

Paciente con síntomas psiquiátricos polimorfos compatibles con el síndrome de Lujan-Fryns: reporte de caso

Patient with polymorphic psychiatric symptoms compatible with Lujan-Fryns syndrome: case report

Renzo Gonzalo Fuentes-Ponce

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Perú


Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú

renzo.fuentes@unmsm.edu.pe

 <https://orcid.org/0000-0003-1225-2769>

Dino Armando Quispe-Sánchez


Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Perú

 <https://orcid.org/0009-0000-1199-0335>

Fernando Alfredo Vilca-Díaz

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Perú


Universidad Nacional Federico Villareal., Perú

 <https://orcid.org/0009-0009-1275-2676>

Yerdy Zenaida Usca-Champi

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Perú

Universidad Nacional Federico Villareal, Perú

 <https://orcid.org/0009-0005-4957-7657>

Recepción: 24 Octubre 2024

Aprobación: 18 Febrero 2025



Acceso abierto diamante

Resumen

El síndrome de Lujan-Fryns (SLF) es un trastorno del desarrollo genético que suele presentar problemas neuropsiquiátricos, tales como autismo, discapacidad intelectual, agresividad y síntomas psicóticos, entre otros. Su heterogeneidad clínica representa un reto para el diagnóstico y el manejo farmacológico. Se presenta el caso de un varón de 19 años, procedente de la ciudad de Pucallpa, de ascendencia judía, sin antecedentes familiares reportados, leptosómico, con rasgos marfanoides, síntomas psicóticos, retraimiento social, manifestaciones obsesivas y episodios impulsivos incontrolables. Tras el descarte de patologías similares, se le diagnosticó SLF. Fue tratado con clozapina, periciazina, carbamazepina, clomipramina y levomepromazina, logrando una remisión parcial de los síntomas psicóticos y obsesivos. Su etiología se vincula a mutaciones genéticas, como las ocurridas en el gen Mediator Complex Subunit 12 (MED12). El diagnóstico se basa en la presencia de manifestaciones clínicas (como la apariencia marfanoides) y en el descarte de patologías similares. Los síntomas psiquiátricos son un componente importante por considerar, ya que, como ocurre en el presente caso, son polimorfos y muestran una respuesta limitada al tratamiento. El diagnóstico de SLF sigue siendo un reto en ámbitos clínicos donde el planteamiento de entidades genéticas como causa de patología psiquiátrica es poco usual y deben considerarse en el análisis de diagnóstico de casos, particularmente con respuesta terapéutica insatisfactoria.

Palabras clave: síndrome de Lujan-Fryns, psicosis, enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X, conducta obsesiva, Perú.

Notas de autor

Correspondencia: Renzo Gonzalo Fuentes Ponce. Contacto: renzo.fuentes@unmsm.edu.pe

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Lujan-Fryns (SLF) es un trastorno genético poco prevalente, reportado por primera vez en 1984 por Lujan et al. (1), quienes describieron a varones con apariencia marfanoide, discapacidad intelectual e hiperactividad. Posteriormente, en 1987, Fryns y Buttiens (2) publicaron un reporte de cuatro casos con características similares a las previamente descritas: fenotipo marfanoide y discapacidad intelectual en dos pares de hermanos.

Este trastorno del cromosoma X consta de mutaciones de secuencia como la del exón 22 del gen Mediator Complex Subunit 12 (MED12) (3). Su diagnóstico es complicado debido a que otras patologías comparten características fenotípicas semejantes y, aunque la secuenciación del gen MED12 es una prueba de validez clínica que es parcialmente específica del SLF, este trastorno requiere un adecuado examen físico y psicopatológico, así como el descarte de otras afecciones similares. Múltiples casos de SLF presentan síntomas físicos y neuropsiquiátricos con un gran espectro psicopatológico (4-6).

