

MP Ferreira Frías, MS Geijo Uribe, C. Ímaz Roncero,
E. Sotelo Martín, E. Vázquez Cornieles

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

*Síndrome de Wolfram y
trastornos psiquiátricos: A
propósito de un caso.*

Correspondencia:

Soraya Geijo Uribe.

Hospital Clínico Univeritario.

Avenida de Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid

E-mail: msgeijo@saludcastillayleon.es

*Wolfram syndrome and
psychiatric disorders: a case
report.*

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 15 años con Síndrome de Wolfram que es una entidad neurodegenerativa poco prevalente caracterizada por la presencia de diabetes mellitus y atrofia óptica bilateral progresiva que ingresa en la Unidad de Hospitalización de Psiquiatría Infanto – Juvenil por presentar una anorexia nerviosa restrictiva que es una enfermedad que hasta el momento no había sido descrita como asociada a este síndrome en el que, sin embargo sí se ha descrito un mayor riesgo de presentar psicopatología depresiva y suicidio.

Palabras clave: Síndrome de Wolfram, Comorbilidad, Anorexia Nerviosa.

ABSTRACT

We report the case of a teenage 15 year old male with Wolfram syndrome, which is a less prevalent neurodegenerative condition characterized by the presence of diabetes mellitus and progressive bilateral optic atrophy. The patient was hospitalized in the child and adolescent psychiatry unit presenting restrictive anorexia nervosa that is a disease that until now, had never been associated with this syndrome. However, The

Wolfram Syndrome has been related to a greater risk of suicide and depressive psychopathology.

Keywords: Wolfram Syndrome, Comorbidity, Anorexia Nervosa.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wolfram es un complejo trastorno neurodegenerativo infrecuente, de transmisión autosómica recesiva (4p) y excepcionalmente de herencia mitocondrial o esporádica. Se caracteriza por la presencia de diabetes mellitus juvenil y atrofia óptica bilateral progresiva, que son los criterios mínimos para el diagnóstico (1). Sus componentes principales son diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera; ocasionalmente se suman alteraciones del tracto urinario y del sistema nervioso. De hecho las alteraciones urinarias son muy frecuentes (2). El diagnóstico se basa en la existencia de una clínica compatible; pues no existe actualmente una prueba de diagnóstico precoz. Su frecuencia en España es desconocida; en Estados Unidos es de 1/100.000 habitantes y de 1/770.000 habitantes en Reino Unido.

El síndrome de Wolfram parece relacionarse con

algunos marcadores en el brazo corto del cromosoma 4. En 1998, el gen WFS1 fue identificado en 4p16 como el responsable del desarrollo del síndrome. Es una glicoproteína de membrana integral que se localiza sobre todo en el retículo endoplásmico y se expresa en varios tejidos incluyendo el cerebro, de función aún desconocida. El ARNm y proteínas WFS1 aparecen en áreas relacionadas con el sistema límbico (1). Se ha demostrado que diversas variantes de la secuencia WFS1 suelen asociarse con diabetes mellitus de forma significativa y este gen ha sido implicado en enfermedades psiquiátricas (6).

Los estudios de Swift et al. (1990) demostraron que el 60% de los pacientes con síndrome de Wolfram presenta síntomas psiquiátricos, en particular trastornos del estado de ánimo y comportamientos suicidas, y el 18% de ellos acaba ingresando. Estimaron que los portadores del gen WFS1 heterocigotos eran 26 veces más propensos a la hospitalización psiquiátrica por presentar trastornos más graves que el resto (3). Además, se ha encontrado cierta asociación entre los trastornos afectivos y la región cromosómica afectada en este síndrome. Aunque ningún estudio pudo demostrar una asociación significativa, la localización reciente del gen WFS1 en áreas relacionadas con el sistema límbico añade más interés para plantear hipótesis futuras (3).

Se encontró una nueva mutación (c. 1522-1523delTA, Y508fsX421) en dos hermanos con síndrome de Wolfram en el gen WFS1 responsable de la aparición temprana de las características clínicas del síndrome de Wolfram, y se cree que puede haber una relación entre esta mutación y la conducta suicida (8).

Sin embargo, en los pocos estudios previos que han investigado la relación del gen WFS1 con los trastornos psiquiátricos no se ha encontrado evidencia que apoye su papel en este tipo de trastornos (4).

