

# Síndrome de Wolfram. Comunicación de una nueva familia y revisión de aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad

J.J. GORGOJO MARTÍNEZ, F. ALMODÓVAR RUIZ, E. LÓPEZ HERNÁNDEZ, A. RODRÍGUEZ ROBLES y S. DONNAY CANDIL

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid.

El síndrome de Wolfram es un cuadro neurodegenerativo hereditario con transmisión autosómica recesiva, caracterizado por la asociación de diabetes mellitus de inicio en la juventud y atrofia óptica, y presenta con frecuencia otras manifestaciones clínicas como diabetes insípida central y sordera neurosensorial.

En el presente artículo se expone el caso índice de una nueva familia con síndrome de Wolfram, cuyo principal hallazgo de interés fue la presencia, en la resonancia magnética, de alteraciones morfológicas encefálicas características y que han sido descritas recientemente en un 18% de los pacientes con este síndrome.

## WOLFRAM SYNDROME. REPORT OF A NEW FAMILY AND REVIEW OF CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF THIS DISEASE

**Wolfram syndrome (WS) is a neurodegenerative disease with an autosomal recessive inheritance, which is defined by the combination of youth onset diabetes mellitus and optic atrophy, frequently associated with other clinical manifestations such as central diabetes insipidus and neurosensorial deafness.**

**In the present report, the index case of a new family with WS is described, whose main feature was the presence of typical morphological abnormalities in the magnetic resonance imaging of brain. These abnormalities have recently been described in 18% of patients with WS.**

*Key words:* Wolfram syndrome. DIDMOAD. Nuclear magnetic resonance.

El conjunto de anomalías conocido como síndrome de Wolfram (SW) fue descrito por primera vez por Wolfram y Wagener en 1938<sup>1</sup>. Desde su descripción inicial (atrofia óptica y diabetes mellitus de inicio en la infancia) se han añadido otras manifestaciones clínicas al síndrome (diabetes insípida y sordera), originando el acrónimo DIDMOAD (del inglés *diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness*). En los últimos años se han encontrado evidencias clínicas y anatomopatológicas que demuestran la naturaleza neurodegenerativa de este infrecuente síndrome<sup>2</sup>. El reciente descubrimiento del gen *WFS1*, cuya mutación es responsable de la enfermedad, permitirá en un futuro próximo dilucidar los mecanismos etiopatogénicos del SW<sup>3,4</sup>.

En el presente artículo describimos el caso índice de una nueva familia con el diagnóstico de SW, en el que se pudieron constatar las alteraciones morfológicas encefálicas que han sido descritas recientemente en estos enfermos, incluso antes de manifestar síntomas neurológicos.

## CASO CLÍNICO

Varón de 35 años de edad que acudió a consultas externas de endocrinología para valoración y seguimiento de una diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada en otro centro a los 17 años de edad, en el contexto de un episodio de cetoacidosis diabética desencadenado por una neumonía. El paciente había sido tratado con dos dosis de insulina NPH desde entonces, manteniendo un control irregular por falta de adhesión al tratamiento y omisión de numerosas visitas al especialista. Un año después del diagnóstico requirió un nuevo ingreso hospitalario por descom-

Correspondencia: Dr JJ Gorgojo Martínez.  
Unidad de Endocrinología y Nutrición. Fundación Hospital Alcorcón.  
Budapest, 1. Alcorcón. 28921 Madrid.  
Correo electrónico: jjgorgojo@fhacorcon.es

*Palabras clave:* Síndrome de Wolfram.  
DIDMOAD. Resonancia magnética nuclear.

Manuscrito recibido el 26-3-2001; aceptado para su publicación el 24-7-2001.