Hasta el momento de nuestra revisión, no existen reportes de esta patología en los registros de nuestro país. Su gran heterogeneidad representa un reto tanto para el diagnóstico como para el manejo psicofarmacológico. Por ello, el objetivo del presente reporte es describir el caso de un varón con características clínicas compatibles con este trastorno genético, su expresión psiquiátrica polimorfa y su respuesta terapéutica insatisfactoria.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 19 años, nacido en Pucallpa, Perú, y residente en la ciudad de Lima junto con su madre. Soltero, sin ocupación laboral, de ascendencia judía y sin antecedentes patológicos familiares reportados.

En sus antecedentes perinatales destaca que fue producto de una primera gestación de una madre adolescente de 17 años, quien sufrió agresión psicológica por parte de su pareja durante el embarazo. La madre presentó amenaza de aborto a los tres meses de gestación, con necesidad de reposo absoluto, además de pérdida de peso durante el primer trimestre y emesis gravídica. El trabajo de parto fue prolongado, con una duración de dos días y requirió inducción. El nacimiento se produjo con un puntaje de APGAR de 4 al primer minuto y de 8 a los cinco minutos, con necesidad de maniobras de reanimación neonatal. No se requirió incubadora y fue dado de alta junto con su madre.

Su desarrollo psicomotor estuvo dentro de parámetros normales hasta los 6 años, momento en el que comenzó a presentar dificultades para realizar actividades motoras como pintar, cortar con tijeras, dibujar y escribir. Esto se tradujo en un bajo rendimiento académico en el nivel primario de educación. En esta etapa, debido a sus dificultades para leer y escribir, recibió burlas de sus compañeros. Su madre menciona que empezó a expresar actitudes afeminadas, lo que le causó rechazo por parte de sus pares; se mostraba tímido y evitaba relacionarse con ellos.

Desde los 12 años, presentó cambios en su comportamiento, como irritabilidad, disconformidad con su apariencia corporal y una mayor identificación con el género femenino. Adoptó medidas restrictivas en su alimentación y prácticas purgativas, como vómitos autoinducidos, para controlar su peso. Además, mostró desorganización de su conducta, presentando encopresis y enuresis secundarias, coprofagia y agresiones hacia sí mismo, como morderse los brazos o golpearse la cabeza.

Inicialmente fue tratado por psicología como un trastorno de conducta alimentaria. A los 14 años, la desorganización de su conducta aumentó con la aparición de soliloquios, risas inmotivadas y alucinaciones auditivas imperativas. En esta edad fue evaluado por psiquiatría y se le dio un diagnóstico presuntivo de esquizofrenia; se le indicó olanzapina de 5 mg/día y se le hizo seguimiento ambulatorio sin lograr una remisión adecuada de sus síntomas.

Desde los 16 años ha tenido múltiples internamientos debido a la persistencia de los síntomas descritos. Se han utilizado diversos esquemas de tratamientos compuestos por antipsicóticos, como clozapina, risperidona, periciazina, sulpirida, aripiprazol y haloperidol; eutimizantes, como valproato de sodio y carbamazepina; y antidepresivos, como sertralina y fluoxetina, que permitieron lograr una remisión parcial de síntomas, aunque presentaba recaídas constantes. Su adherencia era comprobada durante sus prolongados internamientos, pero el paciente no mostró una adecuada constancia en su seguimiento ambulatorio.

En el último ingreso al servicio de psiquiatría, el paciente fue traído por su madre debido a la presentación de ansiedad asociada a alucinaciones auditivas peyorativas e imperativas de autoeliminación, conducta agresiva y comportamiento desinhibido. Esto incluía tocamientos inapropiados hacia su madre, emisión de frases de contenido sexual y uso frecuente de pornografía.

En el examen físico se observó a un joven varón que aparentaba su edad cronológica: leptosómico con rasgos marfanoides, brazos llamativamente largos para su estatura de 1,75 m (por encima de la talla promedio para varones peruanos de 1,65 m). Su índice brazada/talla fue de 1,058, considerado elevado cuando es mayor a 1,05 en adultos (7) (figura 1). Presentaba una región frontal prominente, alargamiento de nariz e hipoplasia mandibular (figuras 2 y 3), sin evidencias de aracnodactilia ni hiperelasticidad.



