

### SINDROME DE LAURENCE-MOON-BIEDL

Drs. ENRIQUE LOPEZ, ROBERTO KOHAN, FRANCISCO DONOSO  
y HUMBERTO DEL POZO

Servicio de Pediatría del Prof. Julio Schwarzenberg y Departamento de Endocrinología del  
Servicio de Medicina del Prof. Rodolfo Armas Cruz.  
Hospital "San Juan de Dios". Santiago.

El síndrome de Laurence-Moon-Biedl, descrito por primera vez por Laurence y Moon<sup>1</sup> en 1866, es una afección bastante rara, puesto que hasta la fecha se han publicado menos de 200 casos, algunos de los cuales corresponden a niños. En Sud América, tampoco son frecuentes los casos y es así como en 1928 Ricaldoni e Isola<sup>2</sup> en el Uruguay comunican la primera contribución Latino Americana de este síndrome. En Argentina, corresponde a Orgaz<sup>3</sup> en 1931 el primer relato. Según Campo y col.<sup>4</sup>, que dan a conocer un caso de asociación de síndrome de Laurence-Moon-Biedl con *cavum septi pellucidi*, hasta 1950 habrían sido publicados 10 casos en la República Argentina. En Chile, la presente observación clínica es la primera en publicarse.

Los síntomas más comunes de esta afección son: la obesidad, la retinitis pigmentaria, la polisindactilia, el retardo mental y el hipogonadismo. También se ha descrito una marcada incidencia familiar, que aparece en el 80% de los casos. Estos signos que pueden ser considerados como cardinales, no están siempre todos presentes y frecuentemente falta uno o dos de ellos o son reemplazados por otras anomalías. Así Reilly y Lissner<sup>5</sup> recolectan 77 casos de la literatura mundial y anotan que sólo 35 presentan la sintomatología completa, en tanto que 15 observaciones son francamente dudosas. A su vez Warkany y col.<sup>6</sup> revisan 87 casos, concluyendo que sólo 24 mostraban el cuadro clásico y, aún más, 14 de ellos presentaban anomalías adicionales al cuadro. Los trastornos asociados más frecuentes eran defectos craneanos, ptosis palpebral, alteraciones de la columna, sordomudez, glaucoma, enanismo y cardiopatías congénitas.

Por lo que respecta al hipogonadismo de este síndrome, debe destacarse el estudio muy completo llevado a cabo por

Roth<sup>7</sup> en 1947. Se verificó en 4 hermanos adultos hombres, que presentaban el síndrome en forma incompleta y en los cuales la cifra de excreción urinaria de 17 ketoesteroides y de gonadotrofinas eran extremadamente bajas. La biopsia de testículo practicada en todos ellos reveló atrofia de los túbulos seminíferos y ausencia de células de Leydig en tanto que, con excepción de un caso en que las espermatozonias eran muy escasas, en el resto no existían.

Por otra parte, en 1950, Keifer y col.<sup>8</sup> revisan 9 fichas de mujeres portadoras de este síndrome que consultaron en el Hospital de Duke y concluyen que en ninguna de ellas existía verdadera hipofunción gonadal. Más aún, recolectan 36 casos de la literatura de pacientes del sexo femenino y afirman que en sólo 3 existe real hipogonadismo. Estos autores señalan, además, la similitud existente entre las anomalías extraendocrinas de este síndrome y aquellas que se presentan o acompañan a la agenesia ovárica o síndrome de Turner. Reconocen, no obstante, que en el primero nunca se ha demostrado gonadotrofinas elevadas como sucede en el Turner. Otro autor, Francke<sup>9</sup>, basado en el hallazgo de una biopsia de testículo en que encontró un cuadro histológico similar al descrito por Klinefelter<sup>10</sup>, supone que en ese paciente puedan haber existido gonadotrofinas elevadas.

#### CASO CLÍNICO

La observación que describiremos se destaca por presentar, sin excepción, todos los signos considerados como cardinales de este síndrome.

J. D. A. Observación 46276.

Niño de 11 años y 7 meses de edad, que consulta en el Depto. de Endocrinología del Hospital San Juan

de Dios, por obesidad marcada desde los primeros meses de vida. Además, desde hace un tiempo se agrega visión dificultosa, especialmente en las tardes y en la noche.

