



XVIII Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría Interpsiquis 2017

PSICOSIS, AUTISMO Y MARFAN, EL SÍNDROME DE LUJAN-FRYNS

German Montero Hernández, Iñigo Alberdi Páramo, Rafael Ángel Baena Mures, Lluís Niell Galmés, Mirian Manuela Tenorio Guadalupe, Álvaro Huidobro Pérez-Villamil.

OBJETIVO

Presentar de forma detallada un caso típico de un síndrome clínico poco conocido y poco diagnosticado como es el Síndrome de Lujan-Fryns, en un varón de 18 años que acude a nuestra consulta por alteraciones de la conducta y pobre rendimiento escolar.

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de un varón de 18 años que es traído por sus familiares remitidos a nuestra consulta desde Atención Primaria para valoración psiquiátrica.

Se trata de un joven que reside en Madrid desde el año 2009, siendo natural de Dinamarca (donde residió los primeros siete años de su infancia) y de ascendencia india por parte paterna y española por parte materna. En la consulta se personan su padre (quien sólo habla Hindi e Inglés), una tía materna y su hermano inmediatamente mayor. Según consta en los informes de Atención Primaria, el paciente ha presentado dificultades desde su llegada a Madrid (a los 12 años de edad) para seguir con normalidad las clases en el colegio al que acudía, habiendo protagonizado episodios de conductas desorganizadas (como acudir a clase a las 20h en lugar de a las 8h), mantenerse aislado de sus compañeros en los ratos de recreo o correr por el patio vociferando palabras sin sentido. Durante los últimos dos años, ha permanecido en su domicilio, conviviendo con un hermano mayor que no ha salido de su habitación en todo este tiempo salvo para intervenir de una tumoración oral, y con el hermano mediano que ha acudido a la consulta. La madre falleció precisamente hace dos años, y el padre ha visitado el domicilio intermitentemente puesto que reside y trabaja en el norte de India.

Tras una primera valoración, en la que el paciente se muestra visiblemente asustado, perplejo y suspicaz, poco reactivo, con actitud negadora y ausencia de conciencia de enfermedad; y tras entrevistar a los familiares, se decide remitir mediante traslado involuntario conforme al artículo 763 de la Ley de Enjuiciamiento Civil al Servicio de Urgencias del Hospital de referencia para valoración médico-psiquiátrica, así como valoración de ingreso involuntario en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica.

Después de ser visto por el equipo de Psiquiatría de guardia del Hospital, y tras un completo examen físico médico, con realización de analítica con hemograma, perfil hepático, lipídico, toma de constantes, análisis de tóxicos en orina y realización de electrocardiograma y Tomografía

PSICOSIS, AUTISMO Y MARFAN, EL SÍNDROME DE LUJAN-FRYNS

Computarizada craneal; se determina ingresar al paciente de forma involuntaria con el diagnóstico de sospecha de Psicosis no orgánica sin especificar (F29 de la CIE-10), con el objetivo de establecer un diagnóstico preciso e instaurar el tratamiento psicofarmacológico, psicológico y rehabilitador más adecuado para el paciente. La familia se muestra ambivalente al respecto, contraria en un principio al ingreso, pero aceptan esta decisión tras una entrevista con el equipo de Psiquiatría. Al cabo de dos días de ingreso, la familia solicita el alta voluntaria del paciente con la intención de regresar a India. Tras constatarse que tras varios días el traslado no se ha producido, se procede a realizar una visita al domicilio del paciente con Autorización Judicial y su posterior traslado a nuestro hospital.

Como antecedentes relevantes, a nivel somático presenta historia de varios síncope de probable etiología vasovagal, hábito marfanoide, múltiples visitas al Servicio de Urgencias por crisis de angustia y sensación de cuerpo extraño faríngeo, así como otras visitas en las que resultó en alta por fuga. No constan antecedentes psiquiátricos en la historia clínica del paciente, ni tampoco historia de consumo de sustancias tóxicas.

Entre sus antecedentes familiares, destaca su madre diagnosticada de esquizofrenia, sin seguimiento regular y con varios ingresos hospitalarios por descompensación de la misma. Fallecida en 2014 por complicaciones secundarias al encamamiento prolongado tras fractura de cadera. También un hermano mayor con síntomas depresivos y alucinatorios, en tratamiento en Centro de Salud Mental de zona.

