantes. A classificação em eosinófilo e neutrófilo só é feita com base nestes elementos, pelo tamanho do grânulo, que é maior no eosinófilo. Há algumas células granulocíticas degeneradas (vacúolos). Os mesmos grânulos são visíveis nas células de Ferrata. Na série vermelha nota-se maturação acelerada. Nada a anotar no setor plaquetíneo. *Exame de líquido céfalo-raquidiano* (30-8-54): "Punção suboccipital em decúbito lateral; pressão não medida (chôro); liquor límpido e incolor; citologia 1 cel./mm; proteínas totais 20 mg/100 ml; cloretos 720 mg/100 ml; glicose 56 mg/100 ml; r. de Pandy positiva; r. de Nonne opalescente; r. benjoim 12100.12210.00000.0; r. de Takata-Ara levemente positiva (tipo floculante); reações de fixação do complemento para a lues e cisticercose negativas. *Dosagens no soro sanguíneo: colesterol* 109 mg/100 ml (método de Sheftel, com leitura espectrofotométrica); *fosfatase alcalina* 21,6 unidades King-Armstrong/100 ml (método de King-Armstrong substrato de fenil-fosfato dissolvido de pH 9,3 com leitura espectrofotométrica); *cálcio* 12,2 mg/100 ml (método titrimétrico de Clark-Collip, Kramer-Tisdal). *Reações sorológicas para lues* negativas. *Reação de Hanger* no soro negativa (técnica de Hanger, modificada por Neefe-Reinhold, com leitura após 24 horas). *Exame parasitológico de fezes*: ovos de *Ascaris lumbricoides* e de *Tricocephalus trichiurus*. *Eletrocardiograma* (14-10-54) — Taquicardia sinusal (150 por minuto). ECG dentro dos limites da normalidade para a idade da paciente. *Eletrencefalograma* — O traçado de vigília, estando a paciente de olhos abertos, mostra atividade elétrica de pequena amplitude e irregular, constituída, nas áreas anteriores, principalmente por ondas rápidas com frequência de cerca de 25 c/s; administrados 0,03 g de Seconal: enquanto a paciente estava sonolenta, assim como durante o sono leve foram registradas ondas 5 c/s de amplitude elevada em surtos de duração variável, simétricas e difusas; durante o sono mais profundo, a atividade rápida que, inicialmente, se limitava às áreas frontais, generalizou-se, substituindo as ondas 5 c/s. Não foram registradas ondas anormais nem se evidenciaram assimetrias entre áreas homólogas. Em conclusão, não foi registrada anormalidade durante o sono, nem durante a vigília (Dr. A. F. Julião). *Pneumencefalografia* (26-10-54) — Exame feito com a retirada de 40 ml de liquor e injeção de igual quantidade de ar por via lombar: ventrículos laterais moderadamente dilatados, conservando, em linhas gerais, sua forma e situação. *Exame radiológico* — Coluna dorso-lombar (fig. 4): deformações características dos corpos vertebrais nas suas porções anteriores, que se apresentam pontiagudas na parte inferior e recurvadas para cima

\* Os hemogramas e o mielograma foram feitos pelo Dr. F. Teixeira Mendes.

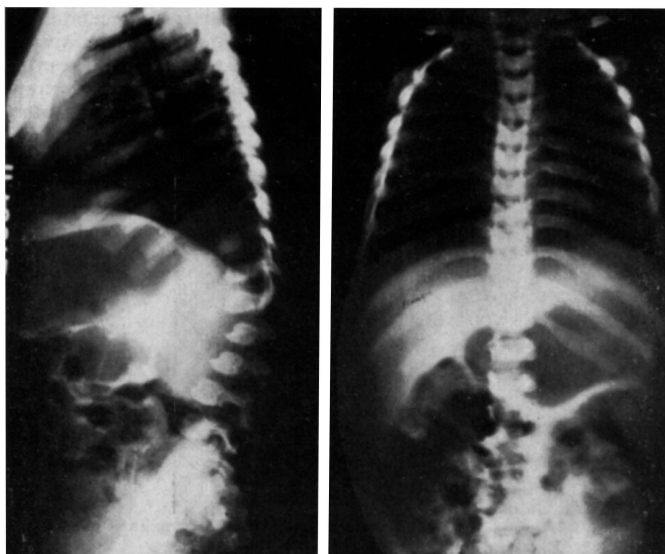


Fig. 4 — Caso M. E. B. Radiografias mostrando a cifose lombar e as deformações vertebrais.