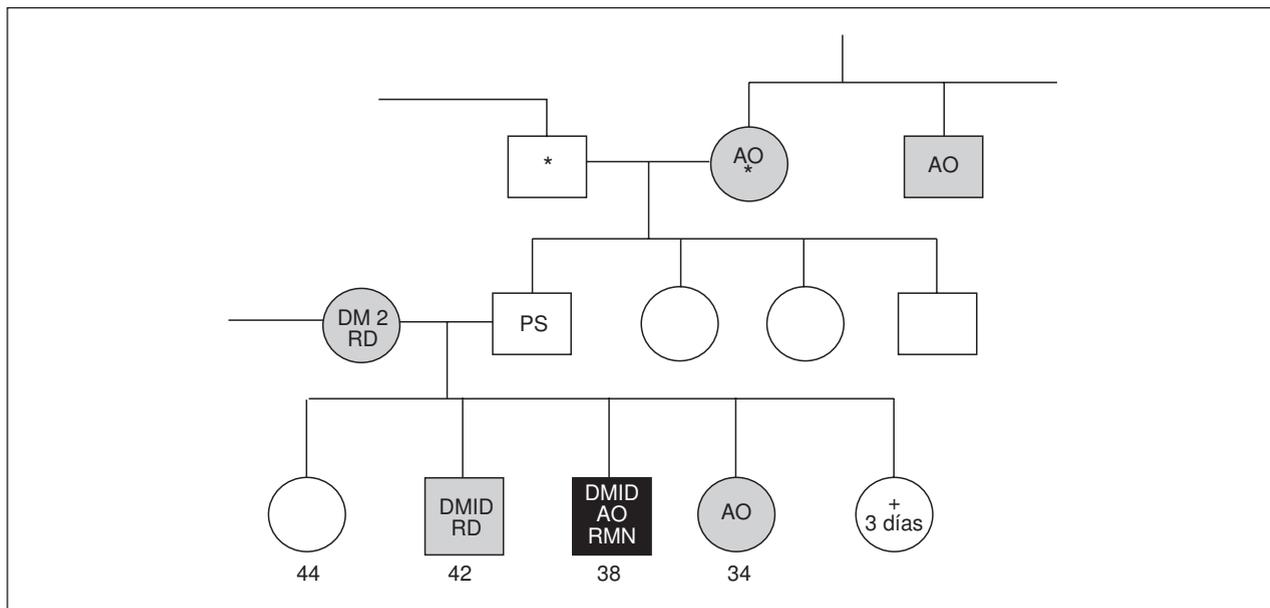


Fig. 1. Representación esquemática de la familia del caso índice (en color negro). En gris aparecen aquellos miembros de la familia con alguna manifestación del síndrome de Wolfram, pero que no cumplían los criterios mínimos que definen la enfermedad. En blanco aparecen miembros de la familia no afectados (el padre, aunque representado en blanco, es portador obligado de la mutación). Los círculos representan mujeres y los cuadros varones. DMID: diabetes mellitus insulínica dependiente tipo 1; AO: atrofia óptica; RMN: alteraciones en la resonancia cerebral; DM2: diabetes mellitus tipo 2; PS: enfermedad psiquiátrica (esquizofrenia paranoide). \*Consanguinidad (primos hermanos).

pensación hiperglucémica simple. En el momento de la primera valoración en nuestras consultas el paciente seguía una dieta de 2.500 kcal y se administraba 30 unidades diarias de insulina NPH, manteniendo controles aceptables. Como única sintomatología refería disfunción eréctil de 5 años de evolución, sin otros datos de neuropatía. Refería una última revisión oftalmológica 5 años antes, según el paciente, normal. No había datos de poliuria ni se objetivaba pérdida auditiva.

No existían otros antecedentes personales de interés. El paciente tenía 4 hermanos: una hermana fallecida a los 3 días de vida por causa desconocida, una hermana con atrofia óptica bilateral no diabética, un hermano con diabetes mellitus de inicio a los 17 años, insulínica dependiente, con amaurosis (retinopatía diabética fotocoagulada) y una hermana sana. La madre del paciente fue diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 a los 60 años, presentando también amaurosis por retinopatía diabética, y en la familia materna existían numerosos casos de diabetes mellitus tipo 2. El padre estaba diagnosticado de una esquizofrenia paranoide y falleció por una cardiopatía a los 60 años. Los abuelos paternos eran primos hermanos; su abuela paterna y su tío abuelo paterno habían sido diagnosticados de atrofia óptica (fig. 1).

En la exploración física inicial se objetivó un peso de 56,9 kg, una talla de 169 cm, un índice de masa corporal (IMC) de 19,9 kg/m<sup>2</sup> y una presión arterial (PA) de 140/80 mmHg. La exploración tiroidea fue normal, la auscultación cardiopulmonar no reveló hallazgos significativos, el abdomen era blando, sin palpase masas ni visceromegalias. Los pulsos periféricos estaban conservados. En la exploración neurológica no se apreciaron alteraciones sensitivas ni motoras, los reflejos, la marcha y las pruebas cerebelosas fueron normales.