CASO CLÍNICO

Varón de 15 años con síndrome de Wolfram que ingresa en la unidad de agudos de psiquiatría infanto-juvenil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid por presentar una anorexia nerviosa de mala evolución. Al ingreso refiere que llevaba aproximadamente un año restringiendo comida y solo hacía dos comidas al día a base de verduras a la plancha. También procuraba caminar y subir escaleras para bajar peso. Lo relaciona con que su endocrino le dijo que tenía algo de sobrepeso. Había

dejado de ir a clase pues se encontraba mareado, ya que se ponía insulina y apenas comía. Reconoce que en casa el clima era muy tenso pues solían discutir por la comida. De hecho, su ingreso se precipitó por una discusión en la que agredió involuntariamente a su hermana. Insiste en que su familia le estaba sirviendo una cantidad excesiva de comida y pregunta si se le va a obligar a engordar mucho durante el ingreso. Asegura no obstante, haberse puesto como propósito aumentar un poco la ingesta. Ha perdido aproximadamente unos 28 kilos en el último año y medio.

Asegura ser superdotado en matemáticas, pues hace cálculos complicados y también está orgulloso porque se sabe los teléfonos y D.N.I. de toda su familia.

Los padres corroboran la situación que él ha descrito y añaden que últimamente estaba muy irritable y aislado en su habitación desde donde tiraba comida.

Antecedentes personales

El paciente es hijo de un embarazo deseado de 40 semanas de duración que cursó sin patología. El parto fue hospitalario, eutócico y cefálico. Pesó 3.720 Kg. y midió 52 cm. Sin problemas en el periodo neonatal. La lactancia fue natural de 18 meses de duración, con buena adaptación, así como cuando se hizo la introducción del resto de la alimentación. Inició la deambulacion con 14 meses. El desarrollo del lenguaje fue tardío, empezó a emitir bisílabos con 18 meses y el resto del lenguaje a partir de los 24 meses. La primera sonrisa a los 6 meses. El control de los esfínteres se produjo a los 2 años. Empezó a relacionarse con otros niños en la guardería sin problemas. Allí se adaptó bien y luego inició la escolarización a los 3 años. Inició la E.S.O. con malos resultados académicos. Después estuvo un tiempo en el colegio de la O.N.C.E. en Madrid donde lo expulsaron por mal comportamiento. Actualmente cursa 2º de la E.S.O. con malos resultados escolares. Está intervenido de una fractura en la tibia y está diagnosticado de síndrome de Wolfram que cursa con diabetes mellitus insulino – dependiente, diabetes insípida, ceguera e hipoacusia neurosensorial bilateral.

Antecedentes familiares

Madre de 52 años, sana. Es la 4ª de 9 hermanos. La abuela materna tiene diabetes mellitus insulino dependiente. Resto sin interés.

Los padres son primos carnales.

El padre también tiene 52 años y está en paro. Está sano y es el 2º de 4 hermanos. Ambos abuelos paternos han fallecido.

El paciente tiene los siguientes hermanos:

- El hermano mayor 29 años, varón, dejó los estudios en 1º de la E.S.O., sano.
- La 2ª hermana tiene 27 años, estudia graduado escolar, sana.
- El 3er hermano tiene 18 años, está en paro e hizo estudios hasta 2º de la E.S.O., vive en la familia de origen.
- El siguiente hermano es el propio paciente.
- Una hermana de 14 años que estudia 2º de la E.S.O. con buenos resultados, sana.
- Un hermano de 11 años que está en 4º de primaria con buenos resultados. También es diabético y tiene disminución de la agudeza visual por lo que posiblemente se trate de otro Síndrome de Wolfram.

Exploración Psicopatológica

De biotipo leptosómico (I.M.C.: 15,6), con aspecto caquéctico que precisa de apoyo para caminar. Tiene las manos frías y el pelo muy ralo. Está consciente, abordable y colaborador. Emplea un lenguaje preciso, de ritmo acelerado y contenido de perjuicio pues piensa que todos se meten con él. Apenas tiene conciencia de enfermedad. Su discurso está lleno de fechas, intentando ordenar cronológicamente lo que narra. Espontáneamente se pone a hacer cálculos que no son tan complicados como él dice, ya que son multiplicaciones por 10.