Figura 1.
Relación brazada/talla.



Figura 2.
Facies (frente).



Figura 3.
Facies (perfil).

Al examen mental, se halló al paciente despierto y orientado, aunque con atención disminuida, escaso contacto visual, tendencia al comportamiento pueril, retraído, hipoactivo y parcialmente colaborador. Expresaba un estado de ánimo triste y verbalizaba ideas tanáticas estructuradas («no quiero tener esta enfermedad, quisiera lanzarme del tercer piso y acabar con esto»). Su discurso presentaba pobre contenido, con pararrspuestas; el pensamiento incluía ideas obsesivas de tipo absurdo y compulsiones, como evitar pisar las líneas de las baldosas del suelo («si las piso, siento que voy a morir»), o pensamientos egodistónicos representados en imágenes sexuales repetidas con la compulsión de tocar los genitales de las personas cercanas («pienso que toco a otras personas»). También se observaron alucinaciones auditivas peyorativas e imperativas asociadas a una percepción delirante de contenido absurdo («es la voz de una señora, la mamá del chico que me enamoró, me dice que toque las partes íntimas y si no lo hago siento que se me cae el cabello, a veces las voces son como si fueran de gallinas, me insultan, me dicen cosas feas»). No presentaba delirios estructurados y tenía una capacidad de abstracción pobre, escasa consciencia de enfermedad, apetito disminuido e hipersomnía.

Presentó una puntuación de 76 en el cociente de inteligencia total en la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-IV (WAIS-IV). Los resultados de sus exámenes de laboratorio se encontraban dentro de los rangos normales, que incluye la homocisteína sérica (tabla 1). La tomografía cerebral no mostró mayores alteraciones y se realizó un cariotipo en sangre periférica con resultado: 46, XY. La evaluación oftalmológica mostró medios transparentes con cristalino *in situ* en ambos ojos y fondo ocular normal; la ecocardiografía fue

reportada como normal, lo que permitió descartar el síndrome de Marfan y la homocistinuria. Con estos resultados, el diagnóstico psiquiátrico del paciente fue psicosis orgánica secundaria al SLF.

Tabla 1
Exámenes de laboratorio.

Examen auxiliar	Resultado
Hemoglobina	13,8 g/dL
Leucocitos	4320 n.º/uL
Creatinina sérica	0,69 mg/dL
Glucosa sérica	105 mg/dL
Cortisol sérico	11 ug/dL
Prolactina sérica	17,40 ng/mL
Homocisteína sérica	7,69 umol/L
Ácido fólico sérico	17,90 ng/mL
Cianocobalamina	514 pg/mL
Hormona estimulante de tiroides	2,550 µU/mL
Triyodotironina	2,76 pg/mL
Tiroxina libre	0,658 ng/dL

El esquema terapéutico consistió en clozapina 300 mg/día, periciazina 40 mg/día, carbamazepina 800 mg/día, clomipramina 150 mg/día y levomepromazina 100 mg/día, lo que resultó en una remisión parcial de los síntomas. El paciente mostró una disminución en la frecuencia de las alucinaciones auditivas y en la intensidad de la ansiedad asociada. Además, se observó una remisión de las ideas tanáticas, la conducta desinhibida y la agresividad. Sin embargo, la impulsividad, las ideas obsesivas y sus compulsiones persistieron de manera similar, aunque sin la disforia que presentaba al momento de su ingreso. Finalmente, fue dado de alta tras 20 días de hospitalización.

