

Manifestaciones clínicas y retraso diagnóstico en el síndrome de Wolfram

G. Esteban Bueno y F. M. Gómez Trujillo
 Distrito Sanitario Costa del Sol. Mijas Costa. Málaga.

El síndrome de Wolfram (SW): diabetes mellitus (DM), diabetes insípida (DI), ceguera y sordera, es multiorgánico, hereditario e infrecuente. Una disfunción mitocondrial altera los procesos oxidativos.

Objetivo. Analizar características clínicas, retraso diagnóstico de entidades constituyentes e impacto del diagnóstico precoz sobre morbimortalidad.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de 23 pacientes españoles con SW. Análisis de distintas entidades clínicas, edad de debut, tiempo transcurrido para el diagnóstico, causas de morbimortalidad, tratamiento administrado y consanguinidad entre progenitores. **Resultados.** Prevalencia de componentes: DM y atrofia del nervio óptico (AO), el 100%; alteraciones audiológicas, el 95,65%; DI, el 82,6%; atrofia gonadal, el 75% de los varones; trastornos menstruales, el 87,5% de las mujeres. Otras entidades: alteraciones tracto urinario, neurológicas y cardíacas.

Conclusiones. La mayoría de los casos desarrollarán casi todas las complicaciones. La coexistencia de DM juvenil y AO es el mejor criterio diagnóstico. Un tratamiento precoz permitiría retrasar la progresión y controlar causas de mortalidad.

PALABRAS CLAVE: Wolfram, DIDMOAD, diabetes, atrofia óptica, sordera.

Esteban Bueno G, Gómez Trujillo FM. Manifestaciones clínicas y retraso diagnóstico en el síndrome de Wolfram. *Rev Clin Esp.* 2006;206(7):332-5.

Clinical manifestations and diagnostic delay in Wolfram's syndrome

Wolfram's syndrome (SW): diabetes mellitus (DM), diabetes insipidus (DI), blindness and deafness, is multiorganic, hereditary and uncommon. Mitochondrial dysfunction damages the oxidative pathway.

Objective. To analyze the clinical characteristics, diagnostic delay in constituent diseases and early diagnostic impact over morbidity-mortality.

Material and methods. Descriptive retrospective study of 23 Spanish patients with SW. Different clinical entities analysis, onset age, lapse of time before diagnosis, morbidity-mortality causes, prescribed therapy and consanguinity between parents.

Results. Components prevalence: DM and optic atrophy (AO), 100%; auditory impairment, 95.65%; DI, 82.6%; gonadal atrophy, 75% in men; menstrual disorders, 87.5% in women. Other diseases: urinary tract, neurologic and heart disorders.

Conclusions. Most of the patients will develop almost all the complications. Juvenile DM in association with AO is its best diagnostic criteria. Early therapy should delay progression and control mortality causes.

KEY WORDS: Wolfram, DIDMOAD, diabetes, optic atrophy, deafness.

Introducción

El síndrome de Wolfram (SW) o DIDMOAD (diabetes insípida [DI], diabetes mellitus [DM], atrofia del nervio óptico [OA, *optic atrophy*], [D, *deafness*]) es una entidad infrecuente: 1/770.000 habitantes en el Reino Unido¹, de patrón autosómico recesivo (4p), excepcionalmente esporádica²⁻⁴. Por una disfunción mitocondrial se altera la producción de ATP intracelular⁵, afectando sobre todo a órganos de gran consumo energético (sistema nervioso central, músculos, riño-

nes y páncreas). La asociación de DM en edad pediátrica y AO es criterio diagnóstico de SW al encontrarse en el 100% de los casos⁶. En otras series^{1,6-8} la DM aparece en primer lugar, seguida por AO, DI y alteración neurosensorial. El diagnóstico debe basarse en la clínica compatible; los estudios genéticos sólo son una herramienta disponible para confirmarlo⁹. La mayoría de los pacientes de SW desarrollan todas las complicaciones.