Nuestro paciente es natural de Dinamarca. Hijo de padre hindú y madre española. Reside en un piso heredado de su madre (fallecida en 2014) junto a sus dos hermanos mayores (de 20 y 22 años). El padre realiza visitas desde la India ocasionalmente. Escolarizado hasta los 18 años de edad, sin completar los estudios de ESO a pesar de diversificación curricular. Nunca ha trabajado ni tiene ingresos económicos en la actualidad. Es independiente para actividades básicas de la vida diaria y parcialmente dependiente para las instrumentales. No abandona el domicilio salvo en ocasiones excepcionales. Actividad diaria gravemente restringida. Ningún círculo social. Vive de la ayuda económica que le presta su tía materna, de unos fondos que dejó su madre en herencia y que ésta gestiona.

ANAMNESIS

A nuestra llegada al domicilio, se encuentran en el mismo nuestro paciente, su padre y su hermano mayor. Este último está recluso en su habitación, según cuentan en estado de intoxicación enólica, por lo que no participa en la entrevista.

El entorno está claramente descuidado. Hay objetos, fotos y distintos adornos con fecha de hace más de un siglo. Suciedad visible y bolsas y cajas amontonadas en rincones del piso. Se muestran muy colaboradores desde el inicio, aparentando una normalidad que impresiona de preparada. Toda la entrevista se lleva a cabo en inglés.

PSICOSIS, AUTISMO Y MARFAN, EL SÍNDROME DE LUJAN-FRYNS

Cuando, tras entrevistarnos durante largo tiempo, les comunicamos que hemos decidido trasladarle al hospital, la actitud del padre se torna algo desconfiado y querulante. Le explicamos que hay una autorización judicial y que nuestra intención es ingresar a nuestro paciente para poder darle un diagnóstico y un tratamiento adecuados, a lo que accede aunque con dudas. El paciente presenta cada vez más nerviosismo, pasando a esconderse detrás de su padre. Muestra inquietud psicomotriz, recorriendo el piso de forma automatizada y con la mirada baja. Verbaliza además, mientras éste le insta a coger algo de ropa y cosas de aseo, que nos ordene que nos vayamos o que nos haga desaparecer, ya que no quiere morir en el hospital. Nos llega a preguntar si somos demonios que estamos allí para hacerle daño, porque en ese caso, nos advierte, tendría que defenderse con su tridente del dios Shiva. Dada la tensión creciente de la situación, y puesto que el Servicio Médico de Emergencias no nos garantiza que pueda enviarnos una ambulancia psiquiátrica en los próximos minutos, se decide trasladarle al Servicio de Urgencias en taxi con la colaboración de su padre, quien se muestra más colaborador al ver el estado actual de su hijo. Durante el trayecto, verbaliza querer desprenderse de su tercer ojo, comenzando entonces a rascarse insistentemente en la región interiliar hasta provocarse excoiaciones y sangrado. A su llegada al hospital, realiza algún ademán heteroagresivo, fácilmente contenible verbalmente, y tras lo que muestra gran arrepentimiento. Se procede a su ubicación en el Servicio de Urgencias y a la administración de un comprimido de 10mg de olanzapina bucodispersable.

EXPLORACIONES

En la urgencia el paciente se encuentra con adecuado nivel de conciencia, sin alteraciones mnésicas o de su capacidad atencional. Funciones superiores preservadas. Se muestra inhibido, con conductas torpes e inadecuadas. No establece un adecuado contacto visual, observándose cierta perplejidad, y manteniendo una actitud evitativa y minimizadora, aunque se muestra abordable y colaborador en la medida de lo posible. Nervioso y angustiado, de forma contenida y a pesar de tener una psicomotricidad inhibida, con movimientos rígidos y estereotipados. En su lenguaje, coherente y parco, plano y carente de emotividad, da respuestas de pobre contenido, en ocasiones pararrrespuestas, sin un discurso activo, y que nos impresiona de desorganización del pensamiento. Impresiona de haber alcanzado un nivel de desarrollo psicomotor equivalente al de un niño de 10-12 años de edad. Ideación delirante de características megalománicas, místicas y autorreferenciales con cierto componente de perjuicio. Niega alucinaciones u otras alteraciones sensorperceptivas, que impresiona de ocultar. La esfera afectiva es difícilmente valorable en el contexto, evidenciándose cierto empobrecimiento ideoafectivo y escasa resonancia. Presenta ademanes heteroagresivos y autolesivos como repercusión conductual de la ideación delirante. Juicio de la realidad alterado y nula capacidad de introspección en este momento.