Los estudios de laboratorio solicitados mostraron los siguientes resultados (entre paréntesis se indica el rango normal de nuestro laboratorio): glucosa 147 mg/dl (70-110), creatinina 1,03 mg/dl (0,6-1,4), colesterol 204 mg/dl (< 200), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) 55 mg/dl (> 40), triglicéridos 55 mg/dl (< 150), sodio 142 mmol/l (136-146), potasio 4,27 mmol/l (3,4-4,5), osmolalidad plasmática 271 mOsm/kg (275-295), hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) 7,0% (4,5-5,2), TSH 2,32 μU/ml (0,46-4,68), FSH 2,7 mU/ml (0,8-9), hormona luteoestimulante (LH) 3,0

mU/ml (0,5-10), testosterona total 9,6 ng/ml (2,62-15,9), prolactina 12 ng/ml (0,64-13,4), anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa negativos, densidad urinaria 1.015 g/l (1.015-1.025), osmolalidad urinaria 553 mOsm/kg (300-900), microalbuminuria 12,7 mg/l (0-24), cociente microalbuminuria/creatinina 14,19 mg/g (0-30).

Se solicitó una exploración oftalmológica reglada, y se encontró una agudeza visual de 0,5 en ambos ojos, papilas pálidas con anillo peripapilar atrófico, excavaciones normales y algunos microaneurismas aislados. El campo visual evidenció aumento de la mancha ciega y defectos periféricos. Los potenciales evocados visuales eran moderadamente anormales, con alargamiento de los potenciales corticales con dámetro pequeño, siendo el estudio compatible con afectación de la conducción visual central bilateral.

En la resonancia magnética se apreció una atrofia de ambos nervios ópticos, un cuarto ventrículo amplio y atrofia del vermis cerebeloso; el calibre del tronco del encéfalo se encontraba disminuido y no se observó la señal hiperintensa de la neurohipófisis en las secuencias ponderadas en T1 (fig. 2).

Se completó el estudio neurológico con un electromiograma que puso de manifiesto una leve polineuropatía desmielinizante sensitivo-motora con afectación exclusiva de miembros inferiores. Se realizó una audiometría que resultó normal. La disfunción eréctil fue estudiada en urología, y presentó un test de Rigiscan nocturno normal y buena respuesta a sildenafil, siendo catalogada de etiología mixta (neuropática y psicógena).

Una ecografía abdominal no evidenció ninguna alteración en los riñones ni en la vía excretora.

Durante el año de seguimiento en nuestras consultas el paciente ha mantenido un buen control metabólico (última HbA<sub>1c</sub> 6,4%), sin presentar poliuria ni nicturia. La agudeza visual ha disminuido a 0,4 y 0,3 en los ojos derecho e izquierdo respectivamente. No se ha objetivado la aparición de nuevos síntomas neurológicos.

## DISCUSIÓN

El SW es un trastorno autosómico recesivo con una baja prevalencia en la población general. En un estudio epidemiológico realizado en el Reino Unido se observó una pre-



Fig. 2. Resonancia magnética (RM) craneal (sección sagital en secuencias potenciadas en T1). Se objetiva atrofia vermiana inferior, aumento del IV ventrículo y discreto aumento de las cisternas magna y prepontina.

valencia de un caso por cada 770.000 habitantes<sup>5</sup>. La frecuencia de portadores es de 1/354. La combinación de las cuatro manifestaciones principales del síndrome (diabetes mellitus, diabetes insípida, atrofia óptica y sordera) ocurre en un porcentaje variable de pacientes, que oscila entre el 13 y el 53% según las series<sup>2</sup>. En la actualidad, se consideran como criterios diagnósticos primarios la asociación de diabetes mellitus y atrofia óptica<sup>5</sup>. La diabetes mellitus que presentan estos pacientes se clasifica actualmente dentro del grupo “otros tipos específicos de diabetes” y concretamente en el apartado “otros síndromes genéticos asociados ocasionalmente a diabetes mellitus”<sup>6</sup>. Se trata de una diabetes mellitus insulino-pénica de inicio en la juventud, no autoinmune, caracterizada por la ausencia de células beta y preservación de las células  $\alpha$  y  $\delta$  en los estudios de autopsia. Su patogenia aún permanece incierta, siendo la hipótesis más probable un trastorno degenerativo primario de la célula beta<sup>2</sup>.

