

## ENDOCRINOLOGÍA

# DIABETES MELLITUS Y ATROFIA ÓPTICA: LA CLAVE DEL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE WOLFRAM

Milena Gil-Collado\*

## SUMMARY

Wolfram syndrome or DIDMOAD is a rare neurodegenerative and multisystemic disease with: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness caused by a mutation in the protein wolframin. Early diagnosis and prevention of complications are the two branches of its treatment, because even though an important progression in the treatment has been done, with substances such as 4-phenylbutyric acid, there is still no curative treatment.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Wolfram (SW) o DIDMOAD es una enfermedad neurodegenerativa multisistémica descrita por primera vez por Wolfram y Wagener en 1938, en una familia donde 4 de 8 hermanos presentaban Diabetes Mellitus (DM) juvenil y atrofia óptica.<sup>26</sup> Es llamada DIDMOAD por su asociación con Diabetes Insípida, Diabetes Mellitus, Atrofia Óptica y sordera por sus siglas en inglés o DIDMOADUD por su asociación con disfunción urinaria.<sup>13,16</sup> Se ha

documentado que solo 14-58% de los pacientes presentan todas estas manifestaciones.<sup>13,16</sup> Es por esto que en el 2001 se definieron los criterios para el diagnóstico: presencia de DM y atrofia óptica bilateral progresiva, antes de los 15 años.<sup>15</sup> El SW es una enfermedad autosómica recesiva con prevalencia variable. En Inglaterra se describe 1/770.000, en Norteamérica 1/100.000 y en Líbano 1/68.000 por el alto índice de consanguinidad en esta última población.<sup>16,21</sup> BAAF

\*Médico Cirujano – UCIMED. Correspondencia: -E-Mail: milegilc@gmail.com

Palabras clave: Síndrome de Wolfram, Atrofia Óptica, Diabetes Mellitus, Diabetes Insípida, Sordera, DIDMOAD

## FISIOPATOLOGÍA

En 1994 se describió el gen del cromosoma 4p16.<sup>1</sup> responsable de la enfermedad al cual se le dio el nombre WFS1.20 WFS1 codifica para una proteína con 890 aminoácidos y un peso molecular de 100kD llamada Wolframina, proteína integral de la membrana del retículo endoplásmico (RE).<sup>6,21</sup> En todo individuo sano, cuando existe una sobrecarga de las funciones del RE se acumulan proteínas desdobladas y defectuosas causando el fenómeno llamado estrés del retículo endoplásmico.<sup>7</sup> Existe un mecanismo llamado UPR por sus siglas en inglés (*unfolded protein response*) que restituye la homeostasis realizando tres funciones principales: permite el doblamiento adecuado de las proteínas, aumenta el tamaño del RE y degrada las proteínas defectuosas. Se cree que la Wolframina es parte de este sistema al generar una retroalimentación negativa que evita la destrucción celular generada por el estrés; pero, en el SW cuando este mecanismo esta ausente, la célula entra en apoptosis.<sup>13,17,22</sup> En un estudio realizado en ratones, se detectó que la mutación de la Wolframina causaba una disminución de 40-50% de la secreción de la insulina, indicando que la Wolframina está involucrada en el procesamiento

post transducción, permitiendo el doblamiento y ensamblaje de la insulina.<sup>11</sup> Además, se localiza en los gránulos secretores de insulina, permitiendo el procesamiento de la proinsulina y su acidificación y para la exocitosis.<sup>21,24</sup> Las células comúnmente afectadas por la ausencia de esta proteína son las de alta demanda secretora, por ejemplo el páncreas, las neuronas, el corazón, el cerebro, el músculo esquelético y el oído interno; también se encuentra en menor proporción en placenta, pulmón, hígado y riñón.<sup>13,16,21</sup> Adicionalmente se conoce que la Wolframina también está involucrada en la homeostasis del calcio del retículo endoplásmico.<sup>14</sup> El SW se debe a varios factores: la disfunción celular, la apoptosis que genera una pérdida de masa funcional progresiva y la disfunción en la secreción de la insulina entre otros.<sup>11</sup>

## MUTACIONES GENÉTICAS

Hay 8 exones en el gen WFS1, la mayoría de las mutaciones que producen el SW se dan en el exón 8.<sup>16,21</sup> Hay múltiples mutaciones que causan este síndrome, pero una misma mutación puede generar distintos fenotipos.<sup>22</sup> Existe una enfermedad similar llamada WFS2 detectada en 16 pacientes de Jordania, que presentan los síntomas típicos

del WFS1 pero con úlceras gástricas, sangrado digestivo y deficiencia en la agregación plaquetaria.<sup>1</sup> Este síndrome no será mencionado posteriormente ya que no es el objetivo de esta revisión.

