



Endocrinología, Diabetes y Nutrición



P-073 - NUEVA MUTACIÓN DEL GEN WFS1 COMO POSIBLE CAUSA DE DIABETES MONOGÉNICA

J. Ariza Jiménez^a, R. Bueno Molina^b, M. Romero Muñoz^a y M. Cózar León^a

Hospital Universitario Virgen de Valme.^bUniversidad de Sevilla.

Resumen

Introducción: El gen WFS1 codifica la wolframina, una proteína transmembrana del retículo endoplasmático. Este se encarga de la modificación postraduccional, plegado y ensamblaje de proteínas de nueva síntesis. Las mutaciones de este gen se asocian al síndrome de Wolfram también conocido como DIDMOAD, caracterizado por diabetes no autoinmune e insulino dependiente; atrofia óptica, diabetes insípida y sordera neurosensorial.

Objetivos: Presentar una nueva mutación en el gen WFS1 transmitida de forma autosómica dominante, como posible causa de diabetes monogénica en una familia con síndrome Wolfram like.

Material y métodos: Para analizar el origen genético de la diabetes que padecía el caso índice y su familia, se realizó un análisis de exoma dirigido a genes asociados a diabetes monogénica. Tras detectar la mutación del gen WFS1 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Web of Science. Caso clínico: mujer de 50 años que acude a nuestra unidad por diabetes de 28 años de evolución. Debut durante su primera gestación, siendo catalogada como MODY2 a pesar de no tener estudio genético ni cumplir criterios clínicos. Dados los numerosos antecedentes familiares de DM junto al comportamiento atípico de su diabetes: Autoinmunidad negativa, fenotipo delgado, mala respuesta a ADOS, péptido C detectable tras 28 años del debut y difícil control; se replantea su diagnóstico y se solicita panel genético de DM monogénica que detecta mutación c.853C> T (p.R285C) en heterocigosis del gen WFS1. Se deriva a distintos especialistas para estudio de Sd Wolfram detectándose hipoacusia neurosensorial bilateral, temblor esencial y patología de salud mental. Se amplía estudio a familiares, localizando la misma mutación en padre (también diabético), pero no en 2 de 5 hermanos; los 3 restantes aún no se han estudiado. Recientemente ha sido diagnosticada de carcinoma neuroendocrino de cérvix; mantiene un control subóptimo con terapia bolo basal y monitorización flash de glucosa.

Resultados: El caso índice y su padre son portadores heterocigotos del cambio c.853C> T (p.R285C) del gen WFS1, no observándose dicha mutación en los dos hermanos estudiados. Su hijo, fallecido a edad temprana, también fue diagnosticado de probable diabetes genética en su infancia sin haberse llegado a realizar test genético.

Conclusiones: La mutación c.853C> T (p.R285C) en heterocigosis del gen WFS1, parece tener un papel patogénico relevante en la diabetes y otros síntomas relacionados con el síndrome Wolfram like en esta familia. Varios de los familiares sin la mutación presentan síntomas propios del síndrome Wolfram like lo que hace necesario realizar una secuenciación del exoma para descartar la presencia de otras mutaciones diferentes no detectadas. El estudio genético en pacientes con diabetes atípicas y/o con gran componente

familiar no solo permite un manejo terapéutico más preciso, sino que ayuda a profundizar en el conocimiento de la etiopatogenia de la diabetes.