Pruebas complementarias

Analítica de sangre y orina normal salvo: Creatinina: 0.5 mg/dl [0.6 - 1.4], Glucosa 46 mg/dL [60 - 110], Colesterol total: 126.00 mg/dl [134.00 - 188.00], Proteínas totales 5.9 gr/dl [6.0 - 8.4], Hb glicosilada A1c IFCC 65 mmol/mol [20 - 42], Hb glicosilada A1c NGSP/DCCT * 8.1 % [4.0 - 6.0], Eritrocitos $94 \times 10^6/\mu\text{l}$ [4.20 - 5.20], Hemoglobina 11.9 gr/dl [12.0 - 18.0], Hematocrito 34.5 % [36.0 - 46.0].

E.K.G: Ritmo sinusal con hemibloqueo anterior izquierdo. No obstante se hace una exploración física incluyendo la exploración cardiovascular y se informa que está dentro de la normalidad.

Se solicita también Interconsulta al Servicio de Otorrinolaringología que diagnostica una hipoacusia en

tonos agudos neurosensorial bilateral.

También se ha hecho una Interconsulta al Servicio de Endocrino que ha ido marcando la pauta de insulina que precisaba.

Se consideró la necesidad de evaluar la Capacidad Intelectual de este paciente y valorar así con que recursos personales podíamos contar de cara a establecer posibles estrategias psicoterapéuticas. Para ello se aplicó el WISC IV Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños. Dado su déficit visual, no fue posible la aplicación de la totalidad de subescalas de que consta la prueba. Su actitud y comportamiento fueron adecuados, manteniendo en todo momento un buen nivel de atención y motivación.

Puntuaciones escalares obtenidas en los ítems aplicados: Semejanzas: 3, Dígitos: 12, Vocabulario: 3, Letras y números: 5, Comprensión: 4, Información: 3, Adivinanzas: 2, Comprensión Verbal: 61 (Muy bajo) y Memoria de Trabajo: 91 (Medio).

En el análisis de resultados, teniendo en cuenta que no se han podido valorar áreas manipulativas tales como el razonamiento no verbal, la organización perceptual, la discriminación visual, la coordinación visomotora y la percepción espacial, se observa un patrón de resultados disarmónicos en los índices obtenidos, probablemente debido a un mayor entrenamiento en aquellas actividades que requieren de la memoria auditiva inmediata, como podemos observar en la subprueba de Dígitos. Los resultados son indicativos de que el paciente tiene una mejor dotación en cuanto a memoria auditiva inmediata y que conoce las operaciones aritméticas básicas. Sin embargo, retiene la información para usarla en un plazo corto de tiempo pero después no sabe operar con ella. Por lo demás el resto de puntuaciones obtenidas está muy por debajo de la media esperada para su grupo de edad. Observamos una baja capacidad de razonamiento abstracto, de razonamiento verbal y un bajo nivel de conocimientos adquiridos del entorno y de la cultura que le rodea. Tiene muchas dificultades de memoria a largo plazo tanto para almacenar la información como para recuperar la almacenada anteriormente, lo que conlleva a una escasa capacidad para producir ideas. Funciones como la comprensión verbal y el sentido común, o el conocimiento de normas convencionales de conducta, así como el juicio práctico en situaciones sociales son muy deficitarias en este paciente. También es muy baja su competencia cognitiva, tal y como nos indican los resultados obtenidos en la subprueba de semejanzas.

Así, a la vista de estos resultados podemos considerar el diagnóstico de Retraso Mental Leve.

Diagnóstico

Eje I	F50.00 Anorexia nerviosa restrictiva
Eje II	F70 Retraso Mental Leve
Eje III	Síndrome de Wolfram: Diabetes mellitus insulino - dependiente, diabetes insípida, pérdida de agudeza visual, hipoacusia neurosensorial bilateral
Eje IV	Problemas relativos al grupo primario de apoyo
Eje V	EEAG al ingreso 50; al alta 70

Evolución y tratamiento

Se mantiene el tratamiento con desmopresina por su diabetes mellitas, mientras que la pauta de insulina se va acomodando según las indicaciones del Servicio de Endocrino. Se mantiene también la mirtazapina que estaba tomando en la cena y además se añade un 1 mgr de risperidona puesto que el paciente está muy inquieto y le cuesta mantener los reposos tras las comidas.