Material y método

Pacientes

Dada la baja prevalencia no hay en España un registro de casos de SW, siendo difíciles de localizar. Evaluamos personalmente de 1999 a 2002, en diferentes puntos de España,

Correspondencia: G. Esteban Bueno.
 C./ Bolivia, 2.

41012 Sevilla.

Correo electrónico: aswolfram@hotmail.com

Aceptado para su publicación el 22 de octubre de 2004.

a 23 afectados vivos (16 hombres, 7 mujeres) con una edad entre 11 y 44 años y criterios de SW (coexistencia de DM juvenil y AO), localizándolos mediante contacto con los autores de los casos publicados¹⁰⁻¹⁹ y comunicación personal o referencia de otros casos.

Recogida de datos

Se visitó a los afectados, sus familias y médicos de referencia. Repetimos la historia clínica y exploración física contrastándola con las previamente realizadas. Con ayuda de enfermos y familiares determinamos el inicio de los síntomas, y con la de los historiales de sus médicos la edad de diagnóstico clínico de las entidades, los datos analíticos, medicación prescrita (dosis y pauta) y estudios complementarios realizados.

La elaboración del protocolo de recogida de datos se hizo en base a otras series ya publicadas, incorporando campos que no figuraban en ellas. Al ser el SW de escasa prevalencia y poco conocido se detectó un retraso significativo en el diagnóstico, por lo que se registró la edad del diagnóstico médico y la edad de debut de los síntomas de las diversas entidades clínicas.

Análisis estadístico

Depuración de datos para identificar valores atípicos, obtener descripciones, comprobar supuestos y caracterizar diferencias entre subpoblaciones (grupos de casos).

Análisis descriptivo

Las variables cuantitativas han sido expresadas como media y desviación típica, en su caso, mediana y rango intercuartílico según simetría/asimetría de la distribución. Para variables cualitativas se han realizado tablas de frecuencia.

Resultados

Los 23 pacientes presentaban, al menos, DM y AO. Todos los pacientes además presentaron otras entidades del síndrome. Sólo 17 pacientes (74%) presentaron los cuatro componentes descritos como esenciales (DM, DI, atrofia del nervio óptico y sordera neurogénica). Adicionalmente, la afectación del sistema excretor renal estaba presente en 17 pacientes, 15 con un síndrome completo y 2 sin DI. En la tabla 1

se muestran: prevalencia de los constituyentes del síndrome, edad de aparición, retraso diagnóstico de cada una de las entidades y se compara nuestra serie con las previamente publicadas.

Las características clínicas de los componentes del síndrome se agrupan en:

Manifestaciones endocrinas

La DM es la forma de presentación habitual. En 18 casos (78%) de instauración lenta, con cifras de glucemia en ayunas que se elevan progresivamente sin sintomatología llamativa, y en 5 casos (22%) de forma aguda (debut clásico de esta enfermedad). Sólo 2 casos (8,7%) de las formas agudas presentaron cetosis.

Basándose fundamentalmente en la edad del paciente se asumió el diagnóstico de DM tipo 1. Así todos los pacientes fueron insulinizados tras su diagnóstico, aun sin establecer el diagnóstico del síndrome. Sólo se determinaron, con resultado negativo, los autoanticuerpos (autoanticuerpos anticélulas de los islotes [ICA], autoanticuerpos antitirosina fosfatasa [IA-2] y autoanticuerpo antiglutamato decarboxilasa [anti-GAD]) en 4 casos y el grupo HLA DR3-DR4 en otro. Los resultados publicados sobre la reserva pancreática son escasos^{10,20} en nuestra serie. Cuatro pacientes conservaban una reserva pancreática aceptable.

Los requerimientos insulínicos se sitúan en 0,72 (0,63-0,81) UI/kg/día, administradas en 2 ó 3 dosis/día (el 30% y el 70% de pacientes, respectivamente), de mezclas comerciales de insulina, antes del desayuno y cena. Con suplementos de insulina rápida antes del almuerzo los pacientes con 3 dosis/día. El control glucémico era deficiente con una A1c en el último año de $8,17 \pm 1,42\%$, superando las cifras recomendadas (6,5%-7%) como objetivo terapéutico.

