



39 - EL GEN WFS1 EN EL SÍNDROME DE WOLFRAM, SÍNDROME DE WOLFRAM LIKE Y DIABETES TIPO MODY: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y MOLECULAR MEDIANTE PANEL NGS

M.J. Gomes Porras^a, N. González Pérez de Villar^a, Y. Fernández Cagigao^a, L. Salamanca Fresno^a, I. González Casado^a, L. Herranz de La Morena^a y Á. Campos Barros^{a,b}

^aHospital Universitario La Paz. Madrid. ^bIdiPAZ. Universidad Autónoma de Madrid y CIBER de Enfermedades Raras (U753). ISCIII. Madrid.

Resumen

Introducción: Mutaciones en *WFS1* pueden causar síndrome de Wolfram (SWF; MIM #222300), con herencia AR, y síndrome de Wolfram Like (SWFL; MIM #614296), DMNID, sordera y catarata, con herencia AD.

Objetivos: Determinar la frecuencia de variantes en *WFS1* en pacientes con sospecha de SWF/SWFL o MODY.

Métodos: Estudio descriptivo mediante revisión de historias clínicas y análisis molecular mediante panel de NGS MONDIAB (V1-3) de una cohorte de 80 pacientes con sospecha clínica de SWF ($n = 6$) o MODY ($n = 74$) en un Hospital de tercer nivel, desde 2012 a abril 2019.

Resultados: La frecuencia de variantes en *WFS1* fue del 8,8% ($n = 7$), un 57,2% en pacientes con sospecha de SWF/SWFL ($n = 4$) y 42,8% de MODY ($n = 3$). De los 6 pacientes con sospecha clínica de SWF/SWFL, 4 (66,6%) presentaron variantes en *WFS1*, 25% en homocigosis, 50% heterocigosis compuesta y 25% heterocigosis. Los 3 pacientes con patrón AR, eran mujeres, edad $27,6 \pm 10,5$ años, IMC $28,4 \pm 4,5$. 100% asoció atrofia óptica (AO) seguida de DM, 75% hipoacusia neurosensorial. La paciente de inicio más temprano y mayor evolución de la enfermedad desarrolló insuficiencia respiratoria central con IOT-VM, vejiga neurogénica e hidronefrosis con sondaje vesical, neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, disfagia con PEG-NE y alteraciones psiquiátricas; falleció a los 39 años por sepsis respiratoria. El paciente con patrón AD, a la edad de 1,3 años, presentó clínica compatible con SWFL. Los 3 MODY con variantes en *WFS1* no cumplían criterios de SWFL. La HbA1c al diagnóstico fue superior en los pacientes con sospecha de SWF/SWFL que de MODY ($12,5\% \pm 2,7$ frente a $8,9\% \pm 5,7$, respectivamente), probablemente debido al retraso diagnóstico. Sin embargo, el control metabólico actual es muy bueno y similar en ambos grupos.

Conclusiones: La asociación de DM y AO justifica el estudio molecular. El inicio precoz de las manifestaciones se relaciona con fenotipos más agresivos. El diagnóstico molecular oportuno de WFS sigue constituyendo un desafío.