



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

**DIABETES MELLITUS Y ATROFIA OPTICA: ESTUDIO DEL
SINDROME DE WOLFRAM EN UN HOSPITAL MEXICANO DE
TERCER NIVEL**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

BERNARDETTE RIVAS GOMEZ

TUTORES DE TESIS

DR. ALFREDO REZA ALBARRAN

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

CIUDAD DE MEXICO, ABRIL 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullías Herrero

Profesor adscrito al Departamento de Medicina Interna del INCMNSZ

Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Alfredo Reza Albarrán

Profesor adscrito al Departamento de Endocrinología del INCMNSZ

Tutor de tesis

Índice

1. Resumen	4
2. Marco teórico	5
3. Justificación y planteamiento del problema.....	29
4. Objetivos	29
5. Material y métodos	30
6. Resultados y discusión	36
7. Conclusiones	42
8. Bibliografía	43

Resumen

Antecedentes: El síndrome de Wolfram, también conocido por el acrónimo DIDMOAD, es una enfermedad hereditaria rara y progresiva, de transmisión autosómica recesiva cuyos criterios diagnósticos mínimos son diabetes mellitus y atrofia óptica antes de los 15 años de edad. **Objetivo:** Describir la presentación clínica, bioquímica y molecular del síndrome de Wolfram en un hospital de tercer nivel en México. **Material y métodos:** Se revisaron los expedientes de pacientes que cumplían con criterios diagnósticos clínicos mínimos de síndrome de Wolfram atendidos entre enero de 1987 y mayo del 2015 en un hospital de tercer nivel en México. **Resultados:** 5 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (3 hombres y 2 mujeres). La diabetes mellitus fue la primera manifestación del síndrome en todos ellos con una media de edad al diagnóstico de 5.8 ± 2.71 años, mientras que el diagnóstico del síndrome de Wolfram se estableció en promedio a los 15.8 ± 8.37 años. Todos los pacientes tenían atrofia óptica y dos presentaron el espectro DIDMOAD completo. Se describen nuevas asociaciones con hepatitis autoinmune y cáncer de testículo. **Conclusiones:** El presente estudio muestra la variabilidad de presentación clínica del síndrome de Wolfram y dos asociaciones no descritas previamente.

Marco teórico

El síndrome de Wolfram (SW) (MIM 222300) es una enfermedad hereditaria rara, progresiva, neurodegenerativa que también afecta al sistema endócrino y que se transmite de forma autosómica recesiva con penetrancia incompleta y expresividad variable⁽¹⁾.

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1938 por Wolfram y Wagener quienes describieron el caso de ocho hermanos entre los 3 y 18 años, cuatro de los cuales presentaban diabetes y atrofia óptica, convirtiéndose en el primer reporte de esta asociación⁽²⁾; desde entonces, existen más de 600 casos publicados en la literatura.

Este síndrome también se conoce como DIDMOAD por sus siglas en inglés (**d**iabetes **i**nsípida, **d**iabetes **m**ellitus, **a**trofia **ó**ptica y sordera [en inglés, **d**eafness]), aunque muchos proponen que debería ser llamado DIDMOADUD, haciendo referencia estas dos últimas siglas a la alta frecuencia con la que se presentan los problemas urológicos (**d**isfunción **u**rinaria)⁽³⁾.

Antes de identificar el gen nuclear responsable del SW, se creía que deleciones o mutaciones en el genoma mitocondrial (mtADN) eran las responsables de este síndrome. Esta hipótesis se fundamentó en la observación de que existen ciertas similitudes entre el fenotipo de pacientes con enfermedades mitocondriales como la neuropatía óptica hereditaria de Leber y el síndrome MELAS con el SW, ya que comparten características como la sordera, atrofia óptica, diabetes mellitus y alteraciones psiquiátricas^(4,5).

El fenotipo clínico del SW sugiere un defecto en el aporte de energía. Si bien existen algunos reportes donde se han encontrado mutaciones y rearrreglos en el genoma mitocondrial⁽⁶⁾, en la mayoría de casos se han descartado alteraciones a este nivel^(7,8,9). Sin embargo, se cree que las funciones mitocondriales pueden verse afectadas como resultado de mutaciones en el genoma nuclear o que estas mutaciones en el genoma nuclear, interactúan de forma deletérea con el genoma mitocondrial⁽⁴⁾.

La presencia de hijos afectados y no afectados de padres sanos, frecuentemente consanguíneos, sugirieron el modo de herencia autosómico recesivo⁽¹⁰⁾.

En 1998 se identificó el gen *WFS1* responsable del SW, en el cromosoma 4p16.1 mediante colaboración Americana y Japonesa⁽¹¹⁾. El gen *WFS1* ocupa aproximadamente 33.4 kb de ADN genómico y está formado por 8 exones; el primero de ellos no codifica, por lo que el punto de inicio de traducción es el segundo exón. El exón 8 es el más grande, con 2.6 Kb de largo. Este gen codifica una proteína tetramérica llamada wolframina que está formada por 890 aminoácidos con una masa molecular aproximada de 100 kDa.

La wolframina es una glucoproteína que se localiza en la membrana del retículo endoplásmico (RE). Está formada por un segmento N- terminal que es hidrofílico y se ubica en el citosol de la célula fuera de la membrana del retículo endoplásmico, nueve dominios transmembrana hidrofóbicos y un segmento C-terminal hidrofílico dentro de la membrana del retículo endoplásmico (topología N_{cyt}/C_{lum}). Esta proteína se expresa en niveles muy altos en el cerebro, páncreas, corazón y músculo esquelético, y a un menor nivel en placenta, pulmón, hígado, riñón y bazo. En condiciones normales, la vida media de la wolframina es de aproximadamente 2 días⁽¹²⁾.

Fisiopatología

Las proteínas son componentes estructurales de todas las células. La producción continua y degradación selectiva de las proteínas defectuosas o sobrantes es un proceso esencial para el mantenimiento de la homeostasis y regulación del funcionamiento celular. Las proteínas recién formadas no son funcionales, si no que estas deben plegarse hasta conformar la estructura tridimensional que las vuelve funcionales. El RE se encarga de la modificación postraduccional de las proteínas, del doblaje y ensamble de las mismas, además de ser el principal sitio de almacenamiento de calcio intracelular, síntesis de esteroides y fosfolípidos, componentes de todas las membranas biológicas, por lo que el RE tiene el papel fundamental de controlar la cantidad de lípidos presentes en las membranas, lo que determina las propiedades biofísicas de las mismas^(13,14).

El RE ha desarrollado un microambiente muy especializado que incluye complejos de chaperonas, otras proteínas auxiliares en el plegamiento proteico y mecanismos de control de calidad para asegurar su homeostasis. La homeostasis del RE es definida como el estado de equilibrio único entre la demanda celular para la síntesis de proteínas y la capacidad de plegamiento del RE para promover el transporte y maduración proteica para satisfacer dicha demanda⁽¹⁵⁾.

La tasa de síntesis proteica, plegamiento y transporte de las mismas, está coordinada por un eficiente sistema de calidad de control, que asegura que solo las proteínas adecuadamente dobladas puedan salir del RE para ejercer su función biológica⁽¹⁴⁾. Las proteínas que no son dobladas adecuadamente, se retienen en el RE o son sometidas a degradación ya sea por autofagia o más comúnmente por la vía de degradación dependiente de proteosomas.

El funcionamiento del RE y el plegamiento proteico pueden fácilmente verse perturbados por varias condiciones tanto fisiológicas, como la biosíntesis postprandial de insulina que incrementa la carga de trabajo del RE, como patológicas, entre las que se encuentran la hipoxia, hipoglucemia, alteraciones en el pH o alteraciones en las concentraciones de ATP o calcio. Las proteínas no plegadas o mal plegadas tienen un efecto deletéreo en la función celular y pueden causar su muerte, proceso al que se le conoce como proteotoxicidad o estrés del RE^(13,14,16,17,18).

Para mantener la homeostasis del RE, las células han desarrollado un mecanismo adaptativo de respuesta al estrés, llamado Respuesta a Proteínas Desplegadas, o UPR por sus siglas en inglés (**U**nfolded **P**rotein **R**esponse), que comprende un conjunto de vías de señalización intracelular para hacer frente al estrés metabólico, oxidativo e inflamatorio^(14,19,20). La UPR tiene la capacidad de actuar como un switch binario entre la vida y la muerte, pues es capaz de regular tanto los efectores de supervivencia como los apoptóticos⁽²¹⁾.

El principal desencadenante de estrés en el RE y por tanto, principal estímulo para activar la UPR es la acumulación de proteínas desplegadas o mal plegadas en el lumen del RE, del tal forma que los distintos componentes de la UPR, como primera respuesta, son capaces de modificar el tamaño, la forma y los componentes del RE para satisfacer las distintas demandas que supone el estrés tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. El estrés en el RE puede ser agudo con duración de unas cuantas horas, o crónico con duración de días. Por ejemplo, en la diabetes de cualquier tipo, donde a glucosa se encuentra crónicamente elevada (glucotoxicidad), se cree que el estrés del RE permanente en el que se encuentran las células, contribuye en gran parte a la fisiopatología de la enfermedad.

Se han descrito tres proteínas clave o iniciadoras de la UPR que se localizan en la membrana del RE y que son las encargadas de detectar o sentir el estrés dentro del RE y activar las distintas vías de señalización para contrarrestarlo:

1. **IRE1** (*inositol-requiring transmembrane kinase/endoribonuclease 1*): es la línea más conservada de la UPR, ya que se encuentra presente desde hongos hasta mamíferos. Es una cinasa con actividad de endoribonucleasa que en respuesta al estrés sufre autofosforilación, lo que activa su función de endoribonucleasa, aumentando la expresión de chaperonas y del complejo de degradación asociado al RE.
2. **PERK** (*double-stranded RNA-activated protein kinase-like eukaryotic initiation factor 2 α kinase*): Al igual que la anterior, también es una cinasa transmembrana que se dimeriza y autofosforila cuando percibe estrés en el RE y su principal función es regular la síntesis de proteínas mediante la fosforilación de la subunidad α del factor de iniciación eucarionte (eIF2 α) que inhibe la síntesis de nuevas proteínas mientras incrementa la traducción de mRNA de componentes de la UPR como el factor activador de la transcripción 4 (ATF4), involucrado en la homeostasis del RE. La mutación en esta proteína, codificada por el gen *EIF2AK3*, dio lugar al primer modelo de diabetes asociado al estrés del RE, el síndrome de Wolcott-Rallison, que es una forma autosómica recesiva de diabetes juvenil⁽¹⁶⁾.
3. **ATF6** (*activating transcription factor-6*): Cuando esta proteína percibe estrés en su porción luminal C-terminal, es enviado al aparato de Golgi donde se une a él por medio de dos proteasas, generando un factor de transcripción activado y, en esta forma activada, viaja al núcleo para aumentar la síntesis de componentes del complejo de degradación del RE y

otras chaperonas, desencadenando una cascada que resulta en la regulación a la alza de efectores homeostáticos de la UPR involucrados en el plegamiento proteico, procesamiento y degradación. Como se explicará mas adelante, es en esta vía donde la wolframina, proteína mutada responsable del SW, tiene su principal acción biológica.

Como ya se mencionó, estos transductores se localizan en la membrana del RE y cuando se encuentran en condiciones normales, libres de estrés, se unen a la chaperona BiP (immunoglobuline heavy chain binding protein), que es el principal regulador de la UPR. El estrés del RE incrementa la unión de BiP con proteínas mal plegadas en la luz del RE, lo que la separa de IRE1, PERK y ATF6, causando la activación de las mismas. La porción luminal de estas tres proteínas transductoras también pueden sentir por si mismas las proteínas mal plegadas⁽²²⁾.

Una vez que se activan estos sensores de estrés, se encargan de traducir una cascadas de señales hasta el núcleo celular con la intención de regular la adaptación al estrés⁽¹⁵⁾. Los tres sensores son cruciales para restaurar la homeostasis del RE.

De forma inicial, la UPR inicia una respuesta adaptativa para intentar superar el estrés y que la célula sobreviva. Esta respuesta consiste en la regulación a la alza de las chaperonas y enzimas procesadoras de proteínas incluyendo Bip/GRP78 y GRP94 que se encargan de aumentar el plegamiento de las proteínas y disminuir su agregación. Esto es seguido por la disminución de la sobrecarga de trabajo del RE mediante la disminución o atenuación de la traducción y la degradación de RNA mensajero (mRNA) para prevenir mayor acumulación de proteínas. Por último, la tercera respuesta adaptativa de al UPR consiste en favorecer un aumento en la expresión de las proteínas de degradación asociadas al RE (ERAD) y componentes de autofagocitosis para eliminar las proteínas no deseadas. Estas proteínas no deseadas o mal plegadas, son retrotransportadas del RE al citosol y degradadas por los proteosomas^(15, 16,18).

El destino final entre la vida y la muerte de la célula, dependerá de la naturaleza y severidad del estrés al que la célula es expuesta. Los estresores del RE activan al mismo tiempo tanto la vías protectoras como las proapoptóticas de forma simultánea. En forma sencilla, se puede explicar como que existen dos tipos de estrés sobre la célula: el tolerable o que es capaz de solucionar, y el que no. Cuando el estrés es solucionable, se ponen en marcha todas las cascadas y mecanismos para promover la supervivencia, mientras que cuando la UPR sensa un estrés que no es capaz de resolver o cuando sus mecanismos son incapaces de restaurar la homeostasis del RE ante estresores crónicos, hay una hiperactivación de la UPR que desencadena la acción de efectores de muerte celular que llevan a la apoptosis⁽¹⁵⁾. Por lo tanto, la UPR actúa como un switch binario capaz de desencadenar la supervivencia o muerte celular. En caso de que se reestablezca la homeostasis del RE, es esencial para la supervivencia celular que estos tres sensores de estrés sean apagados⁽²¹⁾.

La apoptosis es necesaria para remover las células que amenazan la integridad del organismo, así como para el adecuado desarrollo celular y la diferenciación⁽¹⁷⁾.