## CLÍNICA

Las características clínicas y edad de aparición de los síntomas principales del SW, se presentan en el cuadro 1 al igual que una estadística global de los 254 pacientes de los estudios revisados.

### Diabetes Mellitus

Todos los pacientes con SW presentan DM insulino-dependiente de aparición temprana, ya que se requiere su presencia para hacer el diagnóstico.<sup>21</sup> Es la primera manifestación en el 86% de los pacientes y su edad de aparición promedio es 6,1 años.<sup>22</sup> En Francia se realizó una comparación en 78 pacientes con SW o DM tipo 1. Se detectó que los pacientes con SW carecían de mediadores autoinmunes, tenían un mejor control glicémico, un menor índice de cetosis diabética y un requerimiento menor de insulina.<sup>5</sup> En otros estudios se determinó que la hipoglicemia severa es más común en pacientes con SW debido principalmente a la incapacidad de estos pacien-

tes de detectar síntomas de hipoglicemia por su disfunción neurológica.<sup>22</sup> También, se describió que en el 39% de los pacientes con SW se detectaron niveles de péptido-C.20 Estos datos sugieren que en el SW hay células beta residuales.<sup>5</sup>

### **Atrofia óptica**

La atrofia óptica bilateral es el segundo signo de aparición en el 74% de los pacientes.<sup>22</sup> Los síntomas iniciales son: disminución leve de la agudeza visual, daltonismo leve y pérdida de la visión periférica que continua con una alteración progresiva, hasta que finalmente culmina con ceguera total aproximadamente 8 años posterior al diagnóstico.<sup>16,21</sup> Esto se debe a que la wolframina se localiza en las células ganglionares de la retina, en los fotoreceptores y en los astrocitos de la porción proximal del nervio óptico.<sup>3,16,21</sup> La edad promedio de aparición es a los 10,6 años.

El diagnóstico se hace con la presencia de palidez bilateral del disco óptico, reducción de los campos visuales y alteración en los potenciales evocados.<sup>3</sup> Se recomienda realizar una valoración oftalmológica a todo paciente con DM tipo 1.<sup>16</sup>

### **Diabetes insípida**

La diabetes insípida se presenta aproximadamente a los 12,7 años y está presente solamente en un

62% de los pacientes. Usualmente es de origen central y responde adecuadamente a vasopresina.<sup>21</sup>

### **Sordera neurosensorial**

Los síntomas se detectan tardíamente ya que es una enfermedad lentamente progresiva que inicia con sonidos de alta frecuencia. El diagnóstico usualmente se realiza por audiometría.<sup>13,16</sup> Esta manifestación neurosensorial se debe a una alteración en la corteza auditiva y a nivel del oído ya que la Wolframina se encuentra distribuida en la mayoría de sus células como: las pilosas de la cóclea y el vestíbulo, las espirales del ganglio, las de Dieters y las de la estría vascular.<sup>19,21</sup> Se debe realizar una audiometría a toda sospecha de SW.

### **Anomalías del tracto urinario**

Un 50% de los pacientes presentan anomalías del tracto urinario con manifestaciones como hidrouretronefrosis, incontinencia, enuresis y nicturia debido a la presencia de vejiga neurogénica secundaria a la neuropatía autonómica.<sup>16,17</sup> Si no se detecta tempranamente, puede generar complicaciones como insuficiencia renal aguda o crónica.<sup>16</sup>

### **Manifestaciones neurológicas**

Un 65% de los pacientes presentan alteraciones neurológicas debido

a la presencia de Wolframina en la mayoría de las neuronas. Entre estas la apnea central y la pérdida del reflejo nauseoso que predispone a la broncoaspiración y la neumonía son las más mortales.<sup>13</sup> La epilepsia es un signo comúnmente encontrado en estos pacientes.<sup>16,21</sup> Además se puede presentar ataxia cerebelosa con alteración de la marcha y pérdida del balance, neuropatía periférica, anosmia, afasia, mioclonia, retardo mental o motor y demencia.<sup>17,18,22</sup>

