

Síndrome de Wolfram. Estudio clínico y genético en dos familias

G. Lou Frances, S. Soto de Ruiz, M.J. López-Madrado Hernández, R. Macipe Costa y M. Rodríguez Rigual

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Resumen

El síndrome de Wolfram, también conocido con la denominación DIDMOAD (por asociar diabetes insípida, diabetes mellitus [DM], atrofia óptica y sordera), es una causa muy poco frecuente de diabetes mellitus. Se encuentra dentro de los síndromes genéticos que pueden asociarse con diabetes en la clasificación de la American Diabetes Association (ADA). Es un cuadro neurodegenerativo con transmisión autosómica recesiva. Cursa con diversas manifestaciones clínicas, como la DM, la atrofia óptica, la diabetes insípida (DI), la sordera, la dilatación de las vías urinarias, alteraciones en el sistema nervioso central, alteraciones psiquiátricas y alteraciones gonadales; entre las más frecuentes destaca la DM, que es de aparición precoz y con poca prevalencia de cetoacidosis, y la atrofia óptica, la cual se considera el criterio diagnóstico fundamental en este síndrome. La DI suele aparecer más tarde. Este síndrome se presenta en la infancia, lo que da lugar a una mayor dificultad diagnóstica y terapéutica, con una elevada morbilidad y deterioro de la calidad de vida por las afectaciones neurológicas y urológicas. En el presente artículo describimos las características clínicas de 3 pacientes con síndrome de Wolfram y su evolución. En todos ellos existían antecedentes de consanguinidad. Se practicó análisis genético en los tres casos, uno presentó en homocigosis la mutación del gen *WFS1* G736A en el exón 8, y los otros dos, que eran hermanos, homocigosis con la mutación del gen *425ins16* en el exón 4.

Palabras clave:

Síndrome de Wolfram. Gen WFS1.

WOLFRAM SYNDROME. CLINICAL AND GENETIC STUDY IN TWO FAMILIES

Abstract

Wolfram syndrome (WS), also known as DIDMOAD (due to its association with diabetes insipidus, diabetes mellitus,

optic atrophy and deafness), is an infrequent cause of diabetes mellitus. This syndrome is included among the genetic disorders associated with diabetes in the American Diabetes Association's classification.

WS is an autosomal recessive neurodegenerative disease characterized by various clinical manifestations such as diabetes mellitus, optic atrophy, diabetes insipidus, deafness, neurological symptoms, renal tract abnormalities, psychiatric disorders and gonadal disorders. The most frequent of these disorders is early onset diabetes mellitus, with a low prevalence of ketoacidosis, and optic atrophy, which is considered a key diagnostic criterion in this syndrome.

Diabetes insipidus usually develops later. This syndrome manifests in childhood, hampering diagnosis and treatment. Morbidity and mortality are high and quality of life is impaired due to neurological and urological complications. This article describes the clinical characteristics and outcome in three patients with WS. All three patients had antecedents of consanguinity. Genetic study was performed in all patients. One was homozygotic for the *WFS1* gene that encodes the *WFS1* G736A mutation in exon 8 and the remaining two patients, who were siblings, were homozygotic for the *425ins16* mutation in exon 4.

Key words:

Wofram Syndrome. WFS1 gene.

INTRODUCCIÓN

Este síndrome, también denominado DIDMOAD, es un trastorno autosómico recesivo, constituido por la asociación de diabetes insípida (DI), diabetes mellitus (DM), atrofia óptica y sordera. Fue descrito por primera vez por D.J. Wolfram en 1938¹.

Su prevalencia en España es desconocida. La frecuencia de portadores de la enfermedad es de 1/354². Existe el 27% de consanguinidad en los casos. La patogenia no se

Correspondencia: Dra. M. Rodríguez Rigual.
Pº Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: mrodriguezri@salud.aragon.es
gracielaoufrances@yahoo.com

Recibido en julio de 2007.

Aceptado para su publicación en octubre de 2007.

conoce y se ha postulado una degeneración gradual de los tejidos derivados del neuroectodermo. El diagnóstico debe basarse en la clínica, y los estudios genéticos son una herramienta disponible para confirmarlo.

En 1997 se identificó el gen *WFS1* en la región 4p16.1 como gen responsable^{3,4}. Está constituido por ocho exones y sintetiza una proteína transmembrana de 890 aminoácidos, denominada wolframina. Este gen está presente en el 75% de las familias españolas afectadas⁵.

La DM observada en el síndrome de Wolfram (SW) se encuentra dentro de los síndromes genéticos que pueden asociarse a diabetes según la última clasificación de la American Diabetes Association (ADA) 2007. Es de aparición precoz, insulino dependiente y no autoinmune. Se ha descrito menor prevalencia de cetoacidosis.