En los últimos años se han descrito otras alteraciones asociadas al SW que en muchos casos no son evaluadas al no estar incluidas dentro del clásico acrónimo DIDMOAD. Entre ellas cabe destacar las alteraciones del tracto urinario, las anomalías neuropsiquiátricas o el hipogonadismo primario (tabla 1)<sup>2,7</sup>.

El caso que presentamos constituye el primer paciente con SW diagnosticado en nuestro hospital (área asistencial de 219.000 habitantes), dato que confirma la rareza del cuadro. El enfermo presenta los dos criterios diagnósticos mayores (diabetes mellitus de inicio en la juventud y atrofia óptica), asociando además una serie de alteraciones morfológicas en la resonancia magnética características del síndrome. Estos hallazgos incluyen la atrofia de los nervios ópticos, la ausencia de señal neurohipofisaria en T1, la atrofia del cerebelo y del tronco cerebral<sup>8</sup>. En el estudio realizado en el Reino Unido, 8 pacientes de un total de 45 (18%) presentaron alteraciones en la resonancia magnética nuclear (RMN)<sup>5</sup>. Dichos hallazgos radiológicos pueden preceder en varios años a la aparición de manifestaciones neurológicas<sup>9</sup>, por lo que pensamos que la RMN craneal es una prueba diagnóstica fundamental en el seguimiento de estos pacientes. La única alteración neurológica que muestra el paciente en la actualidad (además de la atrofia óptica) es una neuropatía periférica sensitiva subclínica en miembros inferiores y una disfunción eréctil de dudoso origen neuropático. Una neuropatía axonal sensitivomotora fue detectada en dos de cuatro pacientes a los que se realizó electromiograma en el estudio británico<sup>5</sup>.

La historia natural del síndrome sugiere que estamos ante un trastorno neurodegenerativo progresivo, y que la mayoría de pacientes afectados desarrollarán múltiples complicaciones a lo largo de su vida. Los estudios neuroradiológicos y los hallazgos de autopsia han confirmado que en estos enfermos se produce degeneración de toda la vía óptica, pérdida de neuronas en el núcleo geniculado lateral, núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, así como de generación axonal de los tractos pontocerebelosos, espinales y sustancia blanca cerebral<sup>10</sup>.

La mortalidad del SW es bastante elevada, y la mediana de edad en el momento del fallecimiento, los 30 años (límites, 25-49 años) y la principal causa de muerte, la insuficiencia respiratoria central por atrofia del tronco cerebral<sup>5</sup>. Un 60% de pacientes con SW fallecen antes de los 35 años, lo que representa una reducción muy significativa de la esperanza de vida con respecto a los pacientes con diabetes mellitus tipo I autoinmune<sup>11</sup>.

En la última década se ha generado una controversia acerca del mecanismo de transmisión genética del SW, pues el modelo de herencia de las familias estudiadas se ajustaba a un patrón autosómico recesivo, pero algunos autores encontraron mutaciones o deleciones del ADN mitocondrial<sup>2</sup>. En 1998 se identificó el gen *WFS1* en la región 4p16.1 como el gen responsable del SW. *WFS1* está constituido por 8 exones y sintetiza una proteína transmembrana de 890 aminoácidos denominada wolframina, de función descono-

TABLA 1. Principales alteraciones presentes en el síndrome de Wolfram<sup>2,6</sup>