### **Enfermedad psiquiátrica**

En un estudio realizado en 68 pacientes, 60% tenían alteraciones psicológicas y 16% presentaron intentos suicidas. Los episodios de depresión, ansiedad y síntomas somáticos se dan con mayor frecuencia que los desórdenes de conducta, impulsividad y agresión.<sup>12</sup>

### **Alteración gonadal**

En el sexo masculino se presenta hipogonadismo en un 34% de los pacientes y este puede ser hipergonadotrófico o hipogonadotrófico.<sup>16,22</sup> Además pueden presentar infertilidad y disfunción eréctil.<sup>21,22</sup> Esto se debe principalmente a una reducción significativa en el número de espermatozoides y en las células de Sertoli.<sup>10</sup> El sexo femenino no presenta alteración excepto algunas alteraciones del

Cuadro 1. Características clínicas y la edad promedio de aparición en pacientes con Diagnóstico de Síndrome de Wolfram.								
Características clínicas	Barret et al. (45 pacientes) United Kingdom <sup>16</sup>		Kinsley et al. (68 pacientes) <sup>16</sup>		Lombardo et al. (7 pacientes) <sup>16</sup>		Medlej et al. (31 pacientes) Libano <sup>16</sup>	
	Prevalencia %	Promedio años (rango)	Prevalencia %	Promedio años (rango)	Prevalencia %	Promedio años (rango)	Prevalencia %	Promedio años (rango)
Diabetes mellitus	100	6 (0-16)	100	6,5 (1-26)	100	4,5 (3-6)	100	6 (4-12)
Atrofia óptica	100	11 (0 -19)	100	12,6 (6-30)	100	11 (9-14)	100	9 (5-20)
Diabetes insípida	73	14 (0,25 – 40)	51	14,8 (4-41)	57	10,5 (10-11)	87	9 (4-26)
Pérdida auditiva	62	16 (5-39)	51	19 (9-43)	83	9 (6-13)	64,5	16 (7-24)
Anomalías urológicas	58	- (10-44)	54	15,2 (7-41)	14,2	10	41	-
Complicaciones neurológicas	62	- (5-44)	69	-	-	-	70,9	-
Características clínicas	Ganie et al. (7 pacientes) India del Norte <sup>9</sup>		Fuscaldó et al. (10 pacientes) Costa Rica <sup>8</sup>		Marshall et al. (18 pacientes) Washington <sup>17</sup>		Rohayem et al. (50 pacientes) Europa <sup>22</sup>	
	Prevalencia %	Promedio años (rango)	Prevalencia %	Promedio años (rango)	Prevalencia %	Promedio años (rango)	Prevalencia %	Promedio años (rango)
Diabetes mellitus	100	6,5 (1-17)	100	5,4 (2-9)	94 *	6,3 (2,3-14)	100	5,4 (1-17)
Atrofia óptica	100	13 (9-19)	100	9,5 (6-13)	94 **	8,7 (5-15,3)	92	9 (2-18)
Diabetes insípida	87	14,5 (9-27)	80	11,7 (6,5-17)	72	10,6 (6-17)	52	13 (5-22)
Pérdida auditiva	57	15,5 (9-16)	90	10,6 (5-13)	78	9,0 (1,7-25,8)	68	10 (1-20)
Anomalías urológicas	-	-	-	-	45	-	48	5 (1-22)
Complicaciones neurológicas	-	-	70	14,5 (9-21)	73	-	62	11 (1-22)
Alteración olfatoria	-	-	-	-	72	-	-	-
Edad de diagnóstico	-	-	-	12,8 (8-19)	-	14,6	-	-
Características clínicas	Rohayem et al. (50 pacientes) Europa <sup>22</sup>		Aloi et al. (9 pacientes) Italia <sup>1</sup>		Prevalencia de las características clínicas y la edad promedio de aparición en 254 pacientes con SW			
	Prevalencia %	Promedio años (rango)	Prevalencia %	Promedio años (rango)	Prevalencia %		Promedio años (rango)	
Diabetes mellitus	100	5,6 (3,8-8,7)	100	8,7 (4-14)	99,6		6,1	
Atrofia óptica	100	9,3 (5-20)	100	(6-16)	98,0		10,6	
Diabetes insípida	44	15 (10-23)	33	(7-16)	62,2		12,7	
Pérdida auditiva	11	15	44	10,8 (1 - 16)	61,0		14,0	
Anomalías urológicas	55	-	-	-	50,0		11,2	
Complicaciones neurológicas	22	-	-	-	64,9		11,7	