Nació pesando más de 5 kg. Luego de nacer, la matrona le amputó un 6º dedo que emergía del borde cubital de la mano derecha. Caminó al año y medio y habló a los 12 meses. La primera dentición fué al parecer, normal; la segunda se verificó a los cinco años. La obesidad continuó con su desarrollo. Siempre ha tenido buen apetito, pero las deficientes condiciones económicas de su madre no le permiten comer con abundancia. Por esta misma causa no ha ido nunca a la escuela. Es alegre, de buen carácter y ayuda a su madre constantemente.

*Antecedentes patológicos personales:* Coqueluche a los 5 años. Varicela a los 6 años. Bronconeumonía a los 8 años.

*Antecedentes patológicos familiares:* Padre muerto de tuberculosis pulmonar. La madre padeció de tuberculosis pulmonar y durante la hospitalización del niño presentó una nueva recaída. Abuelos paternos muertos igualmente de tuberculosis. Son 4 hermanos, los otros 3 de 16, 9 y 8 años respectivamente, todos sanos. Un hermano muerto de meningitis tuberculosa, pesó 4.500 gr. al nacer, era obeso y presentaba polidactilia.

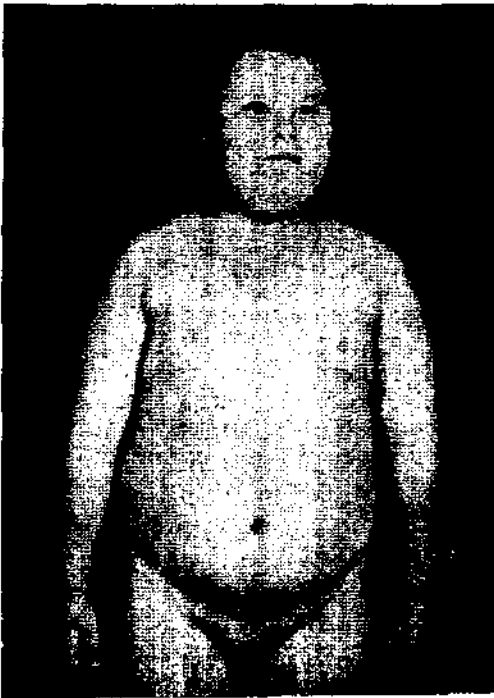


Figura N° 1: Fotografía del enfermo, en la que puede apreciarse su obesidad y el escaso desarrollo de sus genitales externos.

*Examen físico:* Niño de 11 años y 7 meses. Gran obesidad, tranquilo, camina con dificultad, buen carácter. Peso: 56.300 gr. Estatura: 1.42 mts. (Fig. 1). Presión: 114/80 mm. de mercurio. Pulso: 84 regular. Respiraciones: 18 por minuto. Afebril. Piel: pálida, algo infiltrada, caliente, sudorosa, áspera. Pánculo adiposo muy abundante, distribuido uniformemente, pero especialmente a nivel del tronco. Cabellera abundante, pelo seco resistente. Ausencia de vello axilar y pubiano. Ojos: disminución de la agudeza visual, nistagmus permanente. Boca: dentadura completa, en buen estado. Corazón: ruidos cardíacos normales; no se escuchan ruidos agregados. Abdomen: depresible e indoloro. No se palpan visceras. Genitales: pene pequeño, incluido en el tejido adiposo del pubis. Bolsas ligeramente rugosas. Testículo izquierdo muy pequeño, difícil de palpar, blando, de alrededor de 0,5 cm.; testículo derecho no se palpa en las bolsas ni en el trayecto inguinal. Extremidades: manos con dedos cortos y gruesos. En el borde cubital de la mano derecha se aprecia un pequeño muñón del dedo amputado. Pies: polidactilia en ambos.

*Exámenes de laboratorio:* Reacción de Mantoux al uno por mil: + + +. Reacción de Kahn (—). Uremia: 0.45 grs. por mil. Glicemia: 1,0 gr. por mil. Orina: normal. Sedimentación: 13 mm. en 1 hora. Hemograma: normal. Pruebas de floculación: normales. Proteinemias: normales. Fosfatasas: 6,4 UB. Bilirrubina: directa al minuto: 0.3 mgs.%. Total: 0,8 mgs.%. Porc. de bil. directa: al minuto: 37%. Tiempo de protrombina: 13". Porcentaje de protrombina: 80%. Tiempo de coagulación: 5' en tubo a 37°. Tiempo de sangría: 4'. Retracción del coágulo: normal. Fosfemia: 3.2 mgs.%. Calcemia: 8.8 mgs.%. Radioscopia de Tórax: normal. Electrocardiograma: normal. Examen parasitológico de las deposiciones: quistes de endolimax nana escasos.