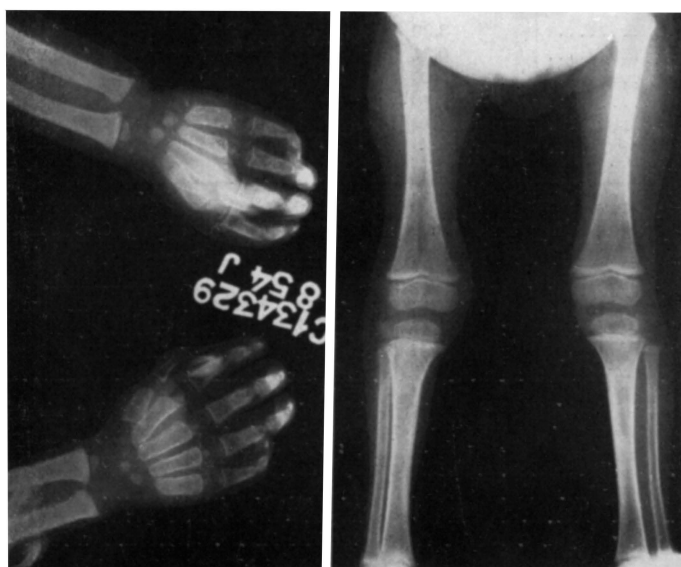


Fig. 5 — Caso M. E. B. Radiografias das mãos e dos membros inferiores. Descrição no texto.

com aspecto de "anzol", com aumento dos espaços intervertebrais. Mãos e punhos (fig. 5): ligeira obliquidade e deformações das metáfises radiocubitais com espessamento das zonas cartilaginosas de ossificação; deformações das extremidades proximais dos metacarpianos que se apresentam afiladas, pontiagudas, contrastando com o aumento de volume das diáfises; corticais delgadas; flexão das extremidades digitais, provávelmente devidas a retrações das partes moles. Membros inferiores: osteoporoze generalizada tibio-femural. Em conclusão: sinais radiológicos de gargoilismo

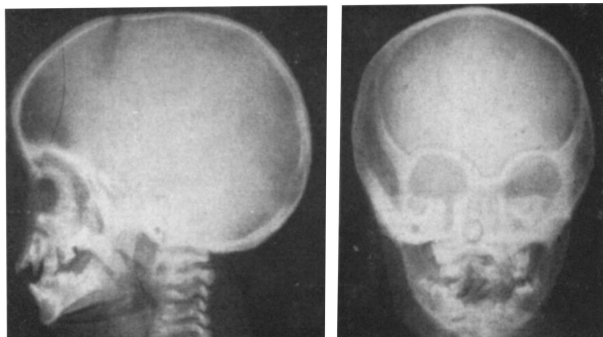


Fig. 6 — Caso M. E. B. Radiografias do crânio. Descrição no texto.

(Prof. Raphael P. de Barros). *Crânio* (fig. 6): estojo ósseo de morfologia e textura dentro dos limites normais, exceto pela sinostose retardada das suturas metópicas; ligeiro aumento do diâmetro ântero-posterior da sela túrcica; não há alterações apreciáveis do conteúdo craniano; na face não há alteração estrutural ou morfológica; aumento relativo do espaço entre as duas cavidades orbitárias.

*Estudo eletroforético das frações protéicas do sôro sanguíneo\*:*

Frações protéicas	Exame em 4-11-54	Exame em 4-3-55	Taxa normal (adultos)
Albumina .....	3,20	3,31	4,00 — 5,00
Globulina $\alpha_1$ .....	0,31	0,17	0,20 — 0,30
Globulina $\alpha_2$ .....	0,60	0,60	0,60 — 0,70
Globulina $\beta$ .....	0,46	0,90	0,80 — 1,00
Globulina $\gamma$ .....	1,14	1,16	0,90 — 1,20
Proteína imóvel .....	—	0,24	—

Quadro 1 — Frações protéicas do sôro (g/100 ml), determinadas pela eletroforese. Do total de  $\beta$  globulinas encontrado no segundo exame (0,90), 0,19 correspondem a  $\beta_1$  e 0,71 a  $\beta_2$ .

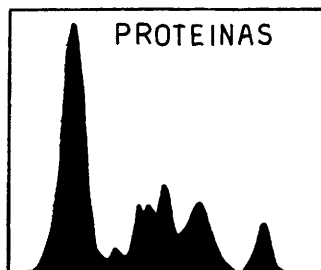


Gráfico 1 — Perfil eletroforético correspondente ao quadro 1.