DISCUSIÓN

La etiología del SLF se vincula a mutaciones genéticas, como las que ocurren en el gen MED12, también presentes en los síndromes de Opitz-Kaveggia y de Ohdo, los cuales presentan características distintas al SLF. El gen MED12 está ligado al cromosoma X y, junto con CDK8, MED13 y ciclina C, participa en la regulación de la expresión génica a través de la ARN Polimerasa II (3). Además, se han descrito deleciones del brazo corto del cromosoma 5 (8). Su expresión y severidad predominan en el sexo masculino. Esta patología presenta una prevalencia poblacional sumamente baja, habiéndose documentado principalmente en reportes de casos aislados.

El diagnóstico se basa en los criterios brindados por Fryns, que incluyen: discapacidad intelectual de leve a moderada, apariencia marfanoide, hipotonía difusa y sonido hipernasal desde el nacimiento, desarrollo sexual secundario normal; y características craneofaciales, como frontal prominente, hipoplasia maxilar, nariz alargada, filtro corto y profundo, paladar profundo, talla generalmente elevada dentro del rango normal y dedos largos sin llegar a ser aracnodactilia (9).

Aunque los síntomas psiquiátricos no están incluidos en los criterios clínicos, son un componente característico presente en hasta un 90 % de los pacientes reportados. Según la revisión de Lerma-Carrillo et al. (10), los principales hallazgos son síntomas similares al autismo en un 62,5 %, que incluyen limitación de contacto visual, timidez, interacción social deficiente, alteraciones en el lenguaje y estereotipias; trastornos afectivos, como irritabilidad, afecto lábil o preocupación excesiva en un 21,25 %; síntomas psicóticos, como alucinaciones o delirios en un 9,37 %; e hiperactividad en un 18,75 %. En una cohorte de 22 pacientes con

mutaciones del MED12, se halló autismo en el 23 %, problemas de conducta como agresividad en el 68 % y alteraciones del lenguaje en el 90 % (3). Otros síntomas reportados incluyen impulsividad, agresividad, trastornos cognitivos, hiperactividad, trastornos de la conducta alimentaria y síntomas obsesivos, así como alteraciones de la memoria (11, 12).

Al no poseer un estudio confirmatorio, es necesario excluir otras patologías similares mediante estudios genéticos, cardiovasculares, oculares y bioquímicos. El hábito característico hace necesario descartar el síndrome de Marfan, que puede presentarse paralelamente a esquizofrenia paranoide en algunos grupos culturales (13). La homocistinuria presenta rasgos marfanoides, talla elevada, deformidad torácica, ectopia de cristalino y síntomas psiquiátricos; su descarte se realiza con análisis de aminoácidos en sangre y orina. Anomalías cromosómicas, como el síndrome de Klinefelter o el síndrome velocardiofacial, pueden semejarse por el hábito constitucional y los síntomas psiquiátricos, lo que hace necesarios estudios genéticos como el cariotipo. El SLF no cuenta con tratamiento específico, por lo que se trata con soporte psicológico y control de los síntomas psiquiátricos (9).

En los primeros reportes de esta patología, se mostraban pacientes con manifestaciones psiquiátricas que prescindían del uso de medicación (1, 2, 6) o tenían una adecuada respuesta al tratamiento. Montero y Alberdi (14) presentaron el caso de un varón de 19 años, marfanoide, con problemas de conducta, suspicaz e inhibido, que manifestó un cuadro psicótico polimórfico con alucinaciones auditivas y visuales complejas, delirios místicos, religiosos y megalomaniacos. Tras confirmarse el diagnóstico de SLF, se le prescribió risperidona como único fármaco, que permitió un rápido control de los síntomas. Geniş et al. (5) presentaron a un varón de 29 años con diagnóstico de SLF, que presentaba agresividad, discapacidad intelectual y delirios de persecución; recibió risperidona y carbamazepina como tratamiento, con los cuales tuvo una mejoría significativa en el control de sus impulsos, síntomas psicóticos y agresividad. Gastaminza et al. (12) describieron el caso de un paciente con SLF que presentaba trastornos conductuales, agresividad y mal control de impulsos. Inicialmente, recibió tratamiento con haloperidol, zuclopentixol y biperideno, con los cuales obtuvo una respuesta favorable; debido a ello, se redujo la medicación y se cambió a risperidona, manteniendo la terapia a 2 mg/día con notable mejoría.

