

como en aquellos tratados con antidiabéticos orales, motivo por el que les parece más adecuado el término de TIND que el de neuritis insulínica. Estos mismos autores<sup>3</sup>, recientemente proponen unos criterios de inclusión de la TIND, entre los que se encuentran: 1) El inicio agudo de dolor neuropático o de síntomas autonómicos; 2) Un descenso en la HbA<sub>1c</sub> de más del 2% en 3 meses, y 3) El dolor neuropático y/o los síntomas autonómicos aparecen en las 8 semanas del descenso documentado de HbA<sub>1c</sub>.

El caso que presentamos cumpliría todos los criterios propuestos, presentando un inicio agudo del dolor y de síntomas autonómicos en forma de taquicardia mantenida durante todo el ingreso, hipertensión diastólica y muy probablemente también la anorexia inicial y la plenitud pospandrial. Los síntomas autonómicos más frecuentes descritos<sup>3,4</sup> son la hipotensión ortostática y el síncope vasovagal, que en nuestro paciente no documentamos, probablemente por la baja sospecha clínica durante su ingreso hospitalario. El segundo criterio diagnóstico que cumplía nuestro paciente fue un descenso de HbA<sub>1c</sub> de 5,9 puntos en menos de 2 meses y, por último, la aparición de la clínica tras la corrección metabólica.

Habría que diferenciar la TIND de otras neuropatías agudas que pueden presentarse en estos pacientes, especialmente la neuropatía caquética diabética<sup>5</sup>, cuyas manifestaciones clínicas pueden parecerse: alteración sensitiva y motora simétrica en distintos grados, de presentación subaguda con disfunción autonómica. La peculiaridad de ésta última es la existencia de anorexia, pérdida involuntaria y severa de peso junto con inestabilidad emocional, síntomas que se corrigen de forma completa tras la ganancia ponderal. No se conoce con exactitud la fisiopatología de la neuropatía caquética, ni hay establecidos unos criterios diagnósticos claros existiendo en la literatura solo case reports. No descartamos que nuestro paciente presentara ambos procesos, dado que se constató la pérdida importante de peso involuntaria (IMC: 15) y la labilidad emocional, que en su momento fue descrita como reactiva al proceso doloroso.

Como conclusión, la TIND o neuritis insulínica es una entidad rara, poco conocida, en la que hay que pensar

para poder diagnosticarla, y que probablemente podría ser evitada planteando un tratamiento menos agresivo para corregir la alteración metabólica, ya que, aunque es un proceso autolimitado, la intensidad del dolor puede llegar a ser incapacitante y precisar ingreso hospitalario como el caso que presentamos.

## Bibliografía

1. Caravati C. Insulin neuritis: Case report. *Va Med Mon.* 1933;59:745–6.
2. Gibbons CH, Freeman R. Treatment induced diabetic neuropathy, a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol.* 2010;67:534–41.
3. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: An acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain.* 2015;138:43–52.
4. Hwang YT, Davies G. "Insulin neuritis" to "treatment-induced neuropathy of diabetes": New name, same mystery. *Pract Neurol.* 2016;16:53–5.
5. Naccache DD, Nseir WB, Herskovitz MZ, Khamaisi MH. Diabetic neuropathic cachexia: A case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:20.

R. Cuenca Hernández<sup>a,\*</sup>, A. Segura Galindo<sup>b</sup>  
y E. Martínez Acebes<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrino, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rcuencah@gmail.com](mailto:rcuencah@gmail.com)

(R. Cuenca Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.06.007>  
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

## Descripción de una nueva mutación en una paciente con síndrome de Wolfram



### A new mutation in a patient with Wolfram syndrome

Sr. Editor:

El síndrome de Wolfram es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la aparición de diabetes mellitus y atrofia óptica en la juventud. Además, los pacientes suelen añadir en los años siguientes otros síntomas como hipoacusia neurosensorial, diabetes insípida, anomalías neurológicas progresivas (ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, demencia), enfermedades psiquiátricas y atonía

del tracto urinario. Fue descrito en 1938 por Donald J. Wolfram, quien reportó 4 casos de diabetes mellitus y atrofia óptica en miembros de una misma familia, que posteriormente desarrollaron sordera, incontinencia y ataxia<sup>1</sup>. Se estima que tiene una prevalencia de 1/770.000 habitantes<sup>2</sup>.

El síndrome de Wolfram se debe a una mutación en el gen WFS1, localizado en la región cromosómica 4p16.1, que codifica para una proteína transmembrana llamada wolframina. Esta proteína se localiza en el retículo endoplásmico y se expresa en prácticamente todos los tejidos del organismo, pero su concentración es mayor en las células beta de los islotes pancreáticos y en el cerebro. Su función no es del todo conocida, pero se cree que interviene en el transporte celular y en la homeostasis del calcio a nivel del retículo endoplásmico<sup>3</sup>. Se trata de una enfermedad rara, con una amplia heterogeneidad genética y clínica, por lo que a menudo se habla del espectro del síndrome de Wolfram<sup>4</sup>. Los trastornos relacionados con el gen WFS1

engloban tanto el síndrome de Wolfram, que se asocia a un patrón de herencia autosómico recesivo, como el síndrome «tipo Wolfram» y una sordera neurosensorial de baja frecuencia (LFSNHL, por sus siglas en inglés), que presentan un patrón de herencia autosómico dominante. El síndrome «tipo Wolfram» se caracteriza por la presencia de sordera neurosensorial, diabetes mellitus, enfermedad psiquiátrica y atrofia óptica variable. El LFSNHL se caracteriza por la aparición de hipoacusia congénita de baja frecuencia, no sindrómica y lentamente progresiva<sup>5</sup>.