Se han encontrado al menos tres vías proapoptóticas que se desencadenan como respuesta al estrés del RE: la primera es la inducción transcripcional del gen que codifica para la proteína CHOP. Esta proteína se encuentra en concentraciones prácticamente indetectables en estados fisiológicos pero su aumento y activación pueden ser inducidas por cualquiera de los tres sensores de estrés del RE (IRE1, PERK y ATF6) y su sobreexpresión conlleva a apoptosis celular.

La segunda vía apoptótica es la activación de la vía JNK que forma parte de una familia de proteínas de transducción que regulan la expresión de distintos genes que participan en la determinación hacia la apoptosis como respuesta al estrés del RE. Esta también puede ser desencadenada por cualquiera de los tres iniciadores de la UPR

La tercera vía es la activación de la caspasa 12 que se localiza en la membrana del RE. Esta se activa por el estrés del RE pero aparentemente en su activación no intervienen otros receptores ni señales apoptóticas, por lo que se considera una vía de activación independiente, sin embargo aún no se conoce bien el mecanismo por el que se activa ni mediante el cual desencadena apoptosis^(17,18).

El producto génico de *WFS1*, la wolframina, tiene un papel fundamental en la regulación negativa en un asa de retroalimentación de la UPR, previniendo que las células donde se expresa, mueran por alteraciones en esta vía de señalización. La wolframina es un regulador muy importante de la UPR, ya que se encarga de disminuir la cantidad y activación de ATF6 α , reclutándola en los proteosomas para ser degradada por la vía de la ubiquitina, por lo que en el síndrome de Wolfram, la deficiencia de wolframina causa hiperactivación y alza no controlada de ATF6, induciendo la muerte celular por apoptosis en las células sensibles^(15,23).

Esto es más apreciable en las células cuya función es la de secretar grandes cantidades de proteínas en cortos periodos de tiempo, como las células β pancreáticas en las que la wolframina se expresa ampliamente, por lo que *WFS1* parece ser un componente específico de estas células que favorece la vía de supervivencia de la UPR. En las células de los pacientes con SW se observa una importante hiperactivación de ATF6 y todos los factores de muerte regulados por este factor de transcripción^(14,21).

Existen muchos otros estudios que sugieren un rol de la wolframina en la homeostasis del calcio dentro del RE debido a la expresión de al menos tres tipos distintos de proteínas: la primera es la familia de proteínas del retículo sarco-endoplásmico calcio ATPasa (SERCA), que son una serie de proteínas que bombean de forma activa Ca^{2+} dentro del RE; el segundo grupo de proteínas son las proteínas lumenales de unión a Ca^{2+} que favorecen su almacenamiento, y un tercer grupo de

proteínas que son los canales de calcio receptores de inositol trifosfato (IP3R) y receptores rianodines (RyR) que causan liberación de Ca^{2+} desde el RE en contra del gradiente electroquímico⁽¹³⁾.

El plegado de las proteínas es dependiente de Ca^{2+} , por lo que la concentración de Ca^{2+} en el RE es muchas veces mayor que en el citosol. Este gradiente es generado por la bomba del retículo sarcoendoplásmico calcio ATPasa (SERCA, sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} ATPasa) mencionada previamente⁽²²⁾. La mayoría del Ca^{2+} intraluminal en el RE se encuentra unido a proteínas chaperonas y este es requerido para que puedan realizar adecuadamente su función de plegado y ensamblaje de proteínas. Adicionalmente, la ausencia de wolframina causa depleción de Ca^{2+} en el RE con incremento del Ca^{2+} citosólico, lo que puede determinar en la mitocondria el inicio de vías de señalización distintas, ya sea de supervivencia o proapoptóticas⁽¹⁴⁾.

La deficiencia de wolframina podría alterar también la función mitocondrial, sobre todo en los sitios de interacción RE-mitocondria llamados membranas asociadas a la mitocondria (MAM), por lo que se cree que además del estrés del RE, las alteraciones en la interacción RE-mitocondria son pieza clave en la fisiopatología del SW⁽²⁴⁾.

Estudios clínicos y genéticos han demostrado que la disfunción heredada o adquirida del RE es causante o contribuyente para la aparición de enfermedades mucho más comunes que el SW, como la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, obesidad, aterosclerosis, dislipidemia, esteatosis hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, muchos tipos distintos de cáncer y enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington y enfermedades por priones, por lo que el RE se convierte en un blanco terapéutico atractivo para estas enfermedades^(14,22,25,26,27), sin embargo, el síndrome de Wolfram es considerado como el prototipo de enfermedades del RE.

Epidemiología y diagnóstico

A pesar de los pocos estudios epidemiológicos disponibles hasta la fecha, la prevalencia del SW se estima en 1 en 770,000 personas en el Reino Unido, con una prevalencia de portador de 1 en 354⁽²⁸⁾, 1 en 710,000 en la población japonesa⁽²⁹⁾ y de 1 en 805,000 en India⁽³⁰⁾. Se han descrito prevalencias más altas como la de 1 en 68,000 personas en Líbano⁽³¹⁾ y la más alta reportada hasta el momento en Mesina, Sicilia, donde se reportó una prevalencia de 1 en 54,478 personas⁽³²⁾. Estas prevalencias más altas, son parcialmente atribuibles a las altas tasas de consanguinidad en estas regiones.

Dentro de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, se ha reportado una prevalencia de SW muy variable, desde el 0.12% hasta el 5.5%, lo que podría corresponder a claras diferencias entre etnias o a diferencias entre la metodología de los estudios⁽³²⁾.

En un estudio realizado en México, en el que participó este Instituto, Blanco-Aguirre *et al*⁽³³⁾ estudiaron una cohorte de 131 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1, de los cuales 77 eran mujeres y 54 hombres. Ellos encontraron dentro de esta cohorte 6 pacientes que cumplían con los criterios clínicos mínimos de diagnóstico de SW, correspondiendo al 4.58% de su población. De estos 6 pacientes, realizaron la búsqueda de mutación en *WFS1* en 5 de ellos, encontrando mutación en los dos alelos de 4 de estos pacientes. Ninguna mutación fue encontrada en el quinto sujeto. Ellos concluyen que aproximadamente el 6% de los pacientes con diabetes tipo 1, en realidad tienen síndrome de Wolfram que ha pasado sin ser diagnosticado hasta la edad adulta, reportando la prevalencia más alta hasta el momento.

El diagnóstico del síndrome de Wolfram continúa siendo clínico, con el análisis mutacional usado únicamente para confirmar el diagnóstico⁽⁴⁾. Los criterios mínimos para el diagnóstico de SW son diabetes mellitus de inicio en la infancia y atrofia óptica, ambos con inicio antes de los 15 años. Estos criterios de diagnóstico tienen un valor predictivo positivo del 83% y un valor predictivo negativo del 1%, basado en un estudio publicado por Barret en 1995 en el que describió 45 pacientes con SW. El aumentar alguna otra característica clínica para el diagnóstico, ya sea diabetes insípida o sordera, no aumenta el valor predictivo para el diagnóstico de SW⁽²⁸⁾.

La proporción de pacientes que presentan el espectro completo del acrónimo DIDMOAD oscila entre el 14 y 58%^(3,34).

En una revisión de 96 pacientes de 75 familias con síndrome de Wolfram publicada en el 2015 por Chaussonot y colaboradores⁽³⁵⁾, encontraron que el 13.8% de sus pacientes con mutación confirmada en *WFS1* comenzaron a presentar síntomas de la enfermedad (sobre todo diabetes y atrofia óptica) de forma tardía, es decir después de los 15 años de edad, por lo que proponen la clasificación de los pacientes como síndrome de Wolfram de inicio temprano en aquellos con inicio antes de los 15 años, y de inicio tardío después de esta edad.

La presentación tardía, con inicio de diabetes y atrofia óptica después de los 15 años de edad, es una variante rara y con mucha variabilidad en su frecuencia en las distintas cohortes, encontrándola en el 2.2% de los pacientes de las series británicas, 3.7% en la serie brasileña y 10% en la serie española, sin embargo estas diferencias pueden deberse a un infradiagnóstico de pacientes con SW mayores de 15 años y a una diferencia en las distintas series para estudiar fenotipos atípicos^(6,8,35,36).

Actualmente, se encuentra disponible el diagnóstico prenatal del SW. Este se realizó por primera vez en España en el 2004 en el feto de una pareja con un hijo afectado. Este grupo realizó el análisis

molecular del gen *WFS1* en búsqueda de la mutación previamente descrita en esta pareja al realizar una biopsia transabdominal de vellosidades coriónicas a las 14 semanas de gestación. Encontraron la mutación en uno solo de los alelos, confiriéndole al feto el estatus de portador. Una vez que la mutación en la familia ha sido identificada, es posible ofrecer diagnóstico prenatal y asesoramiento genético sobre el SW mediante el análisis del ADN fetal obtenido por amniocentesis entre las 15 y 18 semanas de gestación o con una muestra de vellosidades coriónicas entre las 10 y 12 semanas de gestación⁽³⁷⁾.

La edad promedio de muerte de los pacientes con SW es a los 30 años de edad, y se calcula que hasta el 65% mueren antes de los 35 años⁽³⁸⁾. La principal causa de muerte es la falla respiratoria a causa de la atrofia del tallo cerebral. Otras causas importantes de morbi mortalidad son las infecciones del tracto urinario y la insuficiencia renal crónica.

Hasta la fecha, no existen herramientas validadas para determinar la severidad y progresión del síndrome de Wolfram y sus distintos componentes. Su existencia, facilitaría la elaboración de estudios clínicos y es un pre requisito para valorar las intervenciones terapéuticas en las enfermedades neurodegenerativas. A este respecto, el grupo de estudio del Síndrome de Wolfram de la Universidad de Washington⁽³⁹⁾, desarrolló la Escala Unificada de Clasificación del síndrome de Wolfram (WURS, Wolfram Unified Rating Scale) para valorar la severidad y variabilidad individual de los síntomas del síndrome de Wolfram.

Esta escala de clasificación fue realizada tomando como base una escala previamente diseñada y validada para la enfermedad de Batten. Esta fue modificada y adaptada para el SW, incluyendo todos los síntomas de la enfermedad con especial énfasis en los aspectos neurodegenerativos de la misma.

Después de diseñar la escala con un total de 43 items, ellos aplicaron la WURS a un total de 13 pacientes con diagnóstico de SW entre 6 y 25 años de edad, determinando que toma un tiempo aproximado de 20 minutos para aplicar la escala en su totalidad y confirmando que esta es una herramienta útil para valorar la severidad de la enfermedad, comparar resultados entre distintos estudios y centros y para entender los factores que influyen la severidad de la enfermedad y sus características para evaluación e intervención.

Debido a la baja prevalencia del síndrome de Wolfram, y con la intención de aumentar el conocimiento de esta y otras enfermedades raras, en 2013 comenzó a correr el proyecto EURO WABB, que es un registro de enfermedades raras en el que se incluyen síndrome de **Wolfram**, síndrome de **Alström** y síndrome de **Bardet-Biedl** (WABB), que son entidades clínicas raras, monogénicas, autosómicas recesivas y que muestran sobreposición clínica ya que los tres pueden causar ceguera, sordera y diabetes. Este estudio es internacional, multicéntrico y observacional y se

pretenden reclutar 300 pacientes con estos diagnósticos en 3 años a lo largo de toda Europa para su estudio clínico, genético y molecular⁽⁴⁰⁾.

Los posibles diagnósticos diferenciales del SW incluyen rubéola congénita, atrofia óptica hereditaria de Leber, síndrome MELAS, anemia con respuesta a tiamina y diabetes, ataxia de Friedreich, enfermedad de Refsum, síndrome de Alström, síndrome de Lawrence – Moon – Biedl y Síndrome de Kearn Sayre.

Síndrome de Wolfram tipo 2

En el año 2000, El-Shanti *et al.*⁽⁴¹⁾ describieron 4 familias Jordanas consanguíneas con 16 pacientes afectados por SW. El fenotipo de estos pacientes difiere un poco del fenotipo clásicamente descrito, ya que ninguno de los pacientes de estas familias Jordanas presentó diabetes insípida ni alteraciones psiquiátricas, además de que varios de estos pacientes presentaban úlceras gastrointestinales y problemas de coagulación por un defecto de la agregación plaquetaria al colágeno, por lo que lo describieron como una variante del síndrome de Wolfram, llamándolo síndrome de Wolfram tipo 2 (MIM 604928).

Fue en el 2007 cuando Amr *et al.*⁽⁴²⁾ identificaron el locus causante de esta variante del síndrome de Wolfram en tres de esas familias Jordanas. Este gen está mapeado en el cromosoma 4q22-24 y es el llamado gen *CISD2* o *ZCD2* que codifica una proteína llamada ERIS por sus siglas en inglés (**E**ndoplasmic **R**eticulum **I**ntermembrane **S**mall **P**rotein) que es una proteína pequeña de 135 aminoácidos con un peso molecular estimado de 15,278 Da. Como la wolframina, ERIS también se localiza en el retículo endoplásmico, se encuentra expresada en páncreas, cerebro y plaquetas y es fundamental para el control de la homeostasis del calcio intracelular. No se ha demostrado que esta proteína interactúe con la wolframina.

Después del reporte de estas tres familias, no se había descrito ningún otro caso de SW tipo 2 hasta 2014, cuando Mozzillo *et al.*⁽⁴³⁾ describieron el caso de la primera paciente caucásica afectada por SW tipo 2. Se trata de una mujer de 22 años al momento del reporte, hija de padres no consanguíneos, con diagnósticos en la infancia de diabetes mellitus, neuropatía óptica, tinnitus, disminución de la agudeza auditiva sensorineural bilateral, reflujo biliar enterogástrico, tránsito intestinal lento, disminución de la agregación plaquetaria reversible con desmopresina y úlceras gastrointestinales en quien se identificó una deleción intragénica homocigota que afectaba todo el exón 2 de *CISD2*, encontrando esta misma deleción pero heterocigota en su madre, su padre y un hermano.