\* Único paciente sin diabetes mellitus presentaba atrofia óptica y sordera con estudios genéticos positivos

\*\* Único paciente sin atrofia óptica presentaba diabetes mellitus insulino dependiente con historia familiar de SWF

ciclo menstrual.<sup>16</sup>

### Otras manifestaciones

Los pacientes pueden presentar dismotilidad intestinal, gastroparesia, incontinencia fecal, úlcera péptica y estreñimiento.<sup>16,17</sup>

A nivel cardiovascular presentan estenosis pulmonar, comunicación interventricular, tetralogía de Falot y arritmias.<sup>16</sup>

Presentan diversas alteraciones hormonales como: disminución de la hormona de crecimiento (45%),

deficiencia de corticotrofina (20%) e hipotiroidismo.<sup>4,16,22</sup>

Presentan malformaciones estructurales con movilidad articular limitada, espina bífida y malformación de extremidades.

La anosmia es muy frecuente (72%) pero poco diagnosticada.

### CAUSAS DE MUERTE

Un 65% de los pacientes mueren antes de los 35 años.<sup>1,16</sup> La primera causa de muerte es el fallo

respiratorio por atrofia del tallo cerebral.<sup>12</sup> La segunda es debido a insuficiencia renal secundaria a infecciones.<sup>6</sup>

### PATOLOGÍA

En el SW, se observa una disminución significativa del volumen intracraneano con atrofia en el tallo cerebral y cerebelo y de manera más sutil, en la región lingual, precentral y frontal; asociadas con la visión,

función motora y las funciones corticales superiores.<sup>12,17,22</sup> Otros hallazgos importantes son: la atrofia de los núcleos talámicos y olivares inferiores y la base pontina.<sup>13</sup> El páncreas presenta una disminución marcada de los islotes pancreáticos productores de insulina, pero con una estructura y anatomía pancreática normal.<sup>13</sup> A nivel visual, se reporta atrofia y desmielinización del nervio, tracto y quiasma óptico asociado a atrofia del núcleo geniculado lateral y pérdida de células ganglionares de la retina.<sup>2</sup> En algunos casos se presenta atrofia del sistema visual central.<sup>3,13,17</sup> Un 50% de los pacientes presentan atrofia de la glándula pituitaria posterior, asociado a atrofia de los núcleos paraventricular y supraóptico encargados de la producción de la vasopresina.<sup>3,13,17</sup> A nivel hipotalámico, presentan una disminución de neuronas productoras de vasopresina y en el núcleo paraventricular, un acúmulo de precursores de vasopresina.<sup>4</sup> Existe una atrofia completa del órgano de Corti con ausencia de células pilosas, degeneración de las neuronas cocleares y atrofia del nervio coclear. Presentan atrofia de bulbo olfatorio, tracto olfatorio y núcleo geniculado.<sup>13,16</sup>

## TRATAMIENTO

Actualmente no existe ninguna

terapia curativa, pero estudios recientes han desarrollado agentes que podrían prevenir la apoptosis mediada por el estrés del RE.<sup>12</sup> Shang et al. en un estudio publicado en Marzo del 2014, demostraron que existe una chaperona química que asiste en el doblamiento y tránsito proteico, llamada ácido 4-fenil butírico. Esta molécula disminuye la actividad de la vía de UPR (unfolded protein response) y tiene la capacidad de restaurar la síntesis y secreción de la insulina en ratones; un gran avance hacia el posible tratamiento de esta y otras enfermedades relacionadas con el estrés del RE.<sup>12,24</sup> El ácido tauroursodeoxicólico es otro medicamento prometedore.<sup>25</sup> Se ha detectado que la pioglitazona podría ser beneficiosa ya que en ratones protege a las células beta de la apoptosis.<sup>18</sup> La prevención de las complicaciones es el objetivo del tratamiento actual y la detección temprana del SW es fundamental para prevenirlas.<sup>17</sup> Inicialmente el tratamiento más importante es la insulina, usualmente estos pacientes requieren dosis de insulina más bajas, pero es importante mantener un control glicémico adecuado. Un estudio realizando en 50 pacientes demostró, que la prevalencia de diabetes insípida, sordera, síntomas neurológicos y psiquiátricos fue menor en pacientes con un mejor control