Hubo 3 casos (13%) de complicaciones microvasculares: 2 de retinopatía diabética (uno muy evolucionado y el otro detectado precozmente en un examen periódico, a los 26 años, tras 19,6 años de evolución de la DM) y 1 de neuropatía sensitivomotora (mal perforante plantar). La neuropatía diabética fue detectada a los 27 años de edad (tras 20,5 años de evolución de la diabetes). El 87% de los pacientes no presentaban

TABLA 1
Prevalencia de los constituyentes del síndrome, edad de aparición en distintas series y retraso diagnóstico de cada una de las entidades en nuestra muestra

	Cremers ⁷ (n = 88) %	Dreyer ⁸ (n = 98)		Kinsley ⁶ (n = 68)		Barrett ¹ (n = 45)		Nuestra serie (n = 23)		Retraso
		%	Edad	%	Edad	%	Edad	%	Edad	
DM	99	100	7	100	8,2	100	6	100	$3,93 \pm 3,25$	$1,12 \pm 1,82$
AO	98	98	11	100	13,1	100	11	100	$9,23 \pm 4,40$	$2,98 \pm 2,66$
Audiograma anormal	39	48	16	51,4	14,6	62	16	95,6	$13,09 \pm 6,7$	$2,28 \pm 3,84$
DI	32	35	14	51,4	15,5	73	14	82,6	$9,98 \pm 5,1$	$1,12 \pm 1,82$
Alteraciones urológicas	13	—	—	54,4	17,4	58	20	73,9	$20,9 \pm 7,33$	$2,3 \pm 5,67$
EEG anormal	16	—	—	—	—	11	—	—	—	—
Epilepsia	5	—	—	8,8	27,7	—	—	—	—	—

DM: diabetes mellitus; AO: atrofia del nervio óptico; DI: diabetes insípida; EEG: electroencefalograma.

complicaciones microvasculares, aunque el 97% de ellos llevaban más de 10 años con DM.

El 75% de los varones presentan atrofia gonadal, con significativa disminución de consistencia y volumen testicular. El 25% recibían tratamiento hormonal sustitutivo (1 inyección/mes de testosterona depot 100-200 mg/dosis).

El 87,5% de las 8 mujeres de la serie han tenido la menarquía entre 15 y 16 años; el 62,5% presentan ciclos irregulares. El 37,5% tomaba anticonceptivos orales de tipo secuencial y/o terapia hormonal complementaria. En las pacientes en que existía sospecha clínica de hipogonadismo (excepto un caso) las gonadotrofinas estaban elevadas. La paciente restante presentaba una amenorrea primaria con 22 años de edad y gonadotrofinas en rango normal-bajo. Hubo una gestación que llegó a término con un hijo sano. La DI es de origen central, con un componente nefrogénico y de instauración insidiosa. El tratamiento es hormona antidiurética vía nasal. La dosis diaria media de desmopresina se situó en $0,36 \pm 0,13$ mg. El 16%, el 74% y el 11% se administraban 1, 2 y 3 dosis al día, respectivamente.

Afectación urinaria

Catorce casos (61%) presentaban clínica de vejiga neurogénica a una edad media de $20,9 \pm 7,33$ años. El retraso medio en su diagnóstico desde que el paciente refiere los síntomas fue de $2,3 \pm 5,67$ años. Trece casos (57%) presentaban hidronefrosis bilateral, coexistiendo o no con vejiga neurogénica (10 pacientes vejiga neurogénica e hidronefrosis, 4 pacientes vejiga neurogénica sin hidronefrosis y 3 pacientes sólo hidronefrosis). Edad media a la que se detectó la hidronefrosis: 24 ± 9 años. Otras alteraciones: 2 casos de reflujo vesicoureteral y 1 caso de insuficiencia renal desde los 28 años.