Metabolismo basal: —28%, —26%, —33%.

Coolesterol: 226 mgr.%.



Figura N° 2: Radiografía del cráneo: silla turca de forma, situación y dimensiones normales.

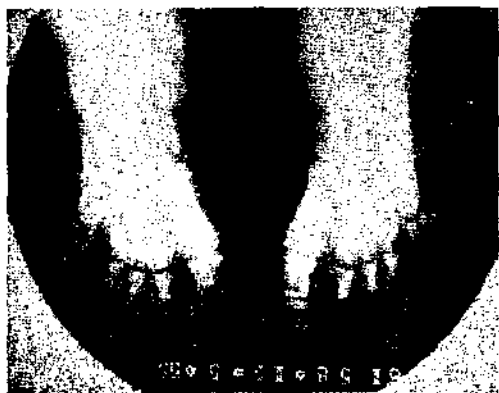


Figura Nº 3: Radiografía de ambos pies, en la que puede verse la polisindactilia.

Radiografía manos: edad ósea normal para su edad. Radiografía de cráneo: silla turca de forma, tamaño y dimensiones normales (Fig. 2). Radiografía de columna vertebral: normal. Radiografía de pies: polisindactilia (Fig. 3).

Examen otorrino (Dr. S. Riesco): a) Nistagmus pendular de origen no vestibular. b) Hipoacusia moderada bilateral, especialmente a izquierda. c) Hiperexcitabilidad vestibular bilateral. Conclusión: paresia bilateral del VIII nervio: colear y vestibular.

Estudio psicosomático: concluye en edad mental por debajo de los cuatro años (Dr. R. Murillo).

Electroencefalograma: se aprecia actividad anormal de tipo theta, que aparece especialmente en la región temporal, principalmente en el lado derecho e incluso en las regiones rolándico-parietales. La hiperventilación no hace otra cosa que aumentar este tipo de actividad anormal. En las regiones occipitales, continuamente se obtiene actividad lenta con carácter anormal. Conclusión: registro inmaduro (Dr. Villavicencio).

Examen de fondo de ojo: vasos filiformes, papilas rosadas. Lesiones retinales de coriorretinitis pigmentaria. Estas últimas lesiones explican la hemeralopía. Nistagmus de fijación.

Gonadotrofinas: menos de 14 UL por 24 horas. 17-ketoesteroides: 2.2, 2.4 y 1.51 mgr. por 24 horas.

Biopsia de testículo: el parénquima testicular presenta tubos contorneados revestidos por epitelio de aspecto sertoliano. No se encuentran elementos espermato genéticos. El lumen de los túbulos es inaparente. Los túbulos presentan una delicada membrana basal. El intersticio es proporcionalmente abundante y posee un tejido conjuntivo edematoso con capilares sanguíneos, en el cual no se reconocen células de tipo de Leydig (Dr. M. Ossandón) (Fig. 4).

#### Tratamiento y evolución.

El tratamiento se instituyó a base de extracto tiroideo, comenzando con 5 u. y aumentando luego a



Figura Nº 4: Biopsia de testículo, vista con aumento mayor. Detalles en el texto.

10 y 15 u. Si bien la cifra de metabolismo basal, no se modificó, el niño bajó 3 kgr. de peso y su psiquis mejoró apreciablemente. Así, se notó más alegre, menos indiferente y de reacciones más vivas. Igualmente, la piel se hizo más tersa, suave y elástica. Concomitantemente, se efectuó una terapia con propionato de testosterona (10 mgr. día por medio) con lo que se apreció mayor tonicidad muscular, que se tradujo en una deambulación más libre. En el último control observamos la aparición de discreto vello pubiano, si bien el aspecto de los genitales no se ha modificado.

#### COMENTARIO

La causa originaria de este trastorno es desconocida. Se han publicado numerosas hipótesis, pero ninguna de ellas satisface ampliamente. Ornstein<sup>11</sup> ha sugerido que un gen sería el responsable de la distrofia adiposo genital, del retardo mental y de la retinitis pigmentaria, anomalías todas de origen ectodérmico debido a un defecto en el desarrollo de la zona ectópica del proencéfalo. Atribuye las alteraciones óseas (anomalías de origen mesodérmico) al acoplamiento accidental de otro gen portador de caracteres somáticos genotípicos. Pero, es evidente que esta asociación es demasiado frecuente, para que sea sólo debida al azar. Para otros<sup>12-13</sup> los elementos del síndrome, ecto o mesodérmicos, representarían un carácter hereditario recesivo, sujeto a las leyes de la herencia y serían causados por mutaciones de dos genes en un mismo cromosoma.