\* As determinações eletroforéticas e respectivos comentários foram feitos pelo Dr. Günter Oxler.

Embora as duas análises eletroforéticas acima transcritas (quadro 1, gráfico 1) não sejam totalmente comparáveis, pois a primeira foi feita pelo método de Tiselius e a segunda pela eletroforese em papel de filtro, pode deduzir-se que: a) a albumina apresenta um nível baixo que, em crianças até 4 anos, se costuma atribuir a deficiências de alimentação (esta hipoalbuminemia provavelmente não tem relação com o gargoilismo); b) os níveis das globulinas  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  estão dentro da normalidade (esta constância das globulinas do grupo  $\alpha$  indica que não se trata de moléstia proliferativa, nem de colagenose, nem de processo necrótico); c) as globulinas  $\beta$  apresentaram queda inicial que foi atribuída a deficiência do metabolismo lipídico. No decurso de 4 meses estas proteínas atingiram níveis normais, embora subdivididas em duas frações nítidas  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . Esta separação que não se observa em casos normais, mas que, no presente caso, se evidencia no perfil eletroforético tanto das glicose como das lipoproteínas, faz suspeitar de algum distúrbio da regulação hormonal do metabolismo dos carboidratos e das gorduras (tireóide, paratireóide, timo); d) as globulinas  $\gamma$  têm nível normal, indicando ausência de degeneração hepática e funcionamento normal do SRE; e) a presença de uma lipoproteína imóvel na origem, portanto sem mobilidade eletroforética no pH 8,6 é altamente patognomônica e indica a presença, no sangue, de um complexo lipoprotéico instável, que pode formar depósitos de lípidos. Os poucos autores consultados são de opinião que os depósitos encontrados nos vários órgãos, no gargoilismo, não são de natureza lipídica, mas a presença desta lipoproteína instável sugere que o depósito consista inicialmente de lípidos. Possivelmente há substituição ulterior por polissacarídeos, ou formação de condrolípidos”.

Frações protéicas	Taxas de lípidios (em mg%)	Prováveis níveis normais
Albumina .....	0	0
Globulina $\alpha_1$ .....	225	200
Globulina $\alpha_2$ .....	24	30
Globulina $\beta_1$ .....	340	
Globulina $\beta_2$ .....	124	350
Globulina $\gamma$ .....	224	0-200
Proteína imóvel .....	63	—

Quadro 2 — Lipoproteínas do soro (exame feito em 4-3-55).

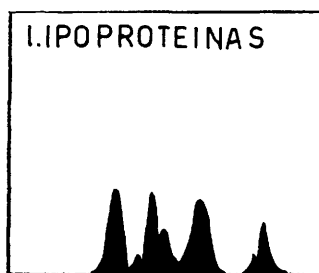


Gráfico 2 — Perfil eletroforético correspondente ao quadro 2.

“Observa-se (quadro 2, gráfico 2) um aumento de lípidos que atinge principalmente os grupos  $\beta$  e  $\gamma$ , indicando que se trata de lipoproteínas de peso molecular elevado. A fração  $\beta_1$  e a lipoproteína imóvel na origem não são encontradas nas pessoas hígdas. Os valores normais do grupo  $\alpha$  indicam que não há falha do sistema dos “clearing factors”; nos casos que respondem à administração de heparina



existe sempre diminuição das lipoproteínas  $\alpha$  e excesso de  $\beta$ . Como aqui não se observa isto, deve pensar-se mais num distúrbio do aparelho regulador do mecanismo lipídico do que numa deficiência de metabólitos intermediários”.

Frações protéicas	Taxas de polissacarídeos (em mg%)	Prováveis níveis normais
Albumina .....	7,8	0
Globulina $\alpha_1$ .....	30,4	20,0
Globulina $\alpha_2$ .....	12,6	50,0
Globulina $\beta_1$ .....	37,0	—
Globulina $\beta_2$ .....	27,2	47,0
Globulina $\gamma$ .....	32,0	24,0

Quadro 3 — Glicoproteínas do soro (exame feito em 4-3-55).

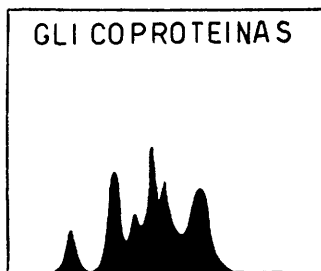


Gráfico 3 — Perfil eletroforético correspondente ao quadro 3.