El hecho de haber encontrado en la paciente neuropatía óptica en lugar de atrofia óptica, como lo es el criterio diagnóstico del síndrome de Wolfram, además del distinto espectro fenotípico, llevó a lugar a la hipótesis de estos autores, en la que proponen que el llamado síndrome de Wolfram tipo 2, en realidad no es un espectro del síndrome de Wolfram, si no una entidad distinta. Debido a que esta hipótesis se basó en un único caso clínico, los datos deben tomarse con precaución y se deben tener más datos para confirmar o descartar esta hipótesis⁽¹⁹⁾.

Espectro mutacional del síndrome de Wolfram

El espectro mutacional del síndrome de Wolfram es muy amplio y se ha descrito que hasta el 90% de pacientes con SW presentan alguna mutación en uno o en los dos alelos del gen *WFS1*. En aquellos pacientes en los que no se ha identificado ninguna mutación, existe la posibilidad que esta se encuentre en el promotor (que aún no ha sido codificado), en las secuencias intrónicas o el exón 1 no codificante, ya que estas no fueron buscadas en la mayoría de los estudios^(4,7,43).

Hasta el momento, se han descrito más de 200 mutaciones distintas del gen *WFS1*. Esta gran variabilidad genotípica complica el poder establecer una correlación entre genotipo y fenotipo^(34,44). Los datos son generalmente consistentes respecto a cohortes únicas, sin embargo existen contradicciones cuando se comparan los resultados entre distintas cohortes.

Las mutaciones se distribuyen aleatoriamente en toda la secuencia codificante del gen, sin embargo, hasta el 80% de las mutaciones reportadas a la fecha se encuentran en el exón 8 que codifica la porción C-terminal de la proteína^(29,30,36,38,44,46,47,55). Inclusive la mutación de los últimos 7 aminoácidos de la wolframina es capaz de producir el espectro completo del síndrome, lo que destaca la importancia funcional del extremo C-terminal⁽¹²⁾.

De acuerdo al análisis de todas las mutaciones publicadas a nivel mundial, el 25% de las mutaciones son mutaciones sin sentido, el 21% de desplazamiento del marco de lectura, 2% son mutaciones del sitio de corte, 13% deleciones o inserciones y el 35% son mutaciones con cambio de sentido, lo que explica que hasta el 55% de las mutaciones son inactivantes⁽¹²⁾. Hasta el momento no se han encontrado hotspots y se ha observado que una misma mutación puede dar fenotipos muy diferentes⁽⁷⁾.

La mayoría de los pacientes tienen mutaciones que causan pérdida de la función, lo que sugiere que la pérdida de la proteína es la causante de la enfermedad⁽⁴⁶⁾. En general, los pacientes con una o dos mutaciones inactivantes tendrán un fenotipo más severo, mientras que los homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones con cambio de sentido tendrán un fenotipo más leve.

Las mutaciones severamente inactivantes dan lugar a un fenotipo más severo definido como edad más temprana de inicio tanto de la diabetes mellitus como de la atrofia óptica ^(29,34,44,48).

Hoffman *et al.*⁽¹²⁾ investigaron por primera vez los mecanismos moleculares que causan pérdida de la función de la wolframina en individuos afectados. Mediante el análisis de líneas celulares de fibroblastos de pacientes con SW, encontraron que las mutaciones de parada y de cambio de marco de *WFS1* causan ausencia total de wolframina en lugar de una proteína truncada o disfuncional. También demostraron que los transcritos sin sentido de *WFS1* son inestables, reconocidos y degradados por las células, lo que previene la formación de una proteína truncada y explica el mecanismo molecular por el cual los pacientes con mutaciones sin sentido tienen pérdida de función de la wolframina. En conclusión, ellos explican que el síndrome de Wolfram ocurre por la reducción en la dosis de la proteína y no por disfunción de una wolframina mutante.

La mayoría de las mutaciones son únicas para un individuo o una familia, por lo que la naturaleza privada de estas mutaciones hace muy difícil el delinear una clara relación genotipo-fenotipo⁽⁴⁶⁾. Sin embargo, si se han descrito algunas mutaciones más frecuentes en ciertos grupos étnicos o poblaciones, como en una cohorte española donde encontraron que la inserción de 16 pares de bases en el exón 4 fue una mutación encontrada en el 50% de su población (9 pacientes de 6 familias), ya sea en uno (33%) o en los dos cromosomas (67%)⁽⁶⁾.

Es posible que las mutaciones en *WFS1* inicien la enfermedad, y que sean los factores ambientales y la interacción con otros loci los que determinen la severidad y evolución de la misma.

A continuación, se describen uno a uno los componentes de este síndrome y los mecanismos fisiopatológicos por los que ocurren.

Diabetes mellitus

La diabetes en el SW es insulino-deficiente, similar a la diabetes tipo 1 pero no autoinmune y no ligada a HLA. La causa de la misma es insulinopenia secundaria a degeneración selectiva de las células β . Su inicio es en edades más tempranas en comparación con la diabetes tipo 1 (5.4 ± 3.8 contra 7.9 ± 4.2 años), con una media de inicio a los 6 años^(34,49). Suele ser la primera manifestación del síndrome, aunque hasta en el 20% puede existir alguna otra manifestación previa y la mayoría de pacientes requieren tratamiento con insulina desde el diagnóstico⁽³⁴⁾.

La diferencia en la edad del diagnóstico de la diabetes puede ser atribuida a que el proceso de degeneración de las células β secundario al estrés del RE es un proceso que inicia probablemente desde el nacimiento, mientras que la destrucción autoinmune de las células β en la diabetes tipo 1 es disparada más tarde en la vida ⁽²⁰⁾.

La expresión de *WSF1* en el páncreas ocurre principalmente en las células endócrinas y no en las exócrinas, siendo las células β su principal sitio de expresión, con menor intensidad en las células δ y sin expresión en las células α . Esto se ha corroborado con estudios postmortem de páncreas de pacientes con SW en quienes se observa pérdida selectiva de células β .

En respuesta al incremento de los niveles circulantes de glucosa, las células β liberan al torrente sanguíneo insulina preformada que se encuentra almacenada en gránulos de liberación inmediata, y, al mismo tiempo, el aumento en la secreción de insulina activa los mecanismos que inician la biosíntesis de sus precursores al incrementar la transcripción y la traducción de estos. Se estima que cada célula β produce aproximadamente un millón de moléculas de insulina por minuto, lo que ha hecho que las células β tengan un retículo endoplásmico muy especializado para suplir estas demandas⁽²¹⁾. La glucosa estimula rápidamente hasta 20 veces más la síntesis de insulina y este incremento en la biosíntesis de proinsulina genera una gran carga de proteínas desplegadas y mal plegadas en el lumen del RE, generando estrés.

Una vez que se sintetiza proinsulina, esta se somete al proceso de plegamiento en el RE mediante la formación de tres puentes disulfuro, asistido por las oxidoreductasas del RE. Este procedimiento es esencial para la maduración de la proinsulina y una vez que ha sido adecuadamente plegada, la proinsulina es enviada al aparato de Golgi donde se almacena en gránulos secretores. Es en estos gránulos donde ocurre la conversión de proinsulina a insulina y después esta es liberada mediante exocitosis⁽²¹⁾.

En estudios recientes, se ha demostrado mediante inmunofluorescencia y microscopía electrónica que la wolframina también se localiza en los gránulos secretores de las células β . Estos gránulos son acidificados gracias a bombas de protones que disminuyen el pH del microambiente en contra de un gradiente, situación que es estrictamente necesaria para la conversión de proinsulina en insulina madura. El hecho de que la wolframina se localice también en estos gránulos secretores, hace suponer que la conversión de proinsulina a insulina también se ve afectada por alteración del ambiente ácido necesario en estos gránulos. Esto fue demostrado en modelos murinos quienes además mostraban una mayor cantidad de proinsulina circulando en sangre en comparación con los ratones con adecuada función de *wfs1*^(50,51).

Para estudiar más a fondo la causa de las alteraciones y disfunción de la célula β pancreática, Shang *et al.*⁽⁵²⁾ crearon el primer modelo humano de un trastorno relacionado al RE al generar células productoras de insulina a partir de fibroblastos de pacientes con síndrome de Wolfram. Ellos encontraron que estas células deficientes de *WFS1* presentaban niveles incrementados de moléculas relacionadas al estrés del RE además de alteración en el procesamiento de la insulina y disminución de hasta un 30 a 40% en la cantidad de la misma y de los gránulos secretores. Posteriormente sometieron a estas células ante un estrés experimental del RE, demostrando que las

células no fueron capaces de incrementar la secreción de insulina frente a estímulos como el incremento de glucosa y otros secretagogos, además de que este estrés también alteró la morfología del RE al observarse muy dilatado.

Cada línea celular tiene una capacidad distinta de responder al estrés del RE y una tolerancia distinta a este. Se han creado modelos murinos knockout para *wfs1* y se ha observado que las células β pancreáticas son excepcionalmente susceptibles a sufrir por el estrés del RE, llevando a la muerte celular por apoptosis, situación que no se observa en el corazón, músculo esquelético o tejido adiposo que también expresan una gran cantidad de wolframina⁽⁵³⁾.

Adicionalmente a la apoptosis, la disminución en la proliferación de células β también parece contribuir a la pérdida de tejido pancreático, ya que la activación de la UPR también causa detención del ciclo celular y evita la proliferación y diferenciación celular.

En resumen, la ausencia de la proteína producto de *WFS1*, altera la acidificación de los gránulos secretores lo que impide la adecuada conversión de proinsulina a insulina, además de activar las vías proapoptóticas en la célula β y de causar detención del ciclo celular, impidiendo la proliferación y diferenciación de estas células, por lo que la fisiopatología de la diabetes en el SW se debe tanto a la pérdida selectiva de células β por apoptosis resultado del estrés en el RE, como a trastornos en el procesamiento de la proinsulina a insulina y alteración en la secreción de esta última^(50,51).

Al no ser de etiología autoinmune, los anticuerpos son negativos en casi todos los pacientes con SW⁽⁵⁴⁾, sin embargo, se han descrito casos en los que además de la mutación en *WFS1*, los pacientes tienen anticuerpos relacionados a diabetes; se cree que en estos individuos, participan dos mecanismos fisiopatológicos distintos que conllevan a la destrucción de la célula β ⁽⁵⁵⁾.

Su evolución es más lenta que la diabetes tipo 1 y múltiples estudios han demostrado una menor incidencia de complicaciones microvasculares en comparación con pacientes con diabetes tipo 1. En uno de estos estudios, se analizó un grupo de 26 pacientes con SW y se comparó con 52 controles con diabetes mellitus tipo 1, pareados por edad al diagnóstico de la diabetes y duración de la enfermedad. En este estudio, describieron que la prevalencia de complicaciones microvasculares es la mitad en comparación con los pacientes con DM1, encontrando retinopatía en solo 2 de los 26 pacientes con SW y esta fue no proliferativa, mientras que en el grupo de DM1, 17% tuvieron retinopatía no proliferativa y 9% retinopatía proliferativa. En total, el 16% de pacientes con SW presentaron al menos una complicación microangiopática mientras que el 36% de pacientes con DM1 las presentaron⁽⁵⁶⁾.

Se ha descrito también la baja incidencia de cetoacidosis diabética (CAD) que tienen estos pacientes en comparación con las personas con DM1, ya que únicamente del 3 al 7% de pacientes con SW presentan esta complicación aguda⁽²⁰⁾. Así mismo, estos pacientes tienen menores requerimientos

diarios de insulina (<0.5 U/Kg/día) y tienen menores niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) que los pacientes con diabetes tipo 1 a pesar de estar sometidos a un régimen de insulina menos estricto. Esto es atribuido a la presencia de células β residuales, a pesar de que los estudios en los que se determina péptido C han sido contradictorios^(20,56).

Así mismo, en un estudio de variabilidad glucémica en pacientes con SW, se utilizó monitorización continua de la glucosa en 7 pacientes con síndrome de Wolfram y 21 pacientes con diabetes tipo 1, encontrando un coeficiente de variación significativamente menor en los pacientes con SW, posiblemente asociado a secreción residual de insulina⁽⁵⁷⁾.

Se ha demostrado que los pacientes con mal control glucémico son más susceptibles a presentar un mayor número de complicaciones relacionadas al SW. Esto podría ser por que la hiperglucemia también tiene efectos deletéreos sobre los tejidos y la función celular, provocando estrés oxidativo y especies reactivas de oxígeno, lo que podría favorecer y aumentar la apoptosis de ciertas líneas celulares y acelerar los procesos degenerativos a nivel neurológico y endócrino⁽²⁰⁾.

Muchos pacientes con síndrome de Wolfram pueden permanecer sin diagnóstico hasta la adultez debido al mal diagnóstico de diabetes tipo 1 y a la interpretación errónea de los síntomas clínicos de las alteraciones neurodegenerativas, sobre todo en etapas tempranas, al atribuirlos a complicaciones de la diabetes⁽⁵⁸⁾.

Atrofia óptica

Se presenta en promedio a los 11 años de edad con un rango que va de las 6 semanas a los 30 años. Se manifiesta de forma inicial como disminución de la visión a color (los pacientes refieren que todo se vuelve gris) y de la vista periférica y después como disminución de la agudeza visual, llevando a la ceguera en promedio 8 años después del diagnóstico de la misma^(3,59). Suele ser la segunda manifestación clínica en aparecer, después de la diabetes.

A la exploración fundoscópica, la papila se observa blanca con bordes regulares y bien demarcados. Antes de que exista pérdida visual, la campimetría suele mostrar escotomas centrales con constricción periférica y los potenciales evocados visuales son anormales en el 100% de los pacientes, con una reducción de la amplitud tanto al estímulo de flash como de patrones⁽⁵⁹⁾.

La wolframina se localiza principalmente en las células ganglionares de la retina, células de la capa nuclear interna, fotorreceptores, astrocitos del nervio óptico y células gliales en la porción proximal del nervio óptico. Los estudios neurofisiológicos indican que las células ganglionares de la retina son las más afectadas⁽²⁴⁾.