Nuestro paciente presenta una evolución compleja de las manifestaciones psicopatológicas, con predominancia de síntomas psicóticos y obsesivos, junto a comportamientos impulsivos, en su mayoría sexuales. A diferencia de los reportes revisados, se obtuvo una pobre respuesta a los psicofármacos. Se deben considerar también las dificultades terapéuticas que enfrenta el paciente, tales como el soporte familiar insuficiente y el seguimiento ambulatorio poco frecuente. El paciente vivía solo con su madre, quien trabajaba diariamente por ser el principal sustento económico; debido a esto, pasaba mucho tiempo solo. Aunque su madre intentaba controlar su adherencia al tratamiento, no siempre pudo supervisarlos adecuadamente.

Si bien en la actualidad las pruebas genéticas no pueden predecir con precisión el riesgo de tener un trastorno mental, estas pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de trastornos psiquiátricos refractarios, que podrían ser la manifestación de una anomalía genética de baja prevalencia. En nuestro paciente, la sospecha diagnóstica partió de características como el fenotipo llamativo: un perfil leptosómico, delgado y alto, rasgos faciales prominentes y dedos largos, que podrían pasar desapercibidos en un primer momento si no se relacionan con la manifestación psicopatológica tórpida.

En nuestra región, el acceso a pruebas genéticas rutinarias resulta complicado, lo que lleva a prescindir de su búsqueda en muchos casos. El hallazgo de alteraciones genéticas permitiría confirmar el diagnóstico, descartar un cuadro psiquiátrico primario, reorientar el tratamiento hacia el control de las manifestaciones psiquiátricas, vigilar las complicaciones médicas derivadas de la alteración identificada, reconocer los riesgos de estas patologías en los posibles familiares portadores y brindar una adecuada consejería en genética.

El paciente contaba con un cariotipo normal; sin embargo, surgió una limitación al no contar con pruebas genéticas más específicas para documentar alteraciones del gen MED12, que no están disponibles en nuestro país, ni con el panel de síndromes marfanoides, que no se suele realizar por su elevado costo. Por lo tanto, se

realizó el diagnóstico mediante las características clínicas compatibles con SLF y el descarte de otras patologías similares.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de SLF sigue siendo un reto en nuestro medio, donde el planteamiento de entidades genéticas como causa de patologías psiquiátricas es poco usual. Sin embargo, debe considerarse su inclusión en el diagnóstico diferencial cuando se objetivan alteraciones fenotípicas y sintomatología psiquiátrica polimórfica, especialmente si hay una respuesta terapéutica insatisfactoria. Se recomienda profundizar en investigaciones sobre causalidad genética para patologías psiquiátricas y estimular iniciativas estratégicas que permitan superar la limitación por falta de pruebas genéticas específicas. Esto facilitaría una vigilancia adecuada de las posibles complicaciones de la alteración genética identificada en el paciente y en los portadores dentro de su familia.