Es evidente que aquella teoría que invoca el origen genético de este síndrome es la que goza de mayores partidarios. Tampoco merece dudas el hecho que las controversias etiopatogénicas se han sus-

citado, en primer lugar, debido a la escasez de documentos anátomo-patológicos y, por otra parte, a la falta de exámenes hormonales e histológicos complementarios. En apoyo de lo anterior, cabe señalar que la primera autopsia publicada de este síndrome, sólo fué conocida en 1936<sup>14</sup>, es decir, 70 años después de la publicación original de Laurence y Moon. Posteriormente, idénticas publicaciones aparecen firmadas por Loepp<sup>15</sup>, Griffiths<sup>16</sup>, Riggs<sup>17</sup> y Anderson<sup>18</sup>. Este último reúne en su trabajo, aparecido en 1941, 6 autopsias, analizando estos hallazgos en conjunto; los resultados obtenidos en ellas no fueron de manera alguna uniformes, con lo cual se complicó aun más el problema. En efecto, se suponía basado en la normalidad de los exámenes radiológicos de la silla turca, que la hipófisis no participaba directamente en la génesis de este síndrome y que el cuadro era debido a una alteración congénita del hipotálamo. Pues bien, en 3 de los 6 casos, se encontró una alteración de la hipófisis, consistente, en 2 de ellas, en un marcado predominio de las células basófilas y, en un tercer caso, en un quiste que destruía la glándula por completo. No se comprobó, en ninguno de ellos, lesiones del hipotálamo, excepto una fibrosis discreta de los vasos cerebrales y una leve alteración de la región diencefálica consistente en una reducción de las células ganglionares. El estudio histológico de las gónadas sólo se verificó en 3 casos, 2 hombres y 1 mujer, comprobándose en los primeros una ausencia de espermatozoides en el epitelio germinal<sup>17</sup> e hipoplasia de las células de Leydig en uno, y reducidas en el otro. En la paciente del sexo femenino<sup>16</sup> los genitales aparecían anormalmente pequeños, en tanto que en los ovarios se visualizaban escasos folículos primordiales.

Si bien el hipogonadismo del síndrome que nos preocupa, es un elemento que ha sido puesto en duda por algunos<sup>8</sup>, creemos que en nuestro enfermo, a pesar de ser un niño prepúber, este diagnóstico no merece dudas. En este sentido la biopsia de testículo es decisiva, por cuanto revela ausencia de espermatogonios y de células intersticiales. Las cifras de gonadotrofinas demuestran que no se trata de un hipogonadismo primario, ya que los valores encontrados son normales.

El tratamiento de estos pacientes es desalentador. Por lo que respecta a la re-

tinitis pigmentaria, en este enfermo se ha iniciado una terapia con anticoagulantes del tipo del dicumarol. Los resultados que puedan obtenerse con este fármaco serán motivo de una próxima publicación. En todo caso, no hemos observado mejoría alguna de la visión con el extracto tiroideo, luego de tres meses de tratamiento. Por lo que respecta a las malformaciones de los pies, la extirpación de los dedos supernumerarios constituye una indicación formal. No hemos empleado la gonadotrofina coriónica debido a que en la experiencia de otros autores<sup>19</sup> ha demostrado pobres resultados. Con la terapia combinada de extracto tiroideo y testosterona<sup>19</sup> apreciamos una mejoría evidente de su estado general, desapareciendo su apatía e indiferencia, al mismo tiempo que la piel se hizo más suave y tersa. Igualmente aumentó la tonicidad muscular con lo cual mejoró la deambulacion. Dado el pésimo pronóstico de la lesión retinal de este paciente, estimamos pernicioso estimular la función sexual. La esterilidad de estos enfermos es quizás una virtud que no debiera ser alterada.