Se han demostrado otras alteraciones oculares en el SW, entre las que destacan catarata, retinopatía pigmentaria, retinopatía diabética, maculopatía pigmentaria, glaucoma, reflejos pupilares anormales y nistagmus.

En México, se publicó el caso de dos hermanas afectadas con SW en quienes se describió microesferofaquia bilateral, que es la presencia de un cristalino pequeño y esférico con aumento del diámetro AP, hallazgo no documentado previamente. Además de la microesferofaquia, las dos hermanas presentaron catarata congénita bilateral y glaucoma juvenil de ángulo abierto, que también es un hallazgo muy poco frecuente en el SW. Las dos hermanas eran portadoras de una deleción homocigota en *WFS1*⁽⁶⁰⁾.

En el 2013, Ross-Cisneros *et al.*⁽²⁴⁾, describieron los hallazgos histopatológicos postmortem de la retina y nervio óptico de un paciente con SW y lo compararon los mismos tejidos de un paciente con neuropatía óptica hereditaria de Leber y con un control sano. Ellos describieron una importante pérdida de células ganglionares en la retina y región macular en el paciente con SW, bastante similar a lo observado en los tejidos del paciente con neuropatía óptica de Leber pero no en el control. La retina del paciente con SW mostró también adelgazamiento interno de la retina sobre todo en la región parafoveal, hallazgo no encontrado en el paciente con neuropatía de Leber ni en el control. También se ha observado en este y otros estudios atrofia del nervio óptico con desmielinización y gliosis del nervio óptico, quiasma y tractos. El diámetro de los nervios ópticos del paciente con SW fue entre 43 y 45% más pequeño que el del paciente control. Debido a los hallazgos histopatológicos, bastante similares a los observados en los tejidos del paciente con Leber, este grupo sugiere que la disfunción mitocondrial tiene un papel fisiopatogénico que lleva a la atrofia óptica en los pacientes con SW.

Debido a los hallazgos de adelgazamiento de la retina, estudios recientes valoraron mediante tomografía de coherencia óptica el grosor promedio y grosor central de la retina para valorar esta medición como un marcador de progresión de la enfermedad. Ellos encontraron un importante y significativo adelgazamiento de la retina en los pacientes con SW en comparación con pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 y controles, todos pareados por edad, por lo que se descartó que estos hallazgos fueran atribuibles a la edad. Ellos concluyen que es necesario realizar más estudios pero proponen el uso de la medición del adelgazamiento de la retina como marcador de progresión de la enfermedad⁽⁶¹⁾.

Debido a su inicio insidioso, se sugiere valoración oftalmológica a todos los pacientes pediátricos diagnosticados con diabetes tipo 1 para la búsqueda activa de atrofia óptica y el diagnóstico temprano del síndrome de Wolfram⁽³⁾.

Diabetes insípida

La diabetes insípida (DI) es generalmente de origen central, con una frecuencia de presentación que varía del 51 al 87% de pacientes con SW⁽⁵⁵⁾. En promedio esta se diagnostica a los 14 años, aunque existen casos reportados con diabetes insípida neonatal y algunos que se diagnostican después de los 40 años.

La poliuria, muchas veces confundida como secundaria al mal control glucémico, así como la enuresis, son generalmente las primeras manifestaciones de la diabetes insípida⁽⁴⁵⁾.

Estudios neuroradiológicos y postmortem han demostrado la ausencia de la hiperintensidad normal en T1 que se observa en la hipófisis posterior, además de gliosis y atrofia de los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo en los pacientes con SW⁽⁶²⁾.

Gabreëls *et al.*⁽⁶²⁾, al estudiar postmortem 3 hipotálamos y 1 hipófisis de pacientes con SW y DI y compararlos con 10 hipotálamos y 1 hipófisis control, demostraron que en los pacientes con SW y DI, existe una alteración en el procesamiento del precursor de la vasopresina en los núcleos supraóptico y paraventricular. Así mismo, demostraron ausencia en estos núcleos (pero no en otros) de la convertasa PC2 y la chaperona 7B2, moléculas indispensables para la síntesis de vasopresina. Estos hallazgos indican que los pacientes con SW y DI tienen tanto pérdida neuronal como un defecto en el procesamiento de la preprovasopresina, por lo que tanto la disfunción neuronal de estos núcleos como los defectos en el procesamiento de la vasopresina, resultado de mutaciones en *WFS1*, son causa de la DI de origen central en estos pacientes.

De los tres casos que estudiaron con SW y DI, dos de ellos tenían historia de DI de larga duración; en ellos, la inmunohistoquímica no demostró presencia de vasopresina en los núcleos supraóptico y paraventricular, sin embargo, mostraron inmunorreactividad cuando buscaron el precursor, sobre todo en el núcleo paraventricular. En ambos, la parte lateral del núcleo supraóptico mostró gliosis extensa que puede ser consecuencia de la muerte celular de las células productoras de vasopresina por el proceso neurodegenerativo. El tercer paciente con SW y DI, fue diagnosticado con DI únicamente un año previo a su muerte y en este hipotálamo se encontró un patrón distinto de expresión, ya que en estos núcleos si se observó la presencia de vasopresina aunque en menor cantidad que en los controles.

Este estudio permite suponer que el desarrollo de la diabetes insípida en el SW tiene tres etapas: Primero, existe una disminución en el procesamiento del precursor de vasopresina hacia vasopresina, lo que puede causar DI parcial; después, deja de procesarse por completo el precursor, causando ausencia completa de vasopresina y DI total aunque todavía existan células que contienen precursor de vasopresina, y por último, las células de los núcleos supraópticos y paraventriculares van muriendo, producto del proceso neurodegenerativo característico de este síndrome. El hallazgo

de que inicialmente la DI central es parcial, es sustentado por estudios realizados en la década de los 80's, donde los pacientes con esta alteración recibían tratamiento con clorpropamida, presentando una buena respuesta, aunque en la gran mayoría de ellos dejaba de ser efectiva después de cierto tiempo de uso ⁽⁵⁴⁾.

También se ha descrito la diabetes insípida nefrogénica secundaria a patología urológica sin tratamiento y de larga evolución en estos pacientes ^(9,30).

Se debe realizar un prueba de privación de agua en todos aquellos pacientes con diabetes que tienen poliuria y polidipsia a pesar de un adecuado control glucémico.

Sordera

Esta manifestación se encuentra en promedio entre el 62 y 100% de pacientes con SW, dependiendo del estudio. Raramente se diagnostica en edades tempranas, salvo cuando se realizan estudios audiométricos sin que existan manifestaciones clínicas ^(9,36). La pérdida auditiva suele ser lentamente progresiva y afecta sobre todo las frecuencias altas entre los 250 a 2000 Hz ^(7,63).

La expresión de la wolframina se distribuye en múltiples tipos de células cocleares, incluyendo células vellosas vestibulares internas y externas, una gran variedad de células de soporte, células de la pared lateral, ganglio espiral y vestíbulo. En modelos murinos se ha demostrado su expresión en la cóclea en múltiples etapas del desarrollo y el periodo postnatal, por lo que es probable que la wolframina tenga un papel tanto en el desarrollo como en el mantenimiento de las células del aparato auditivo ⁽⁶⁴⁾. La sordera sensorineural en estos pacientes está dada tanto por disfunción de las células auditivas como por atrofia de los tractos auditivos cerebrales.

Es posible que la wolframina tenga un papel fundamental en mantener la composición iónica de la endolinfa. Es por eso que la disrupción del gen *WFS1* puede causar disfunción del retículo canalicular y alteraciones en el transporte iónico, sobre todo de Ca^{2+} y de K^+ , esenciales en el proceso de la audición ⁽⁶⁴⁾.

En un estudio de 9 pacientes con SW, se realizó estudio audiométrico a todos ellos aunque no presentaran sintomatología, demostrando disminución de la agudeza auditiva en frecuencias altas en el 100% de pacientes, a pesar de que únicamente 5 de ellos presentaban datos clínicos ⁽⁹⁾. La valoración audiológica incluyó exploración física, audiografía entre las frecuencias de 125 a 18 000 Hz, y potenciales auditivos evocados. Se encontró pérdida auditiva objetiva o subjetiva en el 100% de los pacientes en la audiometría realizada al diagnóstico del SW, mientras que los potenciales evocados fueron normales en todos ellos. En la cohorte brasileña que incluyó 27 pacientes de 19

familias, también se encontraron alteraciones audiométricas en el 100% de los pacientes, donde solo 7 de ellos eran sintomáticos ⁽³⁶⁾.

Las mutaciones del gen *WFS1* también son causantes de la pérdida auditiva no sindrómica sensorineural de baja frecuencia (LFSNHL por sus siglas en inglés, low frequency sensorineural hearing loss) que es un trastorno de transmisión autosómica dominante y que se manifiesta por pérdida auditiva de baja frecuencia, es decir, debajo de los 2000 Hz (contrario a lo que ocurre en el SW, donde la pérdida auditiva es de las frecuencias altas), lo que hace que inicialmente sea asintomática. Frecuentemente se acompaña de tinnitus pero no causa vértigo ^(63, 65).

Alteraciones neurodegenerativas

Hasta la fecha, se sabe muy poco sobre el amplio espectro de las alteraciones neurológicas en los pacientes con SW. Previamente se creía que estas alteraciones comenzaban en la tercera década de la vida, sin embargo actualmente se sabe que su inicio es en edades mucho más tempranas de las que antes se pensaba.

Las complicaciones neurológicas son la principal causa de muerte en los pacientes con SW y su espectro comprende apnea central, ataxia del tronco, neuropatía periférica, pérdida del reflejo nauseoso que predispone a broncoaspiración, mioclonías, pérdida del olfato y del gusto, epilepsia y nistagmus ⁽⁵⁸⁾.

Se cree que el gen *WFS1* tiene un papel muy importante en el neurodesarrollo fetal y neonatal, como lo explican Ghiardello *et al.* ⁽²³⁾ en su trabajo donde describen el primer caso de síndrome de Wolfram de inicio perinatal en un recién nacido portador de una heterodisomía uniparental segmentaria que afectaba el brazo corto del cromosoma 4, causante de una reducción importante de la expresión de wolframina. Ellos describieron el caso de un neonato nacido a las 30 semanas de gestación con antecedente de restricción en el crecimiento intrauterino y polihidramnios, que desde los primeros días de vida extrauterina presentó una pérdida ponderal del 19% asociada a poliuria, hipernatremia, hiperosmolaridad sérica con osmolaridad urinaria baja, por lo que se diagnosticó diabetes insípida central con adecuada respuesta a la administración de desmopresina. Por estos hallazgos, se realizó una iRM en la que se reportó ausencia de hiperintensidad en la hipófisis posterior, hipoplasia bilateral y asimétrica del nervio óptico con hipoplasia de la órbita derecha, lo que sugería el diagnóstico de SW. Por tal motivo, se realizó el estudio genético encontrando la alteración previamente descrita que causaba disminución de la expresión de wolframina, demostrado mediante análisis de Western blot. A los 5 años de seguimiento, el paciente aún no desarrollaba diabetes ni alteraciones en el metabolismo de la glucosa, pero sí presentó hipotiroidismo central y retraso leve en el neurodesarrollo. La explicación que dan a la presentación tan temprana de la diabetes insípida

central es una sobrecarga de estrés en el RE con pérdida específica y severa desde la etapa prenatal en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo que causaron una disfunción neuronal debido a niveles muy bajos de wolframina.

Los estudios de imagen, sobre todo resonancia magnética (RM) han descrito la presencia de atrofia del nervio óptico, quiasma y tractos, así como neurodegeneración del núcleo geniculado lateral, médula, puente y núcleos supraóptico y paraventricular. Se ha reportado también el hallazgo de distrofia y edema axonal en los tractos pontocerebelares, radiaciones ópticas, hipocampo y materia blanca profunda. Los hallazgos neurodegenerativos por imagen tan diversos, explican en parte los hallazgos clínicos neurológicos tan complejos y variados que tienen estos pacientes⁽⁶⁶⁾. Los estudios neuropatológicos potmortem han demostrado atrofia de los bulbos y tractos olfatorios, nervios ópticos y quiasma, atrofia del cuerpo calloso y del núcleo caudado⁽⁶⁷⁾. En muchos pacientes se han descrito estas alteraciones morfológicas por imagen sin que existan síntomas neuro psiquiátricos al momento de la exploración⁽²⁹⁾.

Como ya se mencionó previamente, no está muy clara la edad a la que comienzan las manifestaciones neurológicas, y por el hallazgo de alteraciones estructurales cerebrales por imagen y en estudios post mortem sin que existan manifestaciones clínicas de estas alteraciones, muchos apoyan la idea de que las alteraciones en el gen *WFS1* no solo causan neurodegeneración, si no que también causan alteraciones durante el desarrollo del sistema neurológico. Bajo tal premisa, Hershey *et al.*⁽⁶⁸⁾, estudiaron las alteraciones regionales cerebrales mediante el uso de varias técnicas de imagen en pacientes jóvenes con SW en etapas relativamente tempranas de la enfermedad para determinar las anomalías neuroanatómicas y su patrón regional, comparándolas con pacientes con diabetes tipo 1 pareados por edad y sexo. Ellos encontraron que los pacientes con SW tienen disminución significativa del volumen cerebral total, definido como todo lo que se encuentra contenido en la superficie pial del cerebro, excluyendo el tallo y el cerebelo. La disminución de los volúmenes del cerebelo, tallo y radiaciones ópticas fueron hallazgos en prácticamente todos los pacientes con SW, independientemente del tiempo de duración de la diabetes y de otras variables de la enfermedad. Esto favorece al teoría de que *WFS1* participa durante el neurodesarrollo y no es solo un proceso neurodegenerativo el que afecta a estos pacientes. Los hallazgos clínicos son producto de dos procesos patológicos distintos: las alteraciones en el neurodesarrollo y la neurodegeneración. Las anomalías cerebrales descritas sobre todo por imagen desde el nacimiento, se ven exacerbadas por el proceso neurodegenerativo, originalmente resultado de una disrupción en el neurodesarrollo en etapas muy tempranas en la formación del sistema nervioso central⁽²³⁾.