PSICOSIS, AUTISMO Y MARFAN, EL SÍNDROME DE LUJAN-FRYNS

Se realiza una completa exploración física que arroja los siguientes datos clínicos, Tensión arterial, 110/70 mmHg. Frecuencia cardíaca, 105 lpm. Saturación de oxígeno en sangre (basal), 99%. Temperatura, 37,2° C. Paciente alerta. Delgadez extrema. Aspecto marfanoide, con tórax alargado, brazos alargados en relación a su altura y aracnodactilia. Adecuadamente hidratado y perfundido, normocoloreado y eupneico en reposo. A nivel de cabeza y cuello no presenta incremento de la presión venosa yugular ni soplos audibles a nivel carotídeo. No se palpan adenopatías que sugieran patología a ese nivel. La auscultación cardíaca es rítmica, con taquicardia, sin soplos ni otros ruidos. Conserva el murmullo vesicular en ambos campos pulmonares. Abdomen blando, depresible, sin defensa ni otros signos patológicos. Ruidos hidroaéreos presentes. No presenta edemas, signos de trombosis ni otra semiología en las extremidades inferiores. Exploración neurológica dificultada por el contexto aunque sin hallazgos sugerentes de patología aguda, consciente y orientado globalmente, sin alteraciones en pares craneales altos ni bajos, no signos de focalidad neurológica ni alteraciones a nivel de fuerza, tono o sensibilidad. Presencia de caracteres sexuales secundarios desarrollados, equivalentes a un estadio V de Tanner.

Como pruebas complementarias realizadas, destacamos las siguientes,

- Análisis sanguíneo, hemograma sin hallazgos patológicos. Ionograma que muestra hiperfosforemia (5,4mg/dl), resto de iones en rango normal. No hay alteraciones de la coagulación sanguínea. Determinación de hormonas tiroideas normal. No muestra alteraciones del perfil hepático ni lipídico. Proteínas totales en sangre en rango de normalidad.
- Análisis de tóxicos en orina, negativo para benzodiazepinas, barbitúricos, anfetamínico, cocaína u opiáceos.
- Electrocardiograma, ritmo sinusal a 110lpm. Eje normal izquierdo a 70°. Intervalo PR de 116mseg. Intervalo QRS menor de 80mseg. Intervalo QT corregido de 315mseg. Hipertrofia ventricular izquierda (Índice de Sokolow-Lyon de 38mm). No signos de alteraciones de la repolarización miocárdica.
- Tomografía computarizada craneal sin contraste, no se observan lesiones ocupantes de espacio, signos de sangrado agudo intra ni extraaxial ni signos de isquemia reciente. Tampoco hay signos de hidrocefalia ni se visualiza desplazamiento de las estructuras de la línea media ni otros efectos de masa. No fracturas óseas. Estudio sin hallazgos patológicos.

RESULTADOS

A su ingreso en la Unidad de Hospitalización de Psiquiatría se inicia tratamiento con Risperidona v.o. 2mg/12h y Risperidona de liberación prolongada i.m. 37,5 mg. Al cabo de dos días se objetiva una rápida mejoría de su angustia psicótica, mostrándose mucho más relajado y

PSICOSIS, AUTISMO Y MARFAN, EL SÍNDROME DE LUJAN-FRYNS

colaborador. Mantiene una actitud pueril, regresiva y perseverante, impresionando el cuadro de un posible trastorno del espectro autista. Reconoce haber padecido alteraciones sensorio-perceptivas en forma de alucinaciones auditivas, que precisa como una voz oscura que le habla en la oreja y dice su nombre; visuales, como haber visto una sombra que era Jesús y que le hizo arrodillarse y darse cabezazos contra el suelo, y a varios extraterrestres que le observan desde arriba con cuchillos; así como corporales, refiriendo haber visto un gusano que se le metió en la boca y llegó hasta su corazón, por lo que llegó a consultar al Servicio de Urgencias en una ocasión. Toda esta sintomatología ha desaparecido durante su estancia en la Unidad de Hospitalización. En el momento del alta se encuentra eutímico, colaborador y abordable, destacando un empobrecimiento cognitivo (gran dificultad para recabar su historia biográfica y conocer con exactitud cuál era su estado basal). No ha presentado en ningún momento riesgo de auto o heteroagresividad durante el ingreso, ni presenta semiología psicótica en el momento del alta.