Destaca que pese haber estado interno en el colegio de O.N.C.E. donde se ha trabajado con él a lo largo de varios meses, se golpea contra los objetos ya que no anticipa lo que tiene por delante ni es capaz de aferrarse al brazo de guía de forma eficaz, aunque esta conducta la varía cuando se le indica que debe hacerlo. En algún momento, da la impresión de que intenta aparentar tener mejor visión de la tiene. Desde el inicio colabora comiendo la comida que se le sirve, aunque en todas las consultas insiste en pedir que se le reduzca la dieta. Es muy insistente y obsesivo en las consultas, pues repite a diario las mismas preguntas sobre la comida. No establece apenas relación con sus compañeros suele permanecer al margen de estos y cuando se le indica que tiene que intentar mejorar eso se limita a sentarse a su lado sin interactuar.

En el aula dice que en el colegio en el que está actualmente se limita a escuchar y aquí se le empieza a trabajar con el sistema braille que dice que es algo que acaba de empezar a utilizar.

Al cabo de unos días de ingreso, ya que empieza a preguntar por el alta y nos dice que está dispuesto a colaborar para acabar de recuperarse en casa. Insistentemente pregunta que con qué peso se le va a dar de alta pues teme engordar en exceso. En las visitas que ha recibido de los padres estos se muestran muy

satisfechos por su evidente mejoría en el aspecto físico, pero también porque le encuentran más tranquilo y colaborados. Progresivamente va normalizando su peso hasta ser dado de alta con un I.M.C. superior 18.

DISCUSIÓN

Debido a la escasa prevalencia del Síndrome de Wolfram poco se sabe sobre la psicopatología acompañante que según la mayoría de los trabajos disponibles al respecto, se asocia a un mayor riesgo suicida y sintomatología depresiva, siendo este el primer caso publicado de comorbilidad entre dicho síndrome y la anorexia nerviosa. Aún más insólito al tratarse de un paciente varón que, pese a su ceguera se percibe de manera distorsionada como es propio de la anorexia y cuyo manejo terapéutico se complica aún más por su diabetes mellitus. Tampoco se ha vinculado este síndrome con el retraso mental que sí presenta este paciente y que supone otra dificultad más para su tratamiento.

La predisposición genética desempeña un papel importante en los trastornos psiquiátricos más comunes. La identificación de un gen específico asociado con una enfermedad psiquiátrica puede conducir a un mejor manejo de la enfermedad de genes asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martorell L, Zaera MG, Valero J, Serrano D, Figuera L, Joven J, Labad A, Vilella E, Nunes V. The WFS1 (Wolfram syndrome 1) is not a major susceptibility gene for the development of psychiatric disorders. *Psychiatr Genet.* 2003; 13: 29-32.
2. Pena Outeiriño JM, Torrubia Romero FJ, Leal López A, Villodres Duarte A, Cruz Navarro N, Espinosa Olmedo FJ. Alteraciones urológicas en el DIDMOAD. *Urodinámica aplicada* 1990; 2: 138-42.
3. Nickl-Jockschat T1, Kunert HJ, Herpertz-Dahlmann B, Grözinger M. Psychiatric symptoms in a patient with Wolfram syndrome caused by a combination of thalamic deficit and endocrinological pathologies. *Neurocase.* 2008; 15 (1): 47-52.
4. Sequeira A1, Kim C, Seguin M, Lesage A, Chawky N, Desautels A, Tousignant M, Vanier C, Lipp O, Benkelfat C, Rouleau G, Turecki G. Wolfram syndrome and suicide: Evidence for a

- role of WFS1 in suicidal and impulsive behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003; 119B (1): 108-13.
5. Mauro Porcu, Ricardo Franzin. Wolfram's Syndrome: case report. *Rev Med Res* 2010; 12 (2): 100-102.
 6. Cryns K1, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, Pennings RJ, Cremers CW, Flothmann K, Young TL, Smith RJ, Lesperance MM, Van Camp G. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. *Hum Mutat.* 2003; 22 (4): 275-87.
 7. Swift M1, Swift RG. Wolframin mutations and hospitalization for psychiatric illness. *Mol Psychiatry.* 2005; 10 (8): 799-803.
 8. Aluclu MU1, Bahceci M, Tuzcu A, Arikan S, Gokalp D. A new mutation in WFS1 gene (C.1522-1523delTA, Y508fsX421) may be responsible for early appearance of clinical features of Wolfram syndrome and suicidal behaviour. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27 (6): 691-4.