Chaussonot *et al.*⁽⁶⁶⁾ describieron las alteraciones neurológicas en 59 pacientes de 49 familias con síndrome de Wolfram, encontrando que estas ocurrieron en 31 de 59 pacientes (53%) a una edad promedio de 15 años, una edad más temprana que lo previamente reportado. De estas alteraciones,

lo más frecuentemente observado fue la disfunción del tallo cerebral y del cerebelo en un 55% de los pacientes, manifestado principalmente como ataxia cerebelar en el 45%, esta última frecuentemente asociada a disartria, disfagia o nistagmus. En el 39% de pacientes (12 de 31 estudiados) se encontró neuropatía periférica y el 26% de los pacientes en su serie presentaban algún tipo de epilepsia.

La neuropatía periférica ha sido reportada en algunos casos de la literatura con distintos espectros entre los que destacan arreflexia generalizada, neuropatía sensitiva y motora y neuropatía disautonómica. Si bien estos hallazgos podrían atribuirse a la diabetes y su mal control, la presencia de neuropatía periférica en otros trastornos autosómicos recesivos con ataxia y sin diabetes y la baja frecuencia de complicaciones microangiopáticas en los pacientes con SW, hace suponer que la neuropatía también está dada por un importante proceso neurodegenerativo a nivel periférico⁽⁶⁹⁾.

Las alteraciones cognitivas, que variaron desde dificultad para el aprendizaje hasta trastorno psicomotor moderado y demencia se encontraron en el 32% de pacientes, nuevamente siendo esta cifra más alta de lo reportado previamente. Estas alteraciones fueron más frecuentes en aquellos pacientes que desarrollaron complicaciones neurológicas antes de los 15 años en comparación con aquellos que las desarrollaron después de esta edad.

Recientemente se ha dado mucho énfasis en la valoración y búsqueda de alteraciones en la marcha y el balance, ya que estas funciones son críticamente dependientes del cerebelo y el tallo. Múltiples estudios han demostrado hallazgos anormales hasta en el 56% de los pacientes con SW y se ha visto que estas alteraciones comienzan a desarrollarse desde etapas muy tempranas de la enfermedad⁽²⁶⁾. Algunas de estas alteraciones incluyen caminar más despacio, dar pasos más amplios y permanecer más tiempo en doble soporte que en los grupos control pareados por edad. Además, al valorar objetivamente el balance, se ha encontrado que los individuos con SW presentan alteraciones en este en comparación con individuos de su misma edad, por lo que se cree que las alteraciones en el balance se encuentran en etapas aún más tempranas de la enfermedad y que en muchos aparecen precediendo a la ataxia, mientras que muchos otros pacientes desarrollan mecanismos compensadores que evitan que estas alteraciones en el balance alteren la marcha⁽⁷⁰⁾.

La apnea del sueño puede ser una manifestación precoz de atrofia del tallo cerebral, por lo que se recomienda tener un alto índice de sospecha y realizar polisomnografía ante cualquier duda. Si bien clásicamente se ha descrito que los síntomas de disfunción del tallo comienzan alrededor de la tercera década de la vida, Smith et al. describieron una familia con un fenotipo severo donde 2 de los 3 hermanos afectados murieron antes de los 21 años de edad por apnea central⁽⁴⁵⁾.

Alteraciones psiquiátricas

Las alteraciones psiquiátricas que se observan en los pacientes con SW son muy diversas. El trastorno depresivo es la alteración más frecuentemente encontrada en todas las series, sin embargo el comportamiento violento y agresivo, la ansiedad, psicosis, trastornos bipolares y las conductas impulsivas también son hallazgos frecuentes, aunque el diagnóstico psiquiátrico puede variar con el tiempo en el mismo paciente^(71,72).

Se sugiere que el gen *WFS1* tiene un rol en la neuropsicopatología del suicidio y puede ser un biomarcador del estrés postraumático^(72,73) y las altas tasas del mismo entre los pacientes con SW hacen que la valoración psiquiátrica sea obligatoria en la atención de estos pacientes. Tanto las personas homocigotas como heterocigotas para mutaciones en *WFS1* tienen aumento del riesgo de suicidio⁽⁷²⁾.

Se ha demostrado la expresión de la wolframina en el rafe del núcleo, hipocampo y en el núcleo ceruleus, mismos que se relacionan con trastornos del ánimo y que han sido implicados en la neurobiología de la depresión y el suicidio.

La haploinsuficiencia de wolframina puede causar alteraciones psiquiátricas, ya que la evidencia disponible hasta la fecha demuestra que las mutaciones en el locus del SW contribuyen de forma sustancial a la prevalencia de enfermedades psiquiátricas en la población general.

Swift y Gorman⁽⁷¹⁾ buscaron mutaciones en el gen *WFS1* en los familiares de pacientes con síndrome de Wolfram y describieron que las personas homocigotas para estas mutaciones tienen 26 veces más riesgo que la población general de tener una hospitalización psiquiátrica. Ellos encontraron que la depresión severa fue el principal motivo de hospitalización dentro de su grupo de estudio.

En otro estudio, Sequeira *et al.*⁽⁷²⁾ investigaron la frecuencia de tres mutaciones/polimorfismos observados en el gen *WFS1* (H611R, R456H e I333V) en 111 víctimas de suicidio y en 129 controles sin enfermedades psiquiátricas. Estas tres variantes investigadas se encuentran en el exón 8 y causan el cambio de un aminoácido en la secuencia de la wolframina. Ellos encontraron una frecuencia significativamente alta del genotipo 611R/611R en personas que cometieron suicidio en comparación con los controles, lo que podría suponer, como han demostrado otras publicaciones, que las mutaciones en *WFS1* confieren predisposición genética para suicidio.

En muchos casos, resulta complicado distinguir entre la depresión reactiva que causan las distintas discapacidades producto del síndrome y la verdadera depresión endógena.

Alteraciones urológicas

Se presentan aproximadamente en el 58% de pacientes e inicialmente se atribuían al elevado gasto urinario secundario a diabetes insípida, sin embargo, la persistencia en la dilatación del tracto urinario a pesar del control de la diabetes insípida y la evidencia disponible de los estudios urodinámicos, han demostrado que la disfunción vesical es la causa principal de la hidroureteronefrosis que se observa en estos pacientes.

Previamente se consideraba que estas alteraciones comenzaban a manifestarse hasta la tercera década de la vida, sin embargo, cuando se empezó con la búsqueda activa de las mismas, se encontró que muchos pacientes ya tienen alteraciones incluso desde el nacimiento.

La disfunción vesical puede manifestarse como una vejiga atónica de gran volumen o como una vejiga pequeña, de poca capacidad, alta presión y disinergia en los esfínteres⁽³⁾. Estas alteraciones, que son probablemente atribuibles a neuropatía autonómica, no correlacionan con la duración o severidad de otras alteraciones del síndrome.

En el estudio de Simsek *et al.*⁽⁹⁾, citado previamente, realizaron valoración urológica a los 9 pacientes que estudiaron, inclusive en ausencia de sintomatología. Esta valoración urodinámica incluyó estudios de presión y flujo, cistometría, uroflujometría y medición de la presión intravesical durante el vaciamiento mediante la colocación de una sonda urinaria. Se registró también la actividad electromiográfica de los músculos del piso pélvico mediante electrodos de superficie tanto en la fase de llenado como en el vaciamiento vesical. Si existía la sospecha de reflujo vesico ureteral o disinergia del esfínter detrusor externo, se agregó fluoroscopia con infusión de medio de contraste. Ellos encontraron alguna anomalía urológica en el 100% de sus pacientes, ya sea en el tracto urinario superior, inferior o ambos, con un espectro muy variable como hidroureteronefrosis leve hasta severa y bilateral, vejiga grande y atónica, vejiga de baja capacidad con disinergia del esfínter detrusor externo, debilidad del detrusor, vaciamiento incompleto, etc. Esta alta prevalencia de problemas urológicos la atribuyen a la evaluación urológica tan detallada que realizaron aún en ausencia de síntomas, por lo que se cree que las alteraciones urológicas son infra diagnosticadas.

En la cohorte brasileña, el 92.6% de los pacientes presentaron alteraciones del tracto urinario, con el 48% requiriendo cateterización intermitente⁽³⁶⁾.

Existen pocos estudios que describen alteraciones en la función renal en los pacientes con SW. En un estudio donde se describieron 7 individuos de una familia de Turquía, encontraron que tres mujeres tenían insuficiencia renal crónica terminal definida como una TFG <10 ml/min/1.73 m² y dos de ellas se encontraban en hemodiálisis desde antes de los 12 años de edad. La falla renal se atribuyó a orina residual y lesión renal debida a flujo retrógrado por vejiga neurogénica, además de

poliuria secundaria a diabetes insípida. En esta familia se ilustró la excepcionalmente rara y rápida progresión a insuficiencia renal a edades muy tempranas en el SW⁽⁷⁴⁾.

Se ha demostrado mejoría en la dilatación del tracto urinario después del control de la diabetes insípida y la disfunción vesical suele tratarse con agentes anticolinérgicos y cateterismo intermitente.

Alteraciones endocrinológicas y reproductivas

Las alteraciones gonadales se observan frecuentemente en pacientes del sexo masculino y de forma muy rara y leve en mujeres⁽⁵⁵⁾. Aún no se ha logrado dilucidar el porqué esta alteración es prácticamente exclusiva del sexo masculino.

En mujeres, la función ovárica se encuentra preservada y se han reportado únicamente alteraciones menstruales de leves a moderadas, sin embargo hay muchos casos de mujeres con síndrome de Wolfram que han presentado embarazos a término, sin complicaciones y de hijos sanos^(58,75).

Los síntomas de hipogonadismo, hipo o hipogonadotrófico, se presentan aproximadamente en el 34% de hombres con SW (20), incluyendo pubertad tardía, atrofia testicular que causa alteraciones en la morfología de los espermatozoides y un número reducido de células espermatogénicas, además de disfunción eréctil entre otros. Así mismo, es posible que la alteración en la homeostasis iónica por deficiencia de wolframina afecte el desarrollo de las células de Sertoli así como la morfología y función de los espermatozoides, con la consecuente disminución de la fertilidad⁽⁷⁶⁾.

En el 2013 se reportó el primer caso de dos hombres con SW padres de hijos heterocigotos para la mutación. Para confirmar este hallazgo único realizaron pruebas de paternidad, concluyendo que la posibilidad de que ambos hombres afectados por SW fueran padres de los niños heterocigotos es del 99.9%⁽⁷⁶⁾.

Los pacientes con SW también se ven afectados por disfunción de la hipófisis anterior, probablemente de origen hipotalámico; a pesar de esto, es poco frecuente encontrar alteraciones en los distintos ejes hipofisarios. La deficiencia de hormona del crecimiento (GH) ha sido el hallazgo más frecuente⁽³¹⁾, lo que parcialmente podría explicar el porqué muchos pacientes con SW presentan talla baja.

Se ha descrito que casi el 50% de los pacientes con SW se encuentran por debajo del percentil 3 de talla para la edad y sexo y presentan una edad ósea menor a la cronológica. Muchos de los pacientes tienen velocidades de crecimiento normales hasta los 7 años de edad, mostrando después un patrón de desaceleramiento en el crecimiento, encontrándose debajo del tercer percentil después de los 10 años de edad⁽⁹⁾. La deficiencia de hormona del crecimiento puede ser causada por atrofia progresiva

del hipotálamo y la hipófisis, además del resto de componentes del SW que merman el crecimiento en la infancia y adolescencia de estos pacientes como la diabetes mellitus, diabetes insípida, problemas urológicos y los mismos problemas de hipogonadismo.

Se han descrito también casos con hipotiroidismo central e insuficiencia adrenal secundaria^(45,76).

Alteraciones gastrointestinales

Estas alteraciones frecuentemente pasan inadvertidas, sin embargo, se han documentado alteraciones en la motilidad gastrointestinal hasta en el 25% de los pacientes, incluyendo gastroparesia, incontinencia debido a debilidad en los esfínteres, diarrea y estreñimiento^(30,49).

La causa de los mismos puede ser la neurodegeneración de las células en los plexos mientéricos⁽⁷⁷⁾.

Se han descrito casos de pacientes con diarrea crónica que presentan buena respuesta a anticolinérgicos, aunque este efecto suele perderse al cabo de algunos años.

Como ya se comentó previamente, las úlceras gastroduodenales y sus síntomas asociados son una de las características más prominentes en los pacientes con el llamado SW tipo 2, encontrándose hasta en el 90% de estos^(19,41).

Alteraciones cardíacas

Se ha reportado que un gran número de pacientes con SW presentan alguna cardiopatía congénita, entre las que se encuentran alteraciones valvulares, defectos en el septum interventricular y tetralogía de Fallot.

La cohorte libanesa reportó estenosis de la válvula pulmonar en 5 de los 31 pacientes⁽³¹⁾.

También es frecuente que los pacientes con SW presenten arritmias, siendo la más frecuente la taquicardia supraventricular paroxística^(3,45). Se desconoce si estas se deben a un defecto cardíaco intrínseco, ya que la wolframina se expresa en el corazón, o si se debe a disautonomía central.

Estudios de seguimiento sugieren que los pacientes con SW eventualmente desarrollan todo el espectro de la enfermedad si viven lo suficiente. Hasta la fecha, no existe ninguna intervención que altere la progresión de la enfermedad o prolongue la expectativa de vida en el SW, pero el reconocimiento temprano de este síndrome y sus complicaciones, puede incrementar la calidad de

vida de quienes la padecen al permitir intervenciones tempranas para los componentes de este síndrome ⁽²⁶⁾.

Justificación y planteamiento del problema

En la mayoría de los individuos afectados por el síndrome de Wolfram, existe un gran retraso entre el inicio de los componentes del síndrome y el diagnóstico. En algunos casos, este retraso causa periodos prolongados de poliuria, alteraciones visuales o auditivas antes de que estas alteraciones sean diagnosticadas y tratadas ⁽²⁶⁾.