CONCLUSIONES

Dada la buena respuesta al tratamiento pautado, se decide disminuir paulatinamente la dosis de risperidona v.o. y aumentar la dosis de risperidona de liberación prolongada hasta 50mg i.m. Se decide el alta hospitalaria del paciente, estableciéndose los diagnósticos de trastorno psicótico agudo polimorfo (F23.0 de la CIE-10), trastorno del espectro autista (F84.0 de la CIE-10) [299.00 de la DSM-5] y Síndrome de Lujan-Fryns (F70.1 de la CIE-10), pendiente de confirmación mediante estudio genético.

DISCUSIÓN

En el caso de nuestro paciente nos encontramos ante un paciente muy joven en el que confluyen múltiples factores que componen el dramático escenario con el que nos topamos en su primera visita a la consulta. Por un lado, está el grave deterioro de la estructura familiar y social, así como el desarraigo secundario a una vida errática a caballo entre Europa y Asia. Por otro, los antecedentes familiares, con una madre fallecida que padecía un trastorno mental grave sin seguimiento regular y con frecuentes descompensaciones; y con un padre negador que apenas ha convivido con sus tres hijos que llevan años viviendo solos en un piso con condiciones higiénicas deplorables y situación de malnutrición. También, no sin relación con lo anterior, el funcionamiento patológico del domicilio, en el que uno de los hermanos no ha salido prácticamente de su habitación en los dos últimos años, otro hermano tiene una función totalmente parentalizada, y finalmente está nuestro paciente. Por otra parte, está también la gran dificultad para obtener información precisa de la biografía del paciente, tanto por su propia patología como por la falta de informadores fiables. Y finalmente, está el desarrollo de un trastorno mental en el propio paciente en este contexto, que desde un primer momento nos da la impresión clínica de un trastorno mental grave, con una importante repercusión en el paciente

PSICOSIS, AUTISMO Y MARFAN, EL SÍNDROME DE LUJAN-FRYNS

en todos los ámbitos, y que al principio llama la atención por su sintomatología psicótica negativa, posteriormente florece en un momento de gran presión toda la sintomatología positiva; y que según van remitiendo estos síntomas dejan entrever un probable trastorno del espectro autista de base.

Todo ello hace que se nos presente un caso de muy difícil abordaje, y que nos exige un planteamiento tanto en lo social, nosológico, terapéutico, como en la parte de reinserción y rehabilitación y del ámbito de la psiquiatría legal.

La presencia de sintomatología psicótica polimorfa en un paciente tan joven, en ausencia de consumo de tóxicos, sumado a un fenotipo característico y un posible trastorno del espectro autista, nos hace surgir la posibilidad de encontrarnos ante un síndrome que aúne estas tres circunstancias, por lo que pensamos en un posible Síndrome de Lujan-Fryns, relacionado con otros trastornos del tejido conectivo como el propio Síndrome de Marfan o el Síndrome de Ehlers-Danlos. Lamentablemente, en este momento todavía no ha sido posible la realización de pruebas complementarias (imagen cerebral por resonancia magnética, test genético, etc.) que nos permitan confirmar el diagnóstico de sospecha.

El Síndrome de Lujan-Fryns fue descrito por primera vez por Lujan y su equipo en 1984 como una forma de retraso mental ligada al cromosoma X con tipo marfanoide en cuatro hombres afectados, siendo más tarde definido por Fryns y Buttiens en 1987. Ya en 1991 Fryns estableció los criterios clínicos mayores para el síndrome, siendo estos el retraso mental leve-moderado, el hábito marfanoide, la hipotonía general y voz hipernasal, el desarrollo sexual secundario normal, y la apariencia craneofacial característica con frente prominente, cara larga y estrecha, hipoplasia maxilar, nariz larga con puente nasal alto y estrecho, surco nasolabial corto y profundo, labio superior delgado, y paladar ojival.

En estas primeras descripciones no se habían tomado en cuenta la sintomatología psiquiátrica que posteriormente se fue documentando al ir apareciendo casos de manera aislada. Poco a poco los investigadores fueron reportando patrones comportamentales que se presentaban en casi todos los casos como, extrema timidez, desórdenes del espectro autista, hiperactividad y síntomas psicóticos tanto positivos como negativos. Entre estos investigadores destacan Fryns y Van Den Berghe, 1991; De Hert et al., 1996; Wittine et al., 1999; Lalatta et al., 1991; Lacombe et al., 1993; Swillen et al., 1996; Van Buggenhout et al., 2001.

