

## P-037 - DIABETES Y NEURODEGENERACIÓN: EL SÍNDROME DE WOLFRAM, UN RETO DIAGNÓSTICO. A PROPÓSITO DE 2 CASOS

*M. Gómez Porras, N. González Pérez de Villar, L. Salamanca Fresno, I. González Casado, L. Herranz de la Morena y Á. Campos Barros*

*Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Wolfram (WFS) también conocido con el acrónimo de DIDMOADUD, es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva causada principalmente por mutación del gen WFS1 (4p16.1). El WFS clásico típicamente asocia diabetes mellitus (DM) y atrofia óptica (AO) bilateral en edad pediátrica. Sin embargo, la expresividad variable aunada a la poca conciencia genética conlleva al diagnóstico erróneo de DM 1B y a la interpretación incorrecta de los trastornos neurodegenerativos asociados como complicaciones crónicas tempranas de la misma. Recientemente, ha sido mapeado un segundo locus, WFS2 por mutación del gen CISD2 (4q22-q24), caracterizado por ulceración y hemorragia digestiva alta, sin diabetes insípida (DI). Se describen dos casos de WFS de presentación atípica y las variantes moleculares identificadas.

**Objetivos:** Caracterizar clínica y molecularmente dos casos de WFS y enfatizar en la importancia del diagnóstico oportuno.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo de series de casos, mediante revisión de historias clínicas de dos pacientes, confirmados genéticamente por panel de NGS, de WFS.

**Resultados:** Mujer de 39 años diagnosticada a los 8 años de AO bilateral y DM 1B, con debut cetoacidótico a los 11 años, con regular control metabólico. Asociado a: discapacidad intelectual, hipoacusia neurosensorial bilateral, neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, disfagia, vejiga neurogénica con hidronefrosis bilateral y atrofia del tronco cerebral y cortico-subcortical supra e infratentorial difusa; sin DI. A los 38 años, se identificó variante NM\_001145853.1:c.1511C > T, p.(Pro504Leu) en exón 8 de WFS1 en homocigosis, durante ingreso hospitalario por neumonía e insuficiencia respiratoria aguda con PCR que requirió manejo, en múltiples ocasiones, por la UCI debido a intentos fallidos de destete de VM, ameritando traqueostomía. También requirió PEG, nutrición enteral y sondaje vesical permanente. Actualmente, se encuentra en centro rehabilitador y sus familiares rechazaron realizarse estudio genético. Mujer de 17 años, con antecedente de CIV perimembranosa pequeña y predisposición genética media para celiaquía, diagnosticada a los 7 años de AO bilateral y de DM 1B a los 12 años, sin CAD, con buen control metabólico. Desarrollo puberal acorde, neuroimagen normal, sin otra sintomatología. A los 17 años se detectaron tres variantes en WFS1 en heterocigosis, dos de ellas descritas previamente como patogénicas: NM\_001145853.1:c.409\_424dup, p.(Val142Glyfs\*110) y NM\_001145853.1:c.1511C > T, p.(Pro504Leu) en exón 4 y 8, respectivamente, y una tercera de significado incierto: NM\_001145853.1:c.2611G > A, p.(Val871Met) en exón 8. Pendiente estudio de ambos progenitores para determinar la segregación alélica.

**Conclusiones:** El reconocimiento oportuno del WFS sigue constituyendo un desafío en la práctica médica. Se debe tener alta sospecha diagnóstica de WFS ante DM asociada a inexplicable AO y/o hipoacusia neurosensorial bilateral. El diagnóstico precoz mejora la calidad de vida de los pacientes, al anticipar e intervenir oportunamente sobre los trastornos asociados susceptibles de tratamiento. Además, brinda la posibilidad de asesoría genética a familiares, permitiendo incluso el diagnóstico prenatal.