“Como vemos no quadro 3, a soma dos polissacarídeos ligados às proteínas do soro está dentro dos limites normais; mas nota-se diminuição da fração  $\alpha_2$ , que normalmente contém a maior parte das mucoproteínas. As outras frações são mais pobres em hexosaminas. Parece que, no caso presente, o organismo não conseguiu produzir ou manter em circulação as quantidades normais de hexosaminas, de maneira que os polissacarídeos não glucosaminicos ligam-se às outras frações protéicas e não à  $\alpha_2$ ”.

*Súmula do caso* — Paciente com 20 meses de idade, do sexo feminino, de cor branca, internada por apresentar cifoescoliose da coluna lombar e hérnia umbilical. Nos antecedentes pré-natais a mãe referia, durante a gestação, uma série de episódios, sem que nenhum viesse a constituir, porém, quadro mórbido definido; acreditamos, por essa razão, que a evolução do produto conceptual não tenha sido alterada pelos mesmos. O parto foi normal e a criança apresentou caracteres normais ao nascimento. O desenvolvimento se processou satisfatoriamente até mais ou menos o fim do primeiro ano; no decorrer do segundo ano, foi notado atraso em relação à marcha e à linguagem. Nos antecedentes familiares, como dado importante, há o fato dos pais serem parentes, embora distantes. A irmã da paciente, com 3 meses de idade, é aparentemente normal, tendo sido normal o exame radiológico de sua coluna vertebral.

No exame físico geral devemos assinalar que a altura da paciente está aquém da média considerada normal para a idade. Na pele foram encontradas manchas difusas pelo corpo, classificadas como manchas mongólicas. Nos anexos há elementos interessantes que merecem ser ressaltados: hipertricose na região frontal e no dorso, abundância de cabelos com a linha de implantação baixa.

No exame físico especial foram verificadas certas anormalidades: escafocefalia, proeminência da região frontal, saliência das escamas temporais, depressão da base do nariz. Nos olhos, um sinal de importância capital para o diagnóstico é a opacidade leitosa difusa de ambas as córneas; devemos assinalar também a ausência de hipertelorismo (fig. 1). O pescoço é curto e grosso, fazendo com que a cabeça pareça quase enterrada no tórax. Quanto ao aparelho respiratório, a respiração ruidosa e arritmia respiratória são os dados que interessam. No aparelho circulatório foi verificada a existência de um terceiro ruído, considerado como normal, pois o atribuímos à 3ª bulha, fisiológica nessa idade. No abdome, há a notar, além da hérnia umbilical, o grande abaulamento sem aumento da tensão, a diátese acentuada dos retos e a hepatosplenomegalia. Na coluna vertebral, o elemento de maior importância é a cifoescoliose (fig. 3). Nos membros, é preciso notar o aspecto em garra da mão, por flexão das últimas falanges de todos os dedos.

Analisando o exame neurológico, verificamos na parte psíquica uma evolução retardada. Há atraso também na linguagem. Na parte motora, apesar de ser precária a colaboração da paciente, conseguimos obter dados importantes; assim, por exemplo, verificamos que ela apresenta um tipo de preensão já evoluído, tanto ao pegar objetos grandes como pequenos; a capacidade de transferência está presente; manipula bem os objetos; em decúbito ventral mantém a cabeça e tronco elevados, segurando-se apenas com as mãos ao leito. Ao lado disto, notamos algumas anormalidades: a paciente não passa sozinha de um decúbito para outro, não senta sem auxílio, não se mantém de pé sem apóio, sendo a marcha rudimentar. Estes aspectos caracterizam o atraso de seu desenvolvimento motor. Não encontramos paralisias, nem paresias, nem distúrbios da praxia; a coordenação é normal. Quanto à movimentação passiva, é interessante notar o aumento do tonus na musculatura do antebraço e braço de ambos os lados, não havendo, entretanto, limitação de movimentos. Na motricidade reflexa não foram verificadas alterações. As sincinesias que a paciente apresentou são próprias da idade. Ao exame da sensibilidade, o pouco que conseguimos, nos deu a impressão de que a paciente não apresenta distúrbios neste setor. Em relação aos nervos cranianos o mesmo se pode dizer. O diagnóstico de desenvolvimento de Gesell revelou evidente atraso no setor motor e no da linguagem.