Si bien no existe tratamiento curativo, la identificación temprana de las complicaciones asociadas al SW permite realizar intervenciones para mejorar la salud y calidad de vida de quienes lo padecen, por lo que es importante conocer este síndrome y tenerlo en mente, sobre todo en instituciones donde se atienden pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1.

Existe muy poca información publicada sobre el síndrome de Wolfram en México. Conocer estos datos ayudará a optimizar la infraestructura para el estudio y manejo de los pacientes con síndrome de Wolfram, pudiendo influir de manera favorable en su diagnóstico, evolución, calidad de vida, rehabilitación y pronóstico.

Objetivos

Objetivo general

Describir la presentación clínica, bioquímica y molecular (en quienes esta última se encuentre disponible) del síndrome de Wolfram en un hospital de tercer nivel.

Objetivos específicos

- Conocer el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de las enfermedades asociadas al síndrome de Wolfram y el diagnóstico de síndrome de Wolfram como tal.
- Conocer el porcentaje de pacientes que cuentan con diagnóstico molecular y las mutaciones encontradas en los pacientes mexicanos con síndrome de Wolfram.
- Describir la frecuencia, edad de inicio y tratamiento actual de los distintos componentes del síndrome de Wolfram en la población mexicana.
- Describir el control y las complicaciones de la diabetes asociada al síndrome de Wolfram.
- Conocer las alteraciones radiológicas que se encuentran en nuestra población.
- Conocer la edad y causa de muerte de los pacientes con síndrome de Wolfram de nuestro Instituto que han muerto al momento de este estudio.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo para conocer las características clínicas, bioquímicas y moleculares del síndrome de Wolfram en un hospital de tercer nivel.

Población de estudio

Casos de pacientes que cumplan con criterios clínicos mínimos de síndrome de Wolfram (diabetes y atrofia óptica de inicio antes de los 15 años) atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido entre el 1º de enero de 1987 y el 31 de mayo del 2015.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron 11 pacientes (7 mujeres y 4 hombres) que cumplieron con los criterios clínicos mínimos de diagnóstico (diabetes y atrofia óptica) atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo que comprende el estudio.

Variables

- **Sexo:** Variable nominal dicotómica expresada como femenino o masculino.
- **Edad al diagnóstico de DM:** Variable cuantitativa continua expresada en años. Se tomará la edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de diabetes mellitus.
- **Edad al diagnóstico de AO:** Variable cuantitativa continua expresada en años. Se tomará la edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de atrofia óptica.
- **Edad al diagnóstico de SW:** Variable cuantitativa continua expresada en años. Se tomará la edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de clínico o molecular. En caso de contar con los dos, se tomará el que haya ocurrido antes.
- **Diagnóstico molecular:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. En caso de contar con diagnóstico molecular, se describirá la mutación encontrada.

- **Antecedentes heredofamiliares de SW o sus componentes:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. En caso de contar con antecedentes, se describirá la genealogía.
- **Consanguinidad:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no.
- **Tiempo de evolución de DM:** Variable cuantitativa continua expresada en años. Se utilizará el tiempo transcurrido en años desde el diagnóstico bioquímico de diabetes hasta la fecha de última consulta en el Instituto.
- **Determinación de anticuerpos de DM:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. La respuesta será afirmativa si el paciente cuenta con al menos una determinación de anticuerpos anti-GAD, anti islote o anti insulina.
- **Resultado de anticuerpos de DM:** Variable nominal dicotómica expresada como positivos o negativos. La respuesta será afirmativa si el paciente cuenta con al menos una determinación en títulos positivos de anticuerpos anti-GAD, anti islote y/o anti insulina.
- **Tratamiento actual de DM:** Variable nominal dicotómica expresada como “insulina” u “otro” de acuerdo al tratamiento para la diabetes consignado en la última nota del expediente.
- **Última HbA1c:** Variable cuantitativa continua expresada en porcentaje. Se tomará en cuenta la última determinación de hemoglobina glucosilada consignada en el expediente.
- **Última determinación de albuminuria en orina de 24 horas o relación albuminuria/creatinuria:** Variables cuantitativas continuas expresadas en mg en 24 horas o en mg/gr respectivamente. En caso de contar con las dos determinaciones, se tomará en cuenta la mayor.
- **Última creatinina sérica:** Variable cuantitativa continua expresada en mg/dL. Se tomará en cuenta la última creatinina consignada en el expediente.
- **Retinopatía diabética:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. Se tomará el resultado como positivo en caso de tener esta complicación consignada en el expediente en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.
- **Cetoacidosis diabética:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. Se tomará el resultado como positivo en caso de tener esta complicación consignada en el expediente

en cualquier momento de la evolución de la enfermedad basándose en los criterios diagnósticos de la ADA.

- **Hipoglucemia:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. Se tomará el resultado como positivo en caso de tener esta complicación consignada en el expediente en cualquier momento de la evolución, ya se sintomática o asintomática.
- **Otras complicaciones asociadas a DM:** Variable nominal que describe cualquier otra complicación aguda o crónica atribuible directamente a la diabetes y no a otros componentes del SW.
- **Última agudeza visual:** Variable cuantitativa continua expresada en fracción. Se tomará la agudeza visual consignada en el expediente en la última valoración oftalmológica.
- **Otras alteraciones oculares:** Variable nominal que describe cualquier otra alteración ocular consignada en el expediente. Entre estas se incluye catarata, glaucoma, microesferofaquia, alteración de reflejos pupilares, nistagmus, etcétera.
- **Diabetes insípida:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. Se tomará el resultado como positivo en caso de contar con este diagnóstico consignado en el expediente en cualquier momento de la evolución.
- **Edad al diagnóstico DI:** Variable cuantitativa continua expresada en años. Se tomará la edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de diabetes insípida.
- **Tratamiento actual de DI:** Variable nominal que describe el tratamiento para la diabetes insípida consignado en la última nota de valoración.
- **Alteraciones auditivas:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. Se tomará el resultado como positivo en caso de contar con este diagnóstico consignado en el expediente en cualquier momento de la evolución.
- **Edad al diagnóstico de las alteraciones auditivas:** Variable cuantitativa continua expresada en años. Se tomará la edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de las alteraciones auditivas.

- **Diagnóstico audiométrico:** Variable nominal que describe el resultado de la audiometría, en caso de que el paciente cuente con ella. En caso de contar con dos o más audiometrías, se tomará en cuenta la más reciente.
- **Alteraciones neurodegenerativas:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. Se tomará el resultado como positivo en caso de contar con este diagnóstico consignado en el expediente en cualquier momento de la evolución. Se incluyen apnea del sueño, ataxia, alteraciones de la marcha y del balance, neuropatía periférica, epilepsia, pérdida del olfato o del gusto.
- **Edad al diagnóstico de alteraciones neurodegenerativas:** Variable cuantitativa continua expresada en años. Se tomará la edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de la primera alteración neurodegenerativa.
- **Tratamiento actual alteraciones neurodegenerativas:** Variable nominal que describe el tratamiento para las distintas alteraciones neurodegenerativas consignado en la última nota de valoración.
- **Estudio de imagen cerebral:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. En caso de contar con algún estudio de imagen, se describirán los hallazgos de la misma.
- **Alteraciones psiquiátricas:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. Se tomará el resultado como positivo en caso de contar cualquier diagnóstico psiquiátrico consignado en el expediente en cualquier momento de la evolución. Se incluyen trastorno depresivo, ansiedad, trastornos bipolares, psicosis, intento suicida, suicidio y otros.
- **Edad al diagnóstico de las alteraciones psiquiátricas:** Variable cuantitativa continua expresada en años. Se tomará la edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de la primera alteración psiquiátrica.
- **Tratamiento actual de las alteraciones psiquiátricas:** Variable nominal que describe el tratamiento para las alteraciones psiquiátricas según lo consignado en la última nota de valoración.
- **Alteraciones urológicas:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. Se tomará el resultado como positivo en caso de contar cualquier diagnóstico de disfunción urológica consignado en el expediente en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

- **Edad al diagnóstico de las alteraciones urológicas:** Variable cuantitativa continua expresada en años. Se tomará la edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de la primera alteración urológica.
- **Tratamiento actual de las alteraciones urológicas:** Variable nominal que describe el tratamiento para las alteraciones urológicas según lo consignado en la última nota de valoración.
- **Alteraciones menstruales:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. El dato, así como el tipo de alteración menstrual, serán obtenidos de la historia clínica de las pacientes.
- **Hipogonadismo:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no.
- **Talla:** Variable cuantitativa continua expresada en centímetros.
- **Otras alteraciones endócrinas:** Variable nominal que describe si existe el diagnóstico de alguna otra alteración endócrina no mencionada previamente, entre las que se incluyen alteraciones tiroideas, suprarrenales y otras.
- **Tratamiento actual de alteraciones endócrinas:** Variable nominal que describe el tratamiento para las alteraciones endócrinas, en caso de existir, según lo consignado en la última nota de valoración.
- **Alteraciones gastrointestinales:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. Se tomará el resultado como positivo en caso de contar con cualquier diagnóstico de disfunción gastrointestinal consignado en el expediente en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Dentro de estos se incluyen diarrea crónica, estreñimiento, incontinencia fecal, úlceras gastroduodenales y otros.
- **Edad al diagnóstico de alteraciones gastrointestinales:** Variable cuantitativa continua expresada en años. Se tomará la edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de la primera alteración gastrointestinal.

- **Tratamiento actual de alteraciones gastrointestinales:** Variable nominal que describe el tratamiento para las alteraciones gastrointestinales según lo consignado en la última nota de valoración.
- **Alteraciones cardiacas:** Variable nominal dicotómica expresada como si o no. Se tomará el resultado como positivo en caso de contar con cualquier diagnóstico de alteración morfológica y/o funcional del corazón consignado en el expediente en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Dentro de estos se incluyen alteraciones estructurales, alteraciones valvulares, alteraciones de grandes vasos, arritmias cardiacas y otros.
- **Edad de muerte:** Variable cuantitativa continua expresada en años. El dato será obtenido del expediente clínico en caso de estar disponible.
- **Causa de muerte:** Variable nominal. Describe la causa de muerte en caso de que esta se haya presentado según el certificado de defunción o la nota de defunción en el expediente clínico.

Criterios para el estudio

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo comprendido del estudio, que cumplan con los dos criterios mínimos de diagnóstico de síndrome de Wolfram (diabetes y atrofia óptica) y que cuenten con expediente clínico completo.

Criterios de exclusión

Pacientes con atrofia óptica por cualquier otra causa.

Pacientes en quien se haya descartado el síndrome de Wolfram.

Criterios de eliminación

Casos con expediente clínico incompleto.

Metodología

Se solicitó al archivo clínico la relación de pacientes tratados en el Instituto con diagnósticos de diabetes asociada a atrofia óptica (de acuerdo a los códigos de la CIE 10) en la fecha comprendida entre el 1º de enero de 1987 y el 31 de mayo del 2015. Se revisaron los expedientes y se excluyeron aquellos en los que ya se había descartado el síndrome de Wolfram y aquellos en los que la atrofia óptica se atribuyó a alguna otra causa distinta al síndrome de Wolfram. Se eliminaron aquellos con información incompleta. Se capturó la información en la hoja de recolección de datos (anexo) y posteriormente en la base de datos para su análisis.

Limitaciones del estudio

Es un estudio retrospectivo, por lo tanto las limitaciones están sujetas a las características de este diseño, pudiendo existir pérdida de información, sobre todo en antecedentes del paciente, ya que esta información está sujeta a la memoria del paciente y/o su familiar acompañante.

Consideraciones éticas

Por tratarse de un estudio retrolectivo, no se requirió de consentimiento informado.

Análisis

El análisis de variables se realizó mediante STATA versión 13

Resultados y discusión

Tras la búsqueda de expedientes que contaban con los diagnósticos de diabetes y atrofia óptica se obtuvieron 11 registros, de los cuales se excluyeron 6 de acuerdo a los criterios de exclusión y eliminación.

El primero de los excluidos, se trataba de una mujer con atrofia óptica retrobulbar de etiología no determinada, sin embargo el diagnóstico de diabetes no se encontraba consignado en el expediente y la paciente no completó su estudio diagnóstico. El segundo expediente eliminado correspondía a una mujer con neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica (CRION) y diabetes secundaria a esteroides. El tercer eliminado correspondía a un hombre con síndrome de Foster Kennedy. La

cuarta eliminada fue una paciente con lupus eritematoso generalizado con neuritis óptica bilateral y alteraciones en la glucosa secundarias a esteroides.

La quinta paciente se trata de una mujer con diagnóstico de atrofia óptica bilateral a los 19 años, sin diagnóstico de diabetes por el momento pero con alteraciones psiquiátricas (trastorno depresivo mayor) y urológicas (urolitiasis bilateral de repetición y antecedente de retención aguda de orina) que además cuenta con diagnóstico de cirrosis hepática criptogénica que ha presentado complicaciones derivadas de la misma como ascitis, encefalopatía hepática e hipertensión portal hemorrágica. Por último, se excluyó un sexto expediente de una paciente con diagnóstico de atrofia óptica bilateral a los 16 años, sin otra comorbilidad agregada y que al ser valorada por genética, se sugirió se trata de atrofia óptica bilateral no sindrómica de transmisión autosómica recesiva, sin antecedentes familiares previos de esta patología. Cabe la pena señalar que al no contar con diagnóstico molecular de estas dos pacientes, no se puede descartar que se traten de casos de presentación atípica o tardía del síndrome de Wolfram, ya que la primera paciente, si bien no tiene diabetes, tiene otros componentes del espectro de la enfermedad que podrían sugerir síndrome de Wolfram, y la segunda paciente es aún muy joven y puede ser que en un futuro desarrolle alguna otra manifestación de este síndrome.

Después de excluir 6 pacientes, se incluyeron a los 5 pacientes restantes y se revisaron los expedientes para la recolección y análisis de datos. De estos, el 40% (n=2) correspondían a mujeres y 60% (n=3) a hombres. La edad promedio al diagnóstico de la diabetes fue de 5.8 años, con un rango de 1 a 9 años, similar a lo establecido en la literatura internacional y en todos los casos se trató de la primera manifestación del síndrome.