El tratamiento es sintomático y dependerá de las manifestaciones clínicas. Los pacientes suelen fallecer en torno a los 30 años de edad por complicaciones de la enfermedad (coma hipoglucémico, *status epilepticus*, insuficiencia renal avanzada, suicidio, fallo respiratorio de origen central, etc.)<sup>2</sup>.

Mujer de 14 años de edad, remitida por disminución progresiva de la agudeza visual de año y medio de evolución. La paciente había sido diagnosticada en el último año de diabetes mellitus tipo 1 y se encontraba en tratamiento con insulina desde entonces. Había tenido un desarrollo psicomotor normal, con buen rendimiento escolar. Tenía *tics* motores. La paciente bebía 4 litros de agua al día y refería sequedad de ojos y labios. No presentaba otros antecedentes de interés. Tenía un hermano 4 años mayor sano, no se conocían antecedentes de consanguinidad en su familia, pero sí existían antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 de inicio en la edad adulta en primos maternos. La paciente comenzó 18 meses atrás con disminución progresiva de la agudeza visual y atrofia óptica bilateral. La exploración física era normal. En el examen oftalmológico presentaba una agudeza visual disminuida en ambos ojos (OD 0,3 cae 0,5; OI 0,4 cae 0,5) con campo visual conservado y en la fundoscopia directa se apreciaba palidez y atrofia de ambas papilas. El resto de la exploración neurológica, incluyendo movimientos oculares, sistema motor, sensibilidad, coordinación y marcha eran normales. Se solicitó una OCT, que confirmó la atrofia óptica bilateral. El estudio de potenciales evocados visuales con damero mostró una señal de morfología bífida y desincronizada, disminución de la amplitud y latencias normales. El estudio con flash fue normal. El electroretinograma de campo lleno no mostró alteraciones. Ante la sospecha clínica de síndrome de Wolfram se solicitó estudio genético de WFS1, identificándose en el exón 8 del gen las variantes en heterocigosis c.2643\_2646del y c.1703\_1704del. Esta última no estaba descrita como mutación ni como polimorfismo en las bases de datos de variantes genéticas más comúnmente utilizadas<sup>6-10</sup>. Se trata de una delección en el exón 8 del gen WFS1, que da lugar a la síntesis de una proteína truncada, por lo que consideramos esta variante como probablemente patogénica.

El síndrome de Wolfram es una entidad rara que debe sospecharse en pacientes jóvenes con atrofia óptica bilateral progresiva y diabetes mellitus. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa, clínica y genéticamente heterogénea, cuyo mecanismo fisiopatológico no es del todo conocido. Se han descrito más de 200 mutaciones en el gen WFS1

en la región cromosómica 4p16.1 que dan lugar a esta enfermedad<sup>6</sup>, con herencia autosómica recesiva. Una de las variantes que se ha identificado en nuestra paciente no estaba descrita previamente en esta enfermedad, por lo que consideramos la variante c.1703\_1704del en el exón 8 del gen WFS1 como una mutación probablemente patogénica. El diagnóstico precoz del síndrome de Wolfram es importante para realizar un adecuado consejo genético.

## Bibliografía

1. Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among sibs: Report of four cases. *Mayo Clin Proc.* 1938;13:715–8.
2. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes. UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet.* 1995;346:1458–63.
3. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet.* 1998;20:143–8.
4. Cryns K, Sivakumaran TA, van den Ouweland JM, Pennings RJ, Cremers CW, Flothmann K, et al. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. *Hum Mutat.* 2003;22:275–87.
5. Tranebjærg L, Barrett T, Rendtorff ND. WFS1-Related Disorders. 2009 Feb 24 [actualizado 19 Dic 2013]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
6. Leiden Open Variant Database. [consultado 28 Mar 2016]. Disponible en: [https://lovd.euro-wabb.org/home.php?select\\_db=WFS1](https://lovd.euro-wabb.org/home.php?select_db=WFS1).
7. Human Gene Mutation Database. [consultado 28 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.biobase-international.com/product/hgmd>.
8. Deafness Variation Database. [consultado 28 Mar 2016]. Disponible en: <http://deafnessvariationdatabase.org>.
9. SNP Database. [consultado 28 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.
10. NCBI ClinVar Database. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.

A. Cárcamo Fonfría<sup>a,\*</sup>, E. Santos-Bueso<sup>b</sup>,  
J.M. Benítez-del-Castillo<sup>b</sup> y J. Porta-Etessam<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [albacarcamof@gmail.com](mailto:albacarcamof@gmail.com)  
(A. Cárcamo Fonfría).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.06.003>  
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).