Quanto aos exames complementares: os hemogramas mostraram anemia microcítica e hipocrômica (anemia esta que, ao lado da taquicardia, pode explicar o sópro sistólico), linfocitose e a presença de granulações anômalas nos leucócitos do tipo da anomalia de Alder; estas mesmas granulações estavam também presentes na medula óssea. O líquido céfalo-raquidiano apresentou apenas discreto aumento da taxa de proteínas totais devido principalmente ao aumento das globulinas. No sangue, o colesterol estava ligeiramente diminuído, a fosfatase um pouco elevada (mesmo para a idade), o cálcio e o fósforo normais. As reações sorológicas para lues foram negativas, tendo este fato certa importância na discussão diagnóstica. A reação de Hanger negativa faz pressupor normalidade da célula hepática, pelo menos no que diz respeito ao metabolismo protéico. O eletrocardiograma normal afasta qualquer hipótese de aumento do ventrículo esquerdo que pudesse ser origem do sópro sistólico. O exame oftalmológico não revelou qualquer anormalidade a não ser a opacidade difusa da córnea. O eletrencefalograma e o pneumencefalograma resultaram normais. O exame radiológico forneceu elementos importantes, principalmente no que se refere à coluna vertebral.

#### COMENTARIOS

Em face dos dados apresentados, somos levados a considerar a paciente como portadora de moléstia hereditária ou congênita, afetando diferentes órgãos da economia, sendo principalmente evidentes as alterações ósseas, e do tecido membranoso dos olhos, a hepatosplenomegalia, o déficit mental e as alterações sangüíneas. Cabe, aqui, o diagnóstico diferencial entre as moléstias conseqüentes a distúrbios metabólicos, pelo seu caráter hereditário e por

atingirem vários sistemas e aparelhos. Analisamos, uma a uma, estas diversas alterações, comparando-as com os elementos apresentados pela paciente:

1) *Moléstia de Hand-Schüler-Christian* — Caracterizada por rarefação óssea, diabetes insípido e exoftalmo. Esta tríade está ausente em nosso caso, o que exclui o diagnóstico desta lipoidose.

2) *Moléstia de Gaucher* — Na forma infantil, que se inicia nos primeiros meses de vida, é grave, levando à morte em geral no decorrer do 2º ano de vida. A nossa paciente se mantém em bom estado geral. No início da moléstia de Gaucher, a criança apresenta problemas alimentares, perde a vivacidade e o interesse; com o evoluir do processo, aparece hipertonia caracterizada por opistótono, rigidez de nuca, trismo, perda da mímica. Não seria necessário levar mais adiante esta descrição, pois já se tornou bem evidente o quanto ela se afasta do quadro apresentado pela nossa paciente. Assinalaremos, entretanto, que na moléstia de Gaucher existem alterações ósseas características (descalcificação, esclerose, destruição e absorção do tecido ósseo), alterações estas ausentes no presente caso; não há também adenopatia; na medula não foram encontradas as células de Gaucher. O único elemento existente no caso e que é constante na moléstia de Gaucher é a esplenomegalia; esta verificação não impedirá, no entanto, que afastemos esta hipótese, em face de todos os outros elementos analisados.

3) *Moléstia de Niemann-Pick* — Iniciando-se também aos 5-6 meses de idade, tornando-se a criança magra e edemaciada, desaparecendo o pâncreo adiposo no tórax e nas extremidades, o que contrasta com o abaulamento do abdome. Não é este o aspecto da nossa paciente. Não está presente também a adenopatia. Há, na lipoidose em questão, hepatomegalia e mais raramente esplenomegalia; nossa paciente tem hepatosplenomegalia; mas, como na afecção acima discutida, trata-se de um dado único, isolado e, portanto, sem valor diagnóstico.

4) *Idiotia amaurotica familiar* — A forma infantil inicia-se entre o 6º e 12º meses, levando à morte em geral no decorrer do 2º ano de vida. Caracteriza-se pelo fato da criança ir se tornando alheia ao ambiente, os olhos não seguem mais a luz, o olhar torna-se fixo em virtude da progressiva amaurose. A criança se torna hipersensível aos estímulos sonoros, podendo apresentar rigidez espasmódica ao menor ruído. Nenhum destes sinais foi encontrado no caso que estudamos, tornando-se óbvia a exclusão da possibilidade desse diagnóstico.

5) *Moléstia de von Gierke* — Moléstia grave, levando quase sempre à morte, caracterizada, entre outros elementos, por hepatomegalia, hipoglicemia, macroglossia e aumento do colesterol no sangue. Esta afecção afasta-se bastante, no seu conjunto, do quadro apresentado pela nossa paciente, sendo pois posta de lado esta hipótese de alteração do metabolismo glicídico.