La edad promedio al diagnóstico de la atrofia óptica fue de 12.2 años, con un rango de 7 a 21 años, mientras que el diagnóstico de síndrome de Wolfram se estableció en promedio a los 15.8 años (5-25 años).

El 60% de los pacientes (n=3) cuentan con diagnóstico molecular y se trata de tres hermanos (los tres hombres del estudio) que cuentan con dos mutaciones en estado heterocigoto: la primera, heredada del padre, es una transición de guanina por citocina en el codón 177 que cambia una arginina por una prolina en el exón 5 y la segunda es una delección de herencia materna de 16 pb (P451fsX515) en el exón 8 que cambia el marco de lectura y genera un codón de terminación prematura en la secuencia normal de la proteína. Cabe la pena mencionar que estas mutaciones ya habían sido descritas en esta familia en un trabajo previo de Zenteno y colaboradores en 2008⁽⁷⁸⁾. A continuación se muestra la genealogía de esta familia, en la que los 4 hijos de un matrimonio no consanguíneo resultaron afectados con dos mutaciones distintas, situación bastante diferente al teórico 25% de riesgo de resultar afectado por una enfermedad autosómica recesiva.

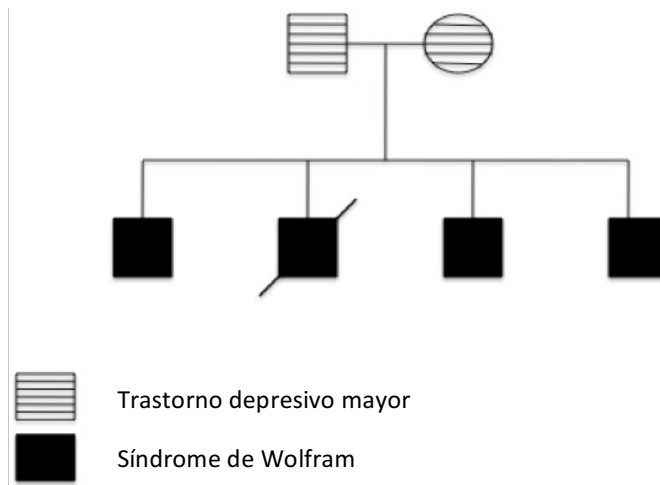


Figura 1.- Genealogía en la que se muestran dos padres no consanguíneos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor y sus cuatro hijos (el segundo de ellos fallecido), todos ellos afectados por síndrome de Wolfram.

Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio tenía antecedente de consanguinidad ni antecedentes heredofamiliares que sugirieran síndrome de Wolfram en generaciones anteriores.

En cuanto a la diabetes, ninguno de los pacientes tenía determinaciones de anticuerpos para descartar etiología autoinmune de la diabetes, el tiempo de evolución promedio de la misma al momento del estudio fue de 18.8 años (15-27 años). 80% (n=4) se encontraban en tratamiento únicamente con insulina, mientras que una paciente (20%) se encontraba en tratamiento con insulina e hipoglucemiantes orales. El promedio de la última hemoglobina glucosilada fue de 8.44% (7.2-10.8%) y ninguno de los pacientes se encontraba en metas de control. Todos se encontraban bajo esquema intensivo de insulina con 3 o más inyecciones al día y con dosis promedio de 0.64 u/kg, con un rango de 0.29 a 1.08 u/kg.

Tabla 1

	Hombres y mujeres	Hombres	Mujeres
Variable	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Peso (kg)	55.34 (11.27)	58 (15.71)	51.35 (9.40)
Talla (metros)	1.58 (0.092)	1.64 (0.069)	1.50 (0.098)
IMC (kg/m ²)	21.74 (2.61)	21.2 (3.93)	22.55 (1.06)
Edad al diagnóstico de DM (años)	5.8 (2.71)	7 (2)	4 (4.24)
Edad al diagnóstico de AO (años)	12.2 (5.70)	11 (5.19)	14 (9.89)
Edad al diagnóstico de Síndrome de Wolfram (años)	15.8 (8.37)	10 (7)	24.5 (0.70)
Tiempo de evolución de DM (años)	18.8 (4.26)	16.3 (1.52)	22.5 (6.36)
Hemoglobina glucosilada (%)	8.44 (1.31)	7.53 (0.49)	9.8 (1.41)

Tabla 1. Tabla donde se muestra la media y desviación estándar (DE) de algunas de las variables estudiadas, divididas por hombres y mujeres.

Todos los pacientes contaban con determinación de albuminuria en el último año de su seguimiento, sin embargo en uno de ellos esta no es valorable ya que se encuentra en diálisis peritoneal secundario a las complicaciones urológicas. De los 4 pacientes restantes, el promedio de la albuminuria fue de 3.38 mg/dL (1.87-5.27 mg/dL), por lo que ninguno de los pacientes presentaba nefropatía como complicación de la diabetes. 2 pacientes (40%) cuentan con diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa leve. En cuanto a otras complicaciones asociadas a diabetes, únicamente se reportó un caso de necrobiosis lipóidica en una de las pacientes.

Al analizar las complicaciones agudas de la diabetes, únicamente una paciente (20%) tenía antecedente de una cetoacidosis diabética, mientras que el 100% contaba con al menos una hipoglucemia documentada en el expediente.

Al momento del análisis, 3 pacientes (60%) tenían documentada amaurosis, mientras que los dos pacientes restantes tenían una agudeza visual de 20/200 y 20/400 respectivamente en su última valoración oftalmológica. Una paciente (20%) tenía además catarata bilateral como otra alteración oftalmológica.

De los 5 pacientes, 2 (40%) cuentan con diagnóstico de diabetes insípida central, con una edad promedio al diagnóstico de 17 años y ambos en tratamiento con desmopresina.

El 60% de los pacientes (n=3) presentaron alteraciones auditivas, con una edad promedio al diagnóstico de 16.6 años y audiometrías compatibles con hipoacusia sensorial bilateral de moderada a severa. Una paciente no contaba con estudio audiométrico y el de la otra paciente era normal.

En cuanto a las alteraciones neurodegenerativas, el 80% (n=4) de los pacientes contaba con algún diagnóstico dentro de este espectro, siendo la más frecuente las crisis convulsivas (n=2). El resto de los diagnósticos se presentaron en uno solo de los pacientes e incluyeron neuropatía periférica, mioclonías, temblor postural, anosmia y alteraciones cognitivas. La edad promedio al diagnóstico de la primera alteración neurodegenerativa fue de 14.25 años, con un rango de los 8 a los 25 años. Cabe señalar que al momento del estudio, ningún paciente se encontraba recibiendo tratamiento farmacológico para estas alteraciones y únicamente un paciente (20%) contaba con un estudio de neuroimagen (TC simple de cráneo), misma que fue dictada sin alteraciones.

El 80% de los pacientes (n=4) presentaron alteraciones psiquiátricas, siendo el trastorno depresivo mayor el diagnóstico más frecuente al estar presente en los 4 pacientes, además de presentar un espectro variado en el que se incluye ansiedad, antecedentes de cuadros psicóticos con alteraciones auditivas y rasgos limítrofes de la personalidad. Es importante mencionar que 2 pacientes (40%, ambas mujeres) contaban con antecedente de entre 2 y 4 intentos suicidas a edades tan tempranas

como los 8 años. En todas las ocasiones la insulina fue usada como método de intento de suicidio. La edad promedio al diagnóstico de la primera alteración psiquiátrica fue de 14.5 años con un rango de los 8 a los 25 años. Al momento del estudio, los 4 pacientes con alteraciones psiquiátricas se encontraban recibiendo tratamiento, cada uno tomando entre uno y tres fármacos entre los que se incluyen antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos. Vale la pena mencionar, que los dos padres de uno de los pacientes se encuentran siendo atendidos por el servicio de psiquiatría con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, esto acorde a lo estudiado en literatura internacional que establece que los homocigotos o portadores para mutaciones en *WFS1* tienen un mayor riesgo de presentar alteraciones psiquiátricas, siendo la más frecuente el trastorno depresivo mayor.

El 100% de los pacientes de este estudio presentaron alguna alteración urológica con una edad promedio al diagnóstico de 13.4 años y un rango de los 4 a los 19 años. El espectro de estas alteraciones varió de vejiga neurogénica en 60% de los pacientes, hidronefrosis bilateral en 40%, infecciones de vías urinarias de repetición en 40%, un paciente con enfermedad renal crónica terminal en diálisis peritoneal por reflujo vesicoureteral crónico y un paciente con diagnóstico de cáncer testicular (seminoma clásico) que fue tratado con orquiectomía radical y que actualmente se encuentra en vigilancia. Únicamente dos pacientes (40%) se encontraban recibiendo algún tipo de tratamiento al momento del estudio y este consistía en cateterismo intermitente en ambos pacientes.

Las dos mujeres estudiadas tenían consignadas irregularidades menstruales en su expediente, sin embargo ninguna contaba con perfil ginecológico para su estudio. Ambas eran nuligestas. Los tres hombres estudiados (60%) tenían hipogonadismo hipergonadotrófico, sin tratamiento.

En cuanto a otras alteraciones endocrinológicas, 2 pacientes (40%, ambas mujeres) contaban con diagnóstico de hipotiroidismo (no se encontró ninguna determinación de anticuerpos anti tiroideos) y ambas pacientes estaban en tratamiento sustitutivo con levotiroxina en su última consulta. El paciente con enfermedad renal crónica tenía diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en tratamiento con carbonato de calcio y calcitriol.

El índice de masa corporal promedio de los sujetos del estudio fue de 21.74 con un rango de 18.4 a 25.7, encontrando solo un paciente hombre con sobrepeso.

60% de los pacientes (n=3) presentaron algún tipo de alteración gastrointestinal. En dos de ellos el diagnóstico fue de estreñimiento crónico mientras que un paciente cuenta con el diagnóstico de hepatitis autoinmune, diagnosticada a los 25 años de edad con anticuerpos antinucleares con patrón homogéneo 1:1520 y biopsia hepática con hepatitis de interfase con actividad portal y lobulillar moderada; se encontraba en tratamiento con prednisona, con buena respuesta.

Ningún paciente contaba con alteraciones cardíacas documentadas en el expediente, y, al momento del estudio, los 5 pacientes continuaban vivos sin embargo dos de ellos perdieron seguimiento en el Instituto hace más de un año.

Conclusiones

El pleomorfismo fenotípico, la rareza y complejidad molecular de esta enfermedad complican los esfuerzos por conocer el síndrome de Wolfram. El número tan bajo de pacientes estudiados nos obliga a ser cautos al realizar conclusiones y nos permite únicamente mostrar los hallazgos en esta población, no sin antes mencionar que abre una ventana de oportunidad para dilucidar más acerca de este padecimiento que conlleva tanta morbilidad y que resulta costoso para el paciente y el sector salud y que supone una vía de acceso para la investigación, el desarrollo de soluciones y una oportunidad de superación personal y colectiva.

Los hallazgos en nuestra muestra son muy similares a los observados en cohortes internacionales en cuanto a prevalencia de comorbilidades y edad al diagnóstico. El 40% (n=2) de nuestros pacientes cumplen con el espectro completo del acrónimo DIDMOAD y a diferencia de otros estudios, no nos fue posible valorar mortalidad ni causas de muerte.

Los 5 pacientes estudiados tienen fecha de ingreso al Instituto posterior al año 2000, y a pesar de que se revisaron expedientes del periodo completo comprendido en el estudio, no se logró identificar ningún otro caso que cumpliera con criterios diagnósticos mínimos. Es probable que en el pasado, el menor conocimiento de esta enfermedad aunado a su baja frecuencia, hayan permitido que varios casos pasaran desapercibidos.

Aunque el síndrome de Wolfram es una entidad rara, deberá sospecharse en todos aquellos casos de diabetes mellitus acompañada de síntomas de atrofia óptica progresiva, pérdida auditiva, diabetes insípida, síntomas psiquiátricos o alteraciones del tracto urinario^(33,58). Un retraso significativo en el diagnóstico de SW puede causar un fuerte impacto negativo en la calidad de vida al prolongar el periodo en el que los síntomas asociados permanecen sin diagnóstico.

Bibliografía

1. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and WFS1 gene. *Clin Genet* 2011; 79: 103-117.
2. Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. *Mayo Clin Proc* 1938; 13: 715-718.
3. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatric Diabetes* 2010; 11: 28-37.
4. Farhat Khanim, Jeremy Kirk, Farida Latif and Timothy G. Barret. WFS1/Wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Human Mutation* 17: 357-367 (2001).
5. Barret TG. Mitochondrial diabetes, DIDMOAD and other inherited diabetes syndromes. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 15: 3: 325-343, 2001.
6. Gómez-Zaera M, Strom TM, Rodríguez B, Estivill X, Meitinger T, Nunes V. Presence of a Major WFS1 mutation in Spanish Wolfram syndrome pedigrees. *Molecular Genetics and Metabolism* 72, 72-81 (2001).
7. Johannes M. W. Van Den Ouweland et al. Molecular characterization of WFS1 in patients with Wolfram syndrome. *J Mol Diagn* 2003, 5:88-95.
8. E Domènech, M Gómez-Zaera, V Nunes. Study of the WFS1 gene and mitochondrial DNA in Spanish Wolfram syndrome families. *Clin Genet* 2004; 65: 463-469.
9. Simsek E, Simsek T, Tekgül S, Hosal S, Seyrantepe V, Aktan G. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature. *Acta Paediatr* 92: 55-61. 2003.
10. Fraser FC, Gunn T. Diabetes mellitus, diabetes insipidus, and optic atrophy. An autosomal recessive syndrome?. *Journal of Medical Genetics* 1977, 14, 190-193.
11. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998; 20 (2): 143-148.
12. Hofmann S, Philbrook C, Gerbitz KD et al. Wolfram syndrome: structural and functional analyses of mutant and wild-type wolframin, the WFS1 gene product. *Hum Mol Genet* 2003; 12 (16): 2003-2012.