La atrofia óptica es un hallazgo constante y progresivo, que lleva a la ceguera en la edad adulta, y suele seguir a la DM.

La mayoría tienen una sordera neurosensorial bilateral para tonos agudos (con posterioridad se extiende a frecuencias más bajas), que aparece en la segunda década⁶.

La DI central se debe a una atrofia de los núcleos supraópticos y paraventriculares en la hipófisis posterior y en hipotálamo.

La historia natural de este síndrome sugiere que casi todos los pacientes desarrollarán la mayoría de las complicaciones de esta enfermedad neurodegenerativa progresiva. Evolucionan lentamente pero con mayor rapidez cuanto más precoz sea el inicio. El curso es progresivo en 10-20 años. El buen control de la diabetes no influye en el pronóstico. La edad de fallecimiento es en la tercera o cuarta década generalmente por fallo respiratorio central con atrofia del troncoencéfalo^{7,8}.

PACIENTES

Caso 1

Se trata de una niña de 11 años con padres sanos consanguíneos (primos en segundo grado). Tiene antecedente personal de comunicación interventricular, comunicación interauricular e hipertensión pulmonar, con resolución espontánea. A los 5,6 años inicia poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso de 1 mes de evolución; la analítica muestra glucemia de 217 mg/dl. Se diagnostica DM insulino dependiente con anti-GAD (anticuerpos contra la enzima del ácido glutámico descarboxilasa) negativos. A los 6 años es remitida a oftalmología por mala visión. Se observa disminución de agudeza visual en ojo derecho, palidez de papila derecha y lentificación de potenciales evocados visuales (PEV) compatible con atrofia óptica. Ante sospecha de SW, se solicita estudio genético, que confirma el diagnóstico de presunción. Aparece en el exón 8 un patrón anómalo, la presencia de un cambio de guanina por citosina en el nucleótido 2206, el cual produce un cambio de una glicina

a arginina en el aminoácido 736 de la proteína. Esta mutación se denomina G736A (fig. 1) en homocigosis y la heterocigosis en los padres. En la actualidad, con 6 años de evolución, ha iniciado DI. En un nuevo embarazo de la madre el estudio genético en el feto mostró que era portador de la misma mutación en heterocigosis⁹.

Caso 2

Paciente varón con antecedentes familiares de consanguinidad (los abuelos eran primos hermanos) y antecedentes personales de tetralogía de Fallot intervenida (Blacklock derecho). A los 3,6 años presenta clínica de poliuria, polidipsia y afectación del estado general. Se realizan analíticas y presenta glucemia 375 mg/dl, junto con acidosis metabólica y cetonuria positiva, por lo que es diagnosticado de DM-1. A los 5 años del diagnóstico, en la revisión oftalmológica se aprecia discreta palidez de papilas, la cual se intensifica progresivamente, evolucionando a atrofia óptica. Se sospecha la posibilidad de SW. A los 6 años de evolución se aprecia temblor fino de extremidades superiores de discreto aumento intencional, junto con marcha en tándem inestable. Tras 8 años del diagnóstico, en el estudio otorrinológico presenta dificultad para la audición e hipoacusia perceptiva; con el tiempo precisó audífono en el oído derecho. A los 11 años del diagnóstico comenzó con clínica de poliuria no osmótica y fue diagnosticado de DI. A los 14 años de edad inicia desarrollo puberal, que se mantiene durante 2 años llegando a alcanzar un volumen testicular de 8 ml, sin progresar. En el test de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) se aprecian valores muy elevados de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), y bajos de testosterona. Se le diagnostica hipogonadismo hipergonadotrópico. El paciente presenta cierto deterioro mental con alteraciones psiquiátricas conductuales y síndrome depresivo.

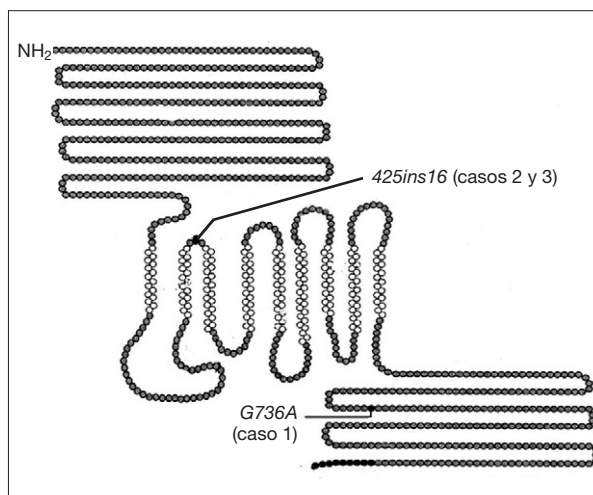


Figura 1. Gen de la wolframina.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4143373>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4143373>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)