6) *Frenastenia fenil-pirúvica* — É afecção resultante de alteração do metabolismo protéico, caracterizada por oligofrenia, agressividade; os doentes

apresentam conduta monótona e estereotipada. Em geral os pacientes são levados ao médico em idade mais avançada. Afastamos também esta hipótese pela discrepância entre os elementos que a caracterizam e os apresentados pela nossa paciente, de tal forma que, para eliminá-la, nem mesmo se tornou necessária a pesquisa do ácido fenil-pirúvico na urina.

7) *Gargoilismo* — É moléstia de depósito de substância ainda não bem determinada. Vejamos quais os dados que nos levaram a pensar nesta possibilidade: a) idade da paciente — a grande maioria dos casos descritos é de crianças nos primeiros anos de vida, uma vez que a moléstia está ligada a uma desordem genética, conforme se admite atualmente; b) consangüinidade dos pais — de acôrdo com os trabalhos de Jervis <sup>7</sup>, a consangüinidade em famílias com casos de gargoilismo é 10 vêzes maior que na população em geral; c) — no exame clínico — nanismo, hipertricrose, escafocefalia, saliência dos temporais, achatamento da base do nariz, proeminência das bossas frontais, opacidade leitosa e difusa da córnea (segundo Mac Gillivray <sup>12</sup> está presente em 75% dos casos e conforme Jervis é sinal patognomônico), pescoço curto e grosso, respiração ruidosa e arritmica (traduzindo talvez certo comprometimento pulmonar comum no gargoilismo), abaulamento do abdome com hérnia umbilical, hepatosplenomegalia, cifoescoliose da coluna, mãos em garra por alteração das últimas falanges; d) no exame neurológico e psíquico — retardo psicomotor revelado pelo diagnóstico de desenvolvimento de Gesell; e) nos exames complementares o hemograma revela presença da alteração de Alder.

Em 1939 Alder descreveu uma anomalia hereditária nas granulações dos leucócitos, atribuindo-a a um transtorno de maturação, pelo fato de que as granulações mostram todos os característicos de imaturidade. Os dois casos que examinou (Heilmeyer <sup>5</sup>), foram observados em indivíduos tidos como normais. Encontramos outra referência à anomalia de Alder em Leitner <sup>10</sup>, para o qual essa alteração “não é achado insignificante e acidental, devendo ser considerada como expressão de distúrbio severo da saúde”; êste autor relata que nos dois casos em que encontrou a alteração de Alder coexistiam consideráveis alterações ósseas. Bessis <sup>2</sup> informa que já foi verificada a coexistência dessa anomalia constitucional com deformidades ósseas e mesmo com gargoilismo. Reilly <sup>13</sup> foi o primeiro a descrever a existência, no gargoilismo, de alterações nos leucócitos; depois dêle vários outros autores as têm mencionado. As descrições da anomalia de Alder e das granulações de Reilly, que seriam típicas do gargoilismo, praticamente se superpõem. É provável que se trate da mesma alteração e, neste caso, não haveria granulações típicas no gargoilismo, mas alterações da maturidade celular que podem aparecer também em outras condições mórbidas. Conforme observação de Gueli e Saveri (Jervis <sup>7</sup>), estas granulações desapareceriam após o pneumencefalograma, fato que não se deu no presente caso; o teste do ACTH citado por êstes autores não foi feito em nosso caso. Ainda quanto ao hemograma, o caso que relatamos apresentava anemia microcítica e hipocrômica, e linfocitose relativa, elementos citados por Mac Gillivray como constantes na moléstia.

A análise eletroforética do soro ofereceu resultados interessantes, dentre os quais destacamos: a) as globulinas  $\beta$  apresentaram queda inicial e atingiram, em 4 meses, níveis normais embora subdivididos em duas porções  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , o que leva a suspeitar de distúrbio na regulação hormonal do metabolismo dos carboidratos e das gorduras (tireóide, paratireóide, timo); b) a presença de uma hipoproteína imóvel na origem e, portanto, sem mobilidade eletroforética no pH 8,6 é muito significativa, pois indica a presença, no sangue, de um complexo lipoprotéico instável que pode formar depósitos de lípidos (a demonstração feita por vários autores de que a substância de depósito não é de natureza lipídica nos leva a admitir que o depósito consiste inicialmente de lípidos, o que seria demonstrado pela presença desta lipoproteína instável); c) as dosagens das lipoproteínas nos levam a pensar em um distúrbio do mecanismo regulador do metabolismo lipídico.