Manifestación clínica	Edad de inicio (mediana y límites)	Prevalencia
Diabetes mellitus no autoinmune	6 años (3 semanas-26 años)	100%
Atrofia óptica	11 años (6 semanas-30 años)	100%
Diabetes insípida central	14 años (3 meses-41 años)	51-71%
Hipocusia neurosensorial	15 años (1-39 años)	51-62%
Anomalías urológicas	15 años (7-44 años)	54-58%
Incontinencia urinaria		
Dilatación de la vía excretora		
Atonía vesical		
Anomalías neurológicas	30 años	28-69%
Ataxia cerebelosa		
Neuropatía periférica		
Disfunción bulbar		
Alteraciones psiquiátricas	Desconocido	60%
Hipogonadismo primario (varones)	Desconocido	34-70%

cida en el momento actual<sup>3,4</sup>. La evaluación de este gen ha puesto de manifiesto mutaciones inactivadoras en 19 familias británicas estudiadas, la mayoría de ellas afectando al exón 8<sup>12</sup>. Sin embargo, en un estudio reciente sobre 4 familias, sólo se encontró una mutación del gen *WFS1* en una de ellas, mientras que en las tres restantes se observó un ligamiento genético a la región 4q22-24<sup>13</sup>. Es probable que la enfermedad evidencie una heterogeneidad genética, y que diversas anomalías patogénicas, tanto nucleares como mitocondriales, produzcan un cuadro clínico común que es lo que hoy conocemos como SW.

El estudio de múltiples familias ha demostrado que los individuos heterocigotos presentan un mayor riesgo de desarrollar alguna de las manifestaciones clínicas del síndrome, fundamentalmente diabetes mellitus, hipoacusia y enfermedades psiquiátricas<sup>2,14</sup>. En el caso que presentamos, observamos la presencia de atrofia óptica aislada y de diabetes mellitus en algunos miembros de la familia. Como en todas las enfermedades autosómicas recesivas, es frecuente un antecedente de consanguinidad, que, en esta ocasión, encontramos en la rama paterna. Si asumimos un modo de transmisión autosómico recesivo la rama materna sería portadora obligada de la mutación. La dispersión geográfica de los miembros de la familia ha impedido un estudio completo de cada individuo.

Como conclusión, podemos decir que la revisión sistemática del fondo de ojo en el paciente diabético permite la detección de una atrofia óptica en pacientes con SW. La asociación de estos dos procesos obliga a la realización de un estudio sistemático que incluye: *a*) exploración de la audición; *b*) descartar diabetes insípida asociada (síntomas, osmolaridades, test de deshidratación si sospecha clínica); *c*) exploración neurológica completa; *d*) realización de un estudio neurorradiológico (RMN); *e*) descartar manifestaciones "menores" del síndrome (estudio del eje gonadal, exploración de la vía urinaria, estudio psiquiátrico), y *f*) estudio de otros miembros de la familia que puedan presentar la enfermedad o sean portadores con mayor riesgo de padecer alguna de las patologías englobadas en el SW. En un futuro

próximo, el estudio genético de las mutaciones más frecuentes permitirá su aplicación en la práctica clínica y posibilitará un diagnóstico temprano de estos pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfram D, Wagener H. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. *Mayo Clin Proc.* 1938; 13: 715-718.
2. Fuqua JS. Wolfram syndrome: clinical and genetic aspects. *The Endocrinologist.* 2000; 10: 51-59.
3. Inohue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal Mizrahi 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: 143-148.
4. Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharfe C, Rabl W et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 2021-2028.
5. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1458-1463.
6. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23 (Supl 1): S4-S19.
7. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 838-841.
8. Scolding NJ, Kellar-Wood HF, Shaw C, Shneerson JM, Antoun N. Wolfram syndrome: hereditary diabetes mellitus with brainstem and optic atrophy. *Ann Neurol* 1996; 39: 352-360.
9. Saiz A, Vila N, Muñoz JE, Martí MJ, Graus F, Tolosa E. Síndrome de Wolfram: correlación cliniconeurorradiológica. *Neurología* 1995; 10: 107-109.
10. Shannon P, Becker L, Deck J. Evidence of widespread axonal pathology in Wolfram syndrome. *Acta Neuropathol Berl* 1999; 98: 304-308.
11. Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1995; 18: 1566-1570.
12. Hardy C, Khanim F, Torres R, Scott-Brown M, Seller A, Poulton J et al. Clinical and molecular genetic analysis of 19 Wolfram syndrome kindreds demonstrating a wide spectrum of mutations in *WFS1*. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1279-1290.
13. El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1229-1236.
14. Swift M, Swift RG. Psychiatric disorders and mutations at the Wolfram syndrome locus. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 787-793.