#### RESUMEN

Se presenta el caso de un niño de 11 años de edad con la sintomatología completa del Síndrome de Laurence-Moon-Biedl, a saber: obesidad, retinitis pigmentaria, déficit mental, hipogonadismo y polidactilia. Además, existe el antecedente de un hermano que posiblemente presentó el mismo cuadro. Por otra parte, la biopsia testicular reveló franco hipogonadismo.

Se trató con extracto tiroideo y propionato de testosterona, sin obtenerse una modificación apreciable del cuadro clínico.

Constituye el primer caso de esta naturaleza publicado en Chile.

#### SUMMARY

##### LAURENCE-MOON-BIEDL'S SYNDROME.

An eleven years old male patient with the typical picture of the Laurence-Moon-Biedl's Syndrome is reported, namely: obesity, retinitis pigmentaria, mental retardation, hypogonadism and polydactilia. Testicular biopsy revealed lack of Leydig and spermatog cells.

Testosterone and thyroid extract were given for a long time, without essential modification of the clinical picture.

This case is the first one published in Chile.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.—LAURENCE, J. Z. y MOON, R. C. — (Cit. por 2).
- 2.—RICALDONI, A. e ISOLA, A. — Maladie congénitale et familiale caractérisée par une dystrophie adipo-génitale associée a une rétinite pigmentaire et une polydactyle. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 52:1131, 1928.
- 3.—ORGAZ, J. — Síndrome de Froelich con polidactilia, retinitis pigmentaria e inferioridad mental. Rev. Méd. Latino-Am. 16:966, 1931.
- 4.—CAMPO, A. J.; CORREA, R. y ARAUJO, E. O. De: Síndrome de Laurence-Moon-Biedl Arch. Argentinas de Ped. 34:89, 1950.
- 5.—REILLY, W. A. y LISSER, H. — Laurence-Moon-Biedl Syndrome. Endocrinology. 16:337, 1932.
- 6.—WARKANY, J.; FRAUENBERGER, C. S. y MITCHELL, A. C. — Heredo familiar deviations I The Laurence-Moon-Biedl Syndrome. Am. J. Dis. Child. 53:455, 1937.
- 7.—ROTH, A. A. — Familial eunuchoidism; the Laurence-Moon-Biedl Syndrome. J. Urol. 57:427, 1947.
- 8.—KEIFER, W. S.; WORTHAM, J. T.; ZANARTU, J. y HAMBLEN, E. C. — The Laurence-Moon-Biedl Syndrome; a confused symptom complex. Am. J. Obst. & Gynec. 60:721, 1950.
- 9.—FRANCKE, G. H. — Gonads in the Laurence-Moon-Biedl Syndrome; three case reports with one partial autopsy. J. Clin. Endocrinol. 10:108, 1950.
- 10.—KLINEFELTER, H. F.; REINFENSTEIN, E. C. y ALBRIGHT, F. — Syndrome characterized by gynecmastia, aspermatogenesis with A-Leydigism and increase excretion of follicle-stimulating hormone. J. Clin. Endocrinol. 2:615, 1942.
- 11.—ORNSTEEN, A. M. — A contribution to the pathogenesis and heredity of the Laurence-Moon-Biedl Syndrome. Am. J. Med. Sc. 83:256, 1932.
- 12.—JENKINS, R. L. y PONCHER, H. G. — Pathogenesis of the Laurence-Moon-Biedl Syndrome. Am. J. Dis. Child. 50:178, 1935.
- 13.—SORSBY, A.; AVERY, H. y COCKAYNE, E. A. Obesity, hipogenitalism, mental retardation, polydactilia and retinal pigmentation. Quart. J. Med. 8:51, 1939.
- 14.—VAN BOGAERT, L. y BORREMANS, P. — La forme familiale de la rétinite pigmentaire avec cécité et obésité dite cérébrale. Ann. de Med. Paris. 39:54, 1936.
- 15.—LOEPP, W. — (Cit. por 18).
- 16.—GRIFFITHS, G. M. — (Cit. por 18).
- 17.—REGGS, H. — Discussion of Rathmell, T. K., and Burns, M. A. The Laurence-Moon-Biedl syndrome occurring in a brother and sister. Arch. Neurol. and Psychiat. 39:1041, 1938.
- 18.—ANDERSON, N. L. — Laurence-Moon-Biedl Syndrome. J. Clin. Endocrinol. 1:905, 1941.
- 19.—SCOTT, R. B. y JOHNSON, P. T. — Laurence-Moon-Biedl Syndrome. Am. J. Dis. Child. 63:733, 1942.

\* \* \*