No líquido céfalo-raquidiano, a curva do benjoim, de tipo parenquimatoso, traduzirá talvez uma situação particular das células nervosas, uma vez que nestas há depósito intracitoplasmático da substância anômala, como demonstraram Henderson e col.<sup>6</sup>. Entretanto, o líquido tem sido pouco estudado, e não encontramos na literatura referências especiais; dos 2 casos de Lefèvre e col., um apresentou líquido com alterações semelhantes às da paciente; em um caso de Kenneth<sup>8</sup> o líquido era normal, o mesmo se dando em um dos casos de Jervis<sup>7</sup>. A taxa de colesterol um pouco baixa não tem significado especial dentro do quadro do gargoilismo, pois as observações referentes a este dado mostram-no bastante inconstante de modo a não se poder correlacionar esta moléstia com desordens no metabolismo do colesterol. O mesmo se pode dizer em relação à fosfatase.

No exame radiológico aparecem sinais característicos: no crânio, a sela túrsica alargada; nas mãos, as falanges com extremidade em cone; na coluna vertebral, a cifoescoliose e a presença de formações em bico nas metades inferiores de  $L_1$  e  $L_2$ ; nas últimas costelas encontramos a forma em espátula; nos ossos longos, a agudização das linhas metafisárias. São tão típicas da moléstia estas alterações que Channarond (Mac Gillivray<sup>12</sup>) quer fazer o diagnóstico de gargoilismo baseado somente nas anomalias esqueléticas.

Nossa paciente não apresenta certos elementos que fazem parte do quadro da moléstia, como, por exemplo, o fácies grotesco; não apresenta também alterações cardíacas no sentido de aumento do órgão e de lesões valvulares; nem tem limitação dos movimentos nas diferentes articulações. Ainda assim, não afastamos o diagnóstico porque a moléstia nem sempre se apresenta com todos os caracteres, o que permitiu, mesmo a Jervis<sup>7</sup>, considerar dois grandes grupos de doentes, incluindo, no primeiro, as formas que chamou frustras e, no segundo, as completas. Além disso, quanto ao fácies, este mesmo autor afirma com certa prudência que só um exame de maior número de casos poderá estabelecer em definitivo a existência de um "fácies de gargoilismo"; finalmente, deve lembrar-se que a moléstia é de caráter evolutivo, de modo que é possível que em nossa paciente venham a se desenvolver outros sintomas e sinais que atualmente ainda não apresenta.

Apesar dêste nosso caso não deixar dúvidas quanto ao diagnóstico, é preciso fazer algumas considerações a respeito de outras moléstias que podem ser confundidas com o gargoilismo, como a moléstia de Morquio. Na verdade, às vezes é difícil fazer o diagnóstico diferencial com esta moléstia, tanto que Rudder e Ruggles (Jervis<sup>7</sup>) não admitem a dualidade nosológica, considerando a moléstia de Morquio como forma monossintomática de gargoilismo; entretanto, a maioria dos autores não parece concordar com esta concepção, admitindo que as duas condições são muito diversas, sintomática e etiologicamente, sendo a moléstia de Morquio uma disostose encondral relacionada com a condrodysplasia e raquitismo tardio e completamente afastada do grupo das moléstias de depósito do qual faz parte o gargoilismo. São elementos comuns o nanismo, o nariz achatado, o pescoço curto, a cifose e as alterações vertebrais, sendo que, para Jervis, as formações vertebrais em bico faltam na moléstia de Morquio, enquanto Benda<sup>1</sup> as aceita como presentes nas duas situações. Outro caráter diferencial discutível é a presença de déficit mental que não existiria na moléstia de Morquio. Os casos de Fanconi (Bessis<sup>2</sup>), Farrel, Maloney e Yakovlev<sup>3</sup> e Benda<sup>1</sup>, no dizer dêste último, sugerem que a combinação de deterioração mental com as alterações ósseas da moléstia de Morquio não sejam tão raras, embora sem relação etiológica comum. Se até agora não pudemos separar as duas entidades, temos, no entanto, outros elementos tais como a presença de hepatosplenomegalia, a opacidade na córnea, as alterações sangüíneas e na medula óssea que excluem definitivamente a moléstia de Morquio, uma vez que nunca foram descritas nesta moléstia. Outra afecção que poderia ser confundida com o gargoilismo é o cretinismo. A hipótese se apresenta se considerarmos o retardo mental, o nanismo, a hipertricosose, o ventre abaulado com hérnia umbilical, mas é logo afastada levando-se em conta a ausência do fácies "cretinóide", a temperatura da paciente que é normal, o pulso rápido, a ausência de mixedema, a presença da opacidade na córnea, a falta de retardo na ossificação, a presença das granulações no sangue e na medula óssea, o tipo de deformidade óssea, a taxa alta de fosfatase, a taxa baixa de colesterol.