Estos investigadores encontraron que la incidencia en población con trastornos del espectro autista era mayor que los que padecían de retraso mental y/o esquizofrenia, concordando también algunos de ellos en que este síndrome debe de incluirse como diagnóstico diferencial en enfermedades ligadas al cromosoma X, retraso mental, síndrome de Marfan, síndrome de depleción 22q, esquizofrenia, trastornos del espectro autista y homocistinuria.

Se desconoce la prevalencia en la población general. Afecta predominantemente a hombres, por lo que se considera que está ligada al cromosoma X. Se han hecho estudios en familias que presentan hasta dos casos en la primera y segunda generación. Es además difícil de diagnosticar

PSICOSIS, AUTISMO Y MARFAN, EL SÍNDROME DE LUJAN-FRYNS

antes de la pubertad. Gurrieri y Neri, 1991; y Dotti et al, 1993; documentan la presencia de las mujeres portadoras en las familias con al menos un caso. Schwartz, et al., identifican en 2007 una mutación en el gen MED12 de tipo alélico, encontrándose alteración en la secuencia, específicamente en el exón 22 del gen MED12.

Los afectados con el síndrome presentan, hábito marfanoide, complexión delgada, altura normal a alta, manos largas, hiperlaxitud de las articulaciones, cara larga y estrecha, frente prominente, nariz con puente nasal alto y estrecho, paladar ojival, voz hipernasal sin incompetencia velofaríngea o fisura palatina, surco nasolabial profundo y corto, hipoplasia mandibular, orejas de forma normal con inserción baja, tórax *excavatum*, con testículos normales a grandes, dilatación de la raíz aórtica, agenesia parcial o completa del cuerpo calloso en cerebro y cifosis.

Presentan además conductas autísticas, retraso mental de leve a moderado (algunos casos descritos con inteligencia normal), trastornos del lenguaje como sustitución de vocales y omisión de fonemas, inestabilidad emocional, agresividad, hiperactividad, timidez que puede llegar a ser extrema, trastorno obsesivo-compulsivo, síntomas psicóticos como alucinaciones visuales y auditivas, aislamiento, paranoia, y algunos pueden presentar esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gastaminza Xa; Anleu de León Ma; Uribe Fenner Ja; Vacas Moreira Rb; Herreros Oca U. *Síndrome de Lujan-Fryns, revisión bibliográfica y presentación de un caso seguido durante 16 años*. [Internet]. Revista de psiquiatría infanto-juvenil, volumen nº 30 nº 2 pp 110-113. Asociación Española de Psiquiatría del Niño y el Adolescente (AEPNyA), 2013.
2. Iván Lerma-Carrillo, Juan D. Molina, Teresa Cuevas-Duran, Carmen Julve-Correcher, Juan M. Espejo-Saavedra, Cristina Andrade-Rosa and Francisco López- *Clinical Report, Psychopathology in the Lujan-Fryns Syndrome, Report of Two Patients and Review*. [Internet]. American Journal of Medical Genetics Part A 140A,2807-2811. Wiley Periodicals, 2006.
3. Kiran N. Purandarea and Therese N. Markarb. *Psychiatric symptomatology of Lujan-Fryns syndrome, an X-linked syndrome displaying Marfanoid symptoms with autistic features, hyperactivity, shyness* [Internet]. Psychiatric Genetics, 15,229-231. Wolters Kluwer Health, 2005.
4. Griet Van Buggenhout and Jean-Pierre Fryns *Review, Lujan-Fryns syndrome (mental retardation, X-linked, marfanoid habitus)*. [Internet]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 1,26. BioMed Central, 2006.
5. Marc S. Williams *Invited Comment, Neuropsychological Evaluation in Lujan-Fryns Syndrome, Commentary and Clinical Report*. [Internet]. American Journal of Medical Genetics Part A 140A,2812-2815. Wiley Periodicals, 2006.

PSICOSIS, AUTISMO Y MARFAN, EL SÍNDROME DE LUJAN-FRYNS

6. Patrick S Tarpey, F Lucy Raymond, Lam S Nguyen, Jayson Rodriguez, Anna Hackett, Lucianne Vandeleur, Raffaella Smith, Cheryl Shoubridge, Sarah Edkins, *Mutations in UPF3B, a member of the nonsense-mediated mRNA decay complex, cause syndromic and non-syndromic mental retardation*. [Internet]. Nat Genet. September; 39(9), 1127-1133.. Macmillan Publishers Limited, 2007.