Afectación oftalmológica

Comienza con disminución de la agudeza visual y, posteriormente, hacia los $12,19 \pm 5,37$, evoluciona a discromatopsia. En el momento del estudio el 44% presentaba ceguera total, el 26% veía luces, el 30% veía bultos y el 100% de los pacientes mostraba midriasis arreactiva, evidente a los $12,5 \pm 5,06$ años. En los pacientes con discromatopsia secundaria a AO, el retraso del diagnóstico oftalmológico fue de $2,34 \pm 2,73$ años. Desde que los enfermos o sus familiares refirieron midriasis hasta objetivarse médicamente transcurrieron $2,7 \pm 3,93$ años.

Alteraciones neurológicas

Quince casos (65%) presentaban ataxia y 3 (13%) apnea de tipo central.

Alteraciones audiológicas

Veintidós casos (96%) con alteración audiométrica bilateral, 21 con repercusión clínica y 1 con afectación

subclínica evidenciada por audiometría. Ésta muestra caída brusca en frecuencias agudas 4.000-8.000 Hz. En 3 pacientes se estudió el oído interno, destacando una afectación coclear avanzada (células ciliadas externas).

Alteraciones cardíacas

Tres casos (13,04%) presentaban cardiopatía congénita (tetralogía de Fallot, comunicación interventricular y estenosis de la arteria pulmonar). Un paciente presentaba taquicardia sinusal rítmica, comprobada en situación de ortostatismo y reposo.

Mortalidad

Fallecieron 3 pacientes (13%) de sepsis urinaria (28 años), hemorragia cerebral por hipertensión arterial (27 años) y fallo respiratorio central (44 años).

Discusión

Nuestra serie representa el mayor número de pacientes diagnosticados y estudiados desde el punto de vista clínico con SW en nuestro país hasta la fecha. Nuestros resultados se asemejan a los obtenidos en la población británica¹. A diferencia de otros estudios, valoramos el retraso desde la aparición de los primeros síntomas que indican la existencia de una determinada entidad, hasta su diagnóstico clínico, constatando un retraso en años de: 1 en la DM, 3 en la AO, 1 en la DI y 2 en la sordera neurogénica. La edad media en el diagnóstico del SW está alrededor de los 20 años, apareciendo los primeros síntomas de algunos de los componentes esenciales a los 4 años de edad. La presencia de SW debería sospecharse en niños y jóvenes diabéticos que presenten deficiencias visuales no atribuibles a retinopatía diabética⁶. En la DM se confirman aspectos publicados: la mayoría de casos (78%) tienen un debut lento y sin cetosis. La prevalencia de complicaciones microvasculares es baja, aunque la DM supere 10 años de evolución y los valores de A1c sobrepasan los objetivos terapéuticos de buen control (usando 3 dosis/día de insulina el 69,6%). En todos los casos la DI debutó bruscamente. Pese al alto porcentaje de pacientes con alteraciones gonadales, sólo unos pocos reciben tratamiento hormonal sustitutivo.

El SW no tiene tratamiento curativo, pero existen complicaciones evitables o al menos retrasables, destacando las alteraciones nefrourológicas que constituyen una causa de mortalidad^{6,21}. En nuestra serie un fallecimiento fue por esta complicación. La mayoría de nuestros pacientes (83%) son seguidos por un endocrinólogo; siendo una afectación multiorgánica existe un bajo seguimiento por otros especialistas, sobre todo urólogo y nefrólogo que realizan un seguimiento periódico de sólo el 43% y el 35% de los casos, respectivamente. Las alteraciones del sueño, de elevada prevalencia (83%), no han sido comentadas en publicaciones previas, infravalorándose su importancia ya que sólo el 17% reciben tratamiento. La consanguinidad entre progenitores es del 60,8%. El