O mongolismo deve ser citado pelo fato da paciente apresentar retardo mental; bastará, entretanto, assinalar a ausência de fácies "mongolóide" e o quadro radiológico apresentado, para excluí-lo. Sífilis congênita pode ser lembrada em função das alterações de córnea e da hepatosplenomegalia; no entanto, na sífilis, a queratite parenquimatosa aparece, em geral, a partir dos 5 anos de idade, e tem características inflamatórias, sendo acompanhada de lacrimajamento, fotofobia e dor, alterações estas ausentes no caso presente; em relação à hepatosplenomegalia, a biópsia seria o único meio seguro de estabelecer a diferença, mas êsse exame, no caso que observamos, não se tornou necessário, pois as reações sorológicas afastaram por completo a hipótese de lues.

#### RESUMO

Apresentação de um caso de síndrome de Hunter-Hurler (gargoilismo); o diagnóstico foi firmado com base no quadro clínico, embora a paciente não

apresentasse um dos aspectos característicos que é o facies grotesco. A presença de alterações vertebrais características e da opacidade leitosa difusa da córnea, permitem o diagnóstico. A análise eletroforética das frações protéicas do sêro não permitiram tirar conclusões definidas, por se tratar de caso isolado; entretanto, deve ser destacada a existência de uma lipoproteína sem mobilidade eletroforética que, indicando a presença no sangue de um complexo lipoprotéico instável, poderia sugerir a possibilidade de formação de depósitos de lipídes.

## SUMMARY

*Hunter-Hurler syndrome. Report of a case with electrophoretic study.*

Case report of a Hunter-Hurler syndrome (gargoylism). The diagnosis was based on the clinical picture, although the grotesque facies, one of the main characteristics, was missing. The presence of typical vertebral alterations and the milk diffused opacity of the cornea, are sufficient to assure the diagnosis. The electrophoretic analysis of the serum proteins do not allow the authors to make definite statements because only one case was studied; however they point out the fact, considered very important by them, that there was a lipoprotein without electrophoretic mobility which indicating the presence of an instable lipoprotein complex in the blood, may suggest the possibility of lipid deposit formation in the cells.

## BIBLIOGRAFIA

1. BENDA, C. E. — Developmental Disorders of Mentation and Cerebral Palsies. Grune & Stratton, Nova York, 1952.
2. BESSIS, M. — Traité de Cytologie Sanguine. Masson & Cie., Paris, 1954.
3. FARRELL, M. J.; MALONEY, J. D.; YAKOVLEV, P. I. — Morquio's disease associated with mental defect. Arch. Neurol. a. Psychiat., 48: 456, 1942.
4. FASANARO, G. — Encefalopatie dismetabolice. Lavoro Nevropsichiat., 14:109, 1954.
5. HEILMEYER, L. — Enfermedades de la Sangre. Trad. castelhana. Editorial Labor S.A., Barcelona, 1946.
6. HENDERSON, J. L.; MCGREGOR, A. R.; TANHAUSER, S. J.; HOLDEN, R. — The pathology and biochemistry of gargoylism. Arch. Dis. Child., 27:230, 1952.
7. JERVIS, G. A. — Gargoylism (lipochondrodystrophy): a study of ten cases, with emphasis of the forms frustes of the disease. Arch. Neurol. a. Psychiat., 63:681, 1950.
8. KENNETH, R. M. — Leptomeningeal changes associated with lipochondrodystrophy (gargoylism). Arch. Neurol. a. Psychiat., 63:282, 1950.
9. LEFÈVRE, A. B.; SOUZA E SILVA, O. R.; MARQUES, J. C.; AGUIAR, L. B. — Síndrome de Hunter-Hurler. Arq. de Neuro-Psiquiat. (São Paulo), 12:41, 1954.
10. LEITNER, S. J. — Bone Marrow Biopsy. Britton, C. & Neumerk, E. Londres, 1949.
11. LINDSAY, S.; REILLY, W. A.; GOTHMAN, T. J.; SKAHEN, R. — Gargoylism; study of pathologic lesions and clinical review of twelve cases. Am. J. Dis. Child., 76:239, 1948.
12. MAC GILLIVRAY, R. C. — Gargoylism (Hurler's disease). J. Mental Science, 98:687, 1952.
13. REILLY, W. A. — The granules in the leukocytes in gargoylism. Am. J. Dis. Child., 62:489, 1941.