13. Zatyka M, Da Silva Xavier G, Bellomo EA, Leadbeater W, Astuti Dewi, Smith J, Michelangeli F, Rutter GA, Barret TG. Sarco(endo)plasmic reticulum ATPase is a molecular partner of Wolfram syndrome 1 protein, which negatively regulates its expression. *Human Molecular Genetics*, 2015, 24:3, 814-827.
14. Shiyu Wang, Randal J. Kaufman. The impact of the unfolded protein response on human disease. *J. Cell Biol.* 2012, 197: 7: 857-867.
15. Fonseca SG, Gromada J, Urano F. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic β -cell death. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2011. 22: 7: 266-274.
16. Fonseca SG, Burcin M, Gromada J, Urano F. Endoplasmic reticulum stress in β -cells and development of diabetes. *Current Opinion in Pharmacology* 2009, 9: 763-770.
17. Araki E, Oyadomari S, Mori M. Endoplasmic reticulum stress and diabetes mellitus. *Internal Medicine* 42: 7-14, 2003.
18. Araki E, Oyadomari S, Mori M. Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic β -cells and diabetes mellitus. *Exp Biol Med* 228: 1213-1217, 2003.
19. Mozzillo et al. A novel CISD2 intragenic deletion, optic neuropathy and platelet aggregation defect in Wolfram syndrome type 2. *BMC Medical Genetics* 2014, 15:88.
20. Rohayem J, Ehlers C, Wiedeman B, Holl R, Zoexle K, Kordonouri O, Salzano G, Meissner T, Buerger W, Schober E, Huebner A, Lee-Kirsch MA. Diabetes and neurodegeneration in Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 34: 1503-1510, 2011.
21. Osowski CM, Urano F. A switch from life to death in endoplasmic reticulum stressed β -cells. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12 (Suppl 2): 58-65, 2010.
22. Cnop M, Foufelle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends in Molecular Medicine*, 2012. 18: 1: 59-68.
23. Ghirardello et al. Congenital central diabetes insipidus and optic atrophy in a Wolfram newborn: is there a role for WFS1 gene in neurodevelopment?. *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:76.
24. Ross-Cisneros FN, Pan BX, Sadun AA et al. Optic nerve histopathology in a case of Wolfram syndrome: A mitochondrial pattern of axonal loss. *Mitochondrion* 13 (2013) 841 – 845.
25. Fumihiko Urano. Wolfram syndrome iPS cells: The first human cell model of endoplasmic reticulum disease. *Diabetes* 2014; 63: 844-846.

26. Marshall et al. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:64.
27. Urano, F. Targeting endoplasmic reticulum to combat juvenile diabetes. *Nat Rev Endocrinol.* 10, 129-130 (2014).
28. Barret TG, Bunday SE, Macleod AF. 1995. Neurodegeneration and diabetes: UK Nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 346: 1458-1463.
29. Matsunaga K, Tanabe K, Inoue H, Okuya S, Ohta Y et al. Wolfram syndrome in the Japanese population; molecular analysis of WFS1 gene and characterization of clinical features. 2014. *PLoS ONE* 9(9): e106906
30. Ganie MA, Laway BA, Nisar S, Wanit MM, Khurana ML, Ahmad F, Ahmed S, Gupta P, Ali I, Shabir I, Shadan A, Ahmed A, Tufail S. Short report: Epidemiology, presentation and course of Wolfram (DIDMOAD) syndrome from North India. *Diabet. Med.* 28, 1337-1342 (2011).
31. Medlej R, Wasson J, Baz P et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1656-1661.
32. Lombardo F, Salzano G, Di Bella C, Aversa T, Pugliatti F, Cara S, Valenzise M, De Luca F, Rigoli L. Phenotypical and genotypical expression of Wolfram syndrome in 12 patients from a Sicilian district where this syndrome might not be so infrequent as generally expected. *J Endocrinol Invest* (2014) 37: 195-202.
33. Blanco-Aguirre M.E., et al., Identification of unsuspected Wolfram syndrome cases through clinical assessment and WFS1 gene screening in type 1 diabetes mellitus patients. *Gene* 2015.
34. López de Heredia M, Clèries R, Nunez V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med* 2013; 15 (7): 497-506.
35. Chaussenot A, Rouzier C, Quere M, Plutino M, Ait-El-Mkadem S, Bannwarth S, Barth M, Dollfus H, Charles P, Nicolino M, Chabrol B, Vialettes B, Paquis-Flucklinger V. Mutation update and uncommon phenotypes in a French cohort of 96 patients with WFS1-related disorders. *Clin Genet* 2015; 87: 430-439.
36. Gasparin MRR, Crispim F, Paula SL, Freire MBS, Dalbosco IS, Della Manna T, Salles JE, Gasparin F, Guedes A, Marcantonio JM, Gambini M, Salim CP, Moisés RS. Identification of novel mutations of the WFS1 gene in Brazilian patients with Wolfram syndrome. *European Journal of Endocrinology* 160: 309-316.

37. Domènech E, Kruyer H, Gómez C, Calvo MT, Nunes V. First prenatal diagnosis for Wolfram syndrome by molecular analysis of the WFS1 gene. *Prenat Diagn* 2004; 24: 787-789.
38. Aloï C, Saina A, Pasquali L, Lungani F, Perri K, et al. Wolfram syndrome: new mutations, different phenotype. (2012). *PLoS ONE* 7(1): e29150
39. Nguyen et al. Reliability and validity of the Wolfram Unified Rating Scale (WURS). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012 7:89.
40. Farmer et al. EURO-WABB: an EU rare diseases registry for Wolfram syndrome, Alström syndrome and Bardet-Biedl syndrome. *BMC pediatrics* 2013 13:130.
41. El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N et al. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000; 66 (4): 1229-1236.
42. Amr S, Heisey C, Zhang M et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet* 2007; 81 (4): 673-283.
43. Hardy C, Khanim F, Torres R, Barret T et al. Clinical and molecular genetic analysis of 19 Wolfram syndrome kindreds demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1. *Am J Hum Genet* 65: 1279-1290, 1999.
44. Giuseppe D'Annunzio et al. Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes, optic atrophy, and deafness). Clinical and genetic study. *Diabetes Care* 31: 1743-1745, 2008.
45. Smith CJA, Crock PA, King BR, Meldrum CJ, Scott RJ. Phenotype-Genotype correlations in a series of Wolfram syndrome families. *Diabetes care* 27: 2003-2009, 2004.
46. Cryns et al. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus and psychiatric disease. *Human mutation* 22: 275-287, (2003).
47. Yu G, Yu M, Wang J, Gao C, Chen Z. WFS1 gene mutation analysis of Wolfram syndrome in a Chinese patient and a systematic review of literatures. *Endocr* (2010) 38:147-152.
48. M. Sobhani et al. Molecular characterization of WFS1 in an Iranian family with Wolfram syndrome reveals a novel frameshift mutation associated with early symptoms. *Gene* 528 (2013)-. 309-313.
49. TG Barret, SE Bunday. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997; 34:838-841.
50. Hatanaka M, Tanabe K, Yanai A, Ohta Y, Kondo M, Akiyama M, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) product localizes to secretory granules and determines granule acidification in pancreatic β -cells. *Human Molecular Genetics*, 2011. 20: 7: 1274-1284.

51. Ishihara H, Takeda S, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, Yamada T, Inoue H, Soga H, Katagiri H, Tanizawa Y, Oka Y. Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive β -cell loss and impaired stimulus-secretion coupling in insulin secretion. *Human Molecular Genetics*, 2004. 13: 11: 1159-1170.
52. Shang L, Egli D, et al. B- cell dysfunction due to increased ER stress in a stem cell model of Wolfrma syndrome. *Diabetes* (2014), 63: 923- 933.
53. Yamada T, Ishihara H, Tamura A, Takahashi R, yamaguchi S, Takei D, Tokita A, Satake C, Tashiro F, Katagiri H, Aburatani H, Miyazaki J, Oka Y. WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progresión and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic β -cells. *Human Molecular Genetics*, 2006, 15: 10: 1600-1609.
54. Najjar SS, Saikaly MG, Zaytoun GM, Abdelnoor A. Association of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness. The Wolfram or DIDMOAD syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 1985, 60, 823-828.
55. Boutzios G, Lavadas S, Marinakis E, Opie N, Economou F, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine and metabolic aspects of the Wolfram syndrome. *Endocrine* (2011) 40:10-13.
56. Cano A, Molines L, Valéro R, Simonin G, Paquis-Flucklinger V, Viallettes B and the French Group of Wolfram syndrome. *Diabetes Care* (2007) 30: 9.
57. Zmysłowska A, Fendler W. Szadkowska A, Borowiec M, Mysliwiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Buraczewska M, Fulmanska-Anders M, Mianowska B, Pietrzak I, Rzeźnik D, Młynarski W. Glycemic variability in patients with Wolfram syndrome is lower than in type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2015.
58. Homa K, Stefanski A, Zmyłowska A, moleda P, Bryskiewicz ME, Majkowska L. False diagnosis of type 1 diabetes mellitus and its complications in Wolfram syndrome – is it the reason for the low number of reported cases in this anomaly?. *Endokrynologia Polska*, 65; 5, 2014.
59. Barret TG, Bunday SE, Fielder AR, Good PA. Optic atrophy in Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Eye* (1997) 11, 882-888.
60. Chacón-Camacho O, Arce-González R, Granillo-Álvarez M, Flores-Limas S, Ramírez M, Zenteno JC. Expansiono f the clinical ocular spectrum of Wolfram syndrome in a family carrying a novel WFS1 gene deletion. *Ophthalmic Genetics*, 2013; 34(4): 243-248.
61. Zmysłowska A, Fendler W, Niwald A, Ludwikowska-Pawlowska M, Borowiec M, Antosik K, Szadkowska A, Młynarski W. Retinal thinning as a marker of disease progresión in patients with Wolfram syndrome. *Diabetes care* 2015, 38 e36-e37.

62. Gabreels BA, Swaab DF, De Kleijn DP et al. The vasopressin precursor is not processed in the hypothalamus of Wolfram syndrome patients with diabetes insipidus: evidence of the involvement of PC2 and 7B2. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4026-4033.
63. Pennings RJE, Bom SJH, Cryns K, Flothmann K, Huygen PLM, Kremer H, Van Camp G, Cremers CWRJ. Progression of low-frequency sensorineural hearing loss (DFNA6/14-WFS1). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*
64. Cryns K, Thys S, Van Laer L et al. The WFS1 gene, responsible for low frequency sensorineural hearing loss and Wolfram syndrome, is expressed in a variety of inner ear cells. *Histochem Cell Biol* 2003; 119 (3): 247-256.
65. Bessalova IN, Van Camp G, Bom SJH, Brown DJ, Cryns K, DeWan AT, Erson AE, Flothmann K, Kunst PM, Kurnool P, Sivakumaran TA, Cremers WRJ, Leal SM, Burmeister M, Lesperance MM. Mutations in the Wolfram syndrome gene (WFS1) are a common cause of low frequency sensorineural hearing loss. *Human Molecular Genetics*, 2001, 10: 22: 2501-2508.
66. Chausseot A et al. Neurologic features and genotype – phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Ann Neurol* 2011; 69: 501-508.
67. Waschbisch A, Volbers B, Struffert T, Hoyer J, Schwab S, Bardutzky J. Primary diagnosis of Wolfram syndrome in an adult patient – Case report and description of a novel pathogenic mutation. *Journa of the Neurological Sciences* 300 (2011) 191-193.
68. Hershey T, Lugar HM, Shimony JS, Rutlin J, Koller JM, et al. (2012) Early brain vulnerability in Wolfram syndrome. *PLoS ONE* 7(7): e40604.
69. Mathis S, Maisonobe T, Neau JP. Neuropathy in Wolfram syndrome. *European Journal of Medical Genetics* 54 (2011) 73 – 75.
70. Pickett KA, Duncan RP, Paciorkowski AR, Permutt MA, Marshall B, Hershey T, Earhart GM. Balance impairment in individuals with Wolfram syndrome. *Gait and posture* 36 (2012) 619-624.
71. Swift M, Gorman Swift R. Psychiatric disorders and mutations at the Wolfram syndrome locus. *Biol Psychiatry* 2000;47: 787-793.
72. Sequeira A, Kim C, Seguin M et al. Wolfram syndrome and suicide: evidence for a role of WFS1 in suicidal and impulsive behavior. *Am J Med Gen B Neuropsychiatr Genet* 2003; 119B (1): 108-113.
73. Kytövuori L, Seppänen A, Martikainen MH, Moilanen JS, Kamppari S, Särkioja T, Remes AM, Räsänen P, Rönnemaa T, Majamaa K. WFS1 variants in Finnish patients with diabetes mellitus,

sensorineural hearing impairment or optic atrophy, and in suicide victims. *Journal of Human Genetics* (2013) 58, 495-500.

74. Yuca SA, Rendtorff ND, Boulahbel H, Lodahl M, Tranebjaerg L, Cesur Y, Dogan M, Yilmaz C, Akgun C, Acikgoz M. Rapidly progressive renal disease as part of Wolfram syndrome in a large inbred Turkish family due to a novel WFS1 mutation (p.Leu511Pro). *European Journal of Medical Genetics* 55 (2012) 37-42.

75. Sobhami M, Tabatabaifar MA, Rajab A, Kajbafzadeh AM, Noori-Dalooi MR. Significant expressivity of Wolfram syndrome: phenotypic assessment of two known and one novel mutation in the WFS1 gene in three Iranian families. *Mol Biol Rep* (2014) 41: 7499-7505.

76. Haghghi A, Haghghi A, Setoodeh A, Saleh-Gohari N, Astuti D, Barret TG. Identification of homozygous WFS1 mutations (p.Asp211Asn, p.Gln486*) causing severe Wolfram syndrome and first report of male fertility. *European Journal of Human Genetics* (2013) 21, 347-351.

77. Lui Z, Sakakibara R, Uchiyam T et al. Bowel dysfunction in Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 472-473.

78. Zenteno JC, Ruiz G, Pérez-Cano HJ, Camargo M. Familial Wolfram syndrome due to compound heterozygosity for two novel WFS1 mutations. *Molecular vision* 2008; 14: 1353-1357.