52,2% de los pacientes tienen algún hermano con SW. En la historia familiar existen antecedentes de sordera, DM tipo 2 y depresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes; UK Nationwide Study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*. 1995;346:1458-63.
2. Smith CJ, Crock PA, King BR, Meldrum CJ, Scott RJ. Phenotype-genotype correlations in a series of wolfram syndrome families. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2003-9.
3. Ristow M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. *J Mol Med*. 2004;82(8):510-29.
4. Hoffmann S, Philbrook C, Gerbitz KD, Bauer MF. Wolfram syndrome: structural and functional analyses of mutant and wild-type wolframin, the WFS1 gene product. *Hum Mol Genet*. 2003;12(16):2003-12.
5. Khandim F, Kira J, Latif F, Barretto TG. WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Hum Mutat*. 2001;17(5):357-67.
6. Kinsley BT, Swify M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in Wolfram syndrome. *Diabetes Care*. 1995;18(12):1566-70.
7. Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinckers AJ. Juvenile DM, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome). Review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 patients. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1977;264:1-16.
8. Dreyer M, Rudiger HW, Bujara K. The syndrome of diabetes insipidus, DM, optic atrophy, deafness, and other abnormalities (DIDMOAD-syndrome). Two affected sibs and short review of literature (98 cases). *Klin Wochenschr*. 1982;60:471-5.
9. Megighian D, Savastano M. Wolfram syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(2):243-7.
10. García Luna PP, Villechenous E, Leal Cerro A, Durán S, Jorge S, Wichmann I, et al. Contrasting features of insulin dependent DM associated with neuroectodermal defects and classical insulin dependent DM. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77(3):413-8.
11. Bernabéu Morón I, Cámara Gómez R, Araújo Ayala R, Díez Álvarez S, Estrada García J, Lucas Morente T, et al. Descripción del síndrome de Wolfram (DIDMOAD) a partir de un nuevo caso. *Rev Clin Esp*. 1989;184(8):418-20.
12. Pereira García FM, Castro D, Morcillo L. Alteraciones urológicas en el síndrome de Wolfram. Estudio de dos casos en una misma familia. *Urodinámica Aplicada*. 1989;1:20-3.
13. González Sarmiento E, Ergueta Martín P, Sáez Fernández A, Marañón Cabello A. Un caso de síndrome de DIDMOAD con afectación urológica. *An Med Interna*. 1991;8(3):135-6.
14. Leiva-Santana C, Carro-Martínez A, Monge-Argiles A, Palao-Sánchez A. Neurologic manifestations in Wolfram's syndrome. *Rev Neurol*. 1993;149(1):26-9.
15. Barrientos A, Casademont J, Saiz A, Cardellach F, Volpini V, Solans A, et al. Autosomal recessive Wolfram syndrome associated with an 8.5-kb mtDNA single deletion. *Am J Hum Genet*. 1996;58(5):963-70.
16. Fernández Rodríguez A, Gómez Balaguer M, Santololaya García JL, Canto Faubel E, Carbonell Ferrer JM, Polo Peris A. Uro-andrologic alterations in Wolfram syndrome. *Arch Esp Urol*. 1991;44(7):871-3.
17. Sarria A, Regio A, Garagorri JM, Palomar T, González I, Bueno M. Wolfram syndrome or DIDMOAD syndrome. *Arch Fr Pediatr*. 1983;40(10):795-7.
18. Monllor Gisbert J, Tano Pino F, Rodríguez Arteaga P, Galbis Palau F. Urologic manifestations in Wolfram's syndrome. *Actas Urol Esp*. 1996;20(5):474-7.
19. Hernández-Mijares A, Morillas C, Lluch I, Martínez-Triguero MI, Muñoz ML, Gómez M, et al. Partial Wolfram syndrome (DIDMOAD): two new patients in a family. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1378-9.
20. Durán García S, González MC, Hernández C, Torres A, Rivas M. Insulin-receptor interaction in DM-optic atrophy syndrome. 2nd International symposium on insulin receptors. Roma: Tipografía Ambrosini; 1983. p. 96.
21. Anglada Curado FJ, Leva Vallejo M, Blanco Espinosa A, Prieto Castro R, Regueiro López JC, Moreno Arcas P, et al. Wolfram syndrome. Urologic implications. *Actas Urol Esp*. 2000;24(6):504-8.