REFERENCIAS

1. Lujan JE, Carlin ME, Lubs HA, Opitz JM. A form of X-linked mental retardation with marfanoid habitus. *Am J Med Genet* [Internet]. 1984; 17(1): 311-322. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320170124>
2. Fryns JP, Buttiens M, Opitz JM, Reynolds JF. X-linked mental retardation with marfanoid habitus. *Am J Med Genet* [Internet]. 1987; 28(2): 267-274. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320280202>
3. Maia N, Ibarluzea N, Misra-Isrie M, Koboldt DC, Marques I, Soares G, et al. Missense MED12 variants in 22 males with intellectual disability: from nonspecific symptoms to complete syndromes. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2023; 191(1): 135-143. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63004>
4. Elyasi F, Fariborzifar A, Kashi Z. Psychopathology in a patient with Lujan-Fryns syndrome: a case report. *Zahedan J Res Med Sci* [Internet]. 2019; 22(1): e64126. Disponible en: <https://doi.org/10.5812/zjrms.64126>
5. Geniş B, Şahin F, Coşar B. Lujan-Fryns syndrome phenotype with autism-like behavior and atypical psychotic symptoms: case report. *Turk Psikiyatri Derg* [Internet]. 2020; 31(3): 216-220. Disponible en: <https://www.turkpsikiyatri.com/Summary?Id=48>
6. Khan A, Humayun M, Haider I, Ayub M. Lujan-Fryns syndrome (LFS): a unique combination of hypernasality, marfanoid body habitus, and neuropsychiatric issues, presenting as acute-onset dysphagia. *Clin Med Insights Case Rep* [Internet]. 2016; 9: 115-118. Disponible en: <https://doi.org/10.4137/ccrep.s41083>
7. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* [Internet]. 2010; 47(7): 476-485. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>
8. Stathopulu E, Ogilvie CM, Flinter FA. Terminal deletion of chromosome 5p in a patient with phenotypical features of Lujan-Fryns syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2003; 119A(3): 363-366. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10268>
9. Van Buggenhout G, Fryns JP. Lujan-Fryns syndrome (mental retardation, X-linked, marfanoid habitus). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2006; 1: 26. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-26>
10. Lerma-Carrillo I, Molina JD, Cuevas-Duran T, Julve-Correcher C, Espejo-Saavedra JM, Andrade-Rosa C, et al. Psychopathology in the Lujan-Fryns syndrome: report of two patients and review. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2006; 140A(24): 2807-2811. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31503>
11. Purandare KN, Markar TN. Psychiatric symptomatology of Lujan-Fryns syndrome: an X-linked syndrome displaying Marfanoid symptoms with autistic features, hyperactivity, shyness and schizophreniform symptoms. *Psychiatr Genet* [Internet]. 2005; 15(3): 229-231. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00041444-200509000-00016>
12. Gastaminza X, Anleu de León M, Uribe J, Vacas Moreira R, Herreros O. Síndrome de Lujan-Fryns: revisión bibliográfica y presentación de un caso seguido durante 16 años. *Psiquiatr Infant Juv* [Internet]. 2013; 30(2): 110-113. Disponible en: <https://aepnya.eu/index.php/revistaepnya/issue/view/21/v30n2>
13. Van Den Bossche MJ, Van Wallendael KL, Strazisar M, Sabbe B, Del-Favero J. Co-occurrence of Marfan syndrome and schizophrenia: what can be learned? *Eur J Med Genet* [Internet]. 2012; 55(4): 252-255. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.02.005>
14. Montero G, Alberdi I. Autism, psychosis and Marfan: the Lujan-Fryns syndrome. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2017; 41S: S448 [EV0139]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.468>

Información adicional

redalyc-journal-id: 3720

Enlace alternativo

<https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/5492> (pdf)



Disponible en:

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372082928008>

Cómo citar el artículo

Número completo

Más información del artículo

Página de la revista en redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante
Infraestructura abierta no comercial propiedad de la
academia

Renzo Gonzalo Fuentes-Ponce,
Dino Armando Quispe-Sánchez, Fernando Alfredo Vilca-Díaz,
Yerdy Zenaida Usca-Champi

**Paciente con síntomas psiquiátricos polimorfos
compatibles con el síndrome de Lujan-Fryns: reporte de
caso**

Patient with polymorphic psychiatric symptoms compatible
with Lujan-Fryns syndrome: case report

Revista de Neuro-Psiquiatría
vol. 88, núm. 1, p. 60 - 66, 2025
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú
revista.neuro.psiquiatria@oficinas-upch.pe

ISSN: 0034-8597

ISSN-E: 1609-7394

DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v88i1.5492>



CC BY 4.0 LEGAL CODE

Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.