glicémico.<sup>6</sup> Esto demostrando que la fisiopatología del SW no se debe solo a la deficiencia de wolframina si no también a los efectos nocivos de la hiperglicemia.<sup>22</sup> El tratamiento con tiamina ha demostrado en algunos casos un mejor control glicémico y un requerimiento menor de insulina.<sup>16</sup> Algunos pacientes requieren cateterización urinaria intermitente y/o anticolinérgicos, otros suplementación con vasopresina en casos de diabetes insípida. Cualquier falla terapéutica acelera la progresión de la enfermedad, es por esto la importancia de un control endocrinológico, urológico, oftalmológico y psiquiátrico estricto.<sup>16</sup>

## PORTADORES DEL SW

El SW es una enfermedad autosómica recesiva, y por lo tanto presenta portadores de la enfermedad, en Inglaterra 1/354 y en Estados Unidos 1/100.<sup>21</sup> Awata et al. describieron que al ser portador, existe un mayor riesgo de desarrollar DM tipo 1, y otros estudios lo relacionan con la DM tipo 2.<sup>2,23</sup> Otros autores han descrito una asociación con la sordera neurosensorial con sonidos de baja frecuencia; y también a alteraciones psiquiátricas como episodios de depresión severa, psicosis,



síndrome cerebral orgánico, impulsividad y agresión.<sup>16,19</sup>

## CONCLUSIONES

El SW es una enfermedad de muy baja incidencia y por lo tanto, puede pasar desapercibida y causar complicaciones, por lo que su detección temprana y el tratamiento precoz es fundamental. Se debe sospechar esta patología en todo paciente que presente DM no autoinmune y pérdida visual y posterior a esto se puede realizar un examen genético.<sup>21</sup>

## RESUMEN

El Síndrome de Wolfram es una enfermedad neurodegenerativa y multisistémica llamada DIDMOAD por las siglas en inglés de sus principales manifestaciones: Diabetes Insípida, Diabetes Mellitus, Atrofia Óptica y Sordera. Se debe a una mutación en una proteína del retículo endoplásmico llamada wolframina. La detección temprana de esta patología y la prevención de sus complicaciones, son la clave para el tratamiento ya que a pesar de que existen estudios recientes que han demostrado avances prometedores con sustancias como el ácido 4-fenil butírico, aún no se conoce una cura.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aloï C et al. Wolfram Syndrome: New Mutations, Different Phenotype. *PLoS ONE* 2012; 7(1):e29150. doi:10.1371/journal.pone.0029150
2. Awata T et al. Missense variations of the gene responsible for Wolfram syndrome in Japanese. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268:612–616
3. Bonnet Wersinger D et al. Impairment of Visual Function and Retinal ER Stress Activation in Wfs1-Deficient Mice. *PLoS ONE* 2014; 9(5): e97222.
4. Boutzios G et al. Endocrine and metabolic aspects of the Wolfram syndrome. *Endocrine* 2011; 40: 10-13.
5. Cano A et al. Microvascular diabetes complications in Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness [DIDMOAD]): an age- and duration-matched comparison with common type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(9):2327-30.
6. d'Annunzio G et al. Wolfram Syndrome (Diabetes Insipidus, Diabetes, Optic Atrophy, and Deafness): clinical and genetic study. *Diabetes Care* 2008; 31 (9): 1743-1745
7. Fonseca S et al. Wolfram syndrome 1 gene negatively regulates ER stress signaling in rodent and human cells. *J Clin Invest*. 2010; 120(3): 744–55.
8. Fuscaldo C et al. Síndrome de Wolfram Reporte de 10 casos en Costa Rica. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*.
9. Ganie MA et al. Presentation and clinical course of Wolfram (DIDMOAD) syndrome from North India. *Diabet. Med.* 2011; 28: 1337–1342
10. Haghighi A et al. 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
11. Hatanaka M et al. Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) product localizes to secretory granules and determines granule acidification in pancreatic b-cells. *Human Molecular Genetics* 2011; 20 (7): 1274-1284
12. Hershey T et al. Early Brain Vulnerability in Wolfram Syndrome. *PLoS ONE* 2012; 7(7): e40604.
13. Hilson JB et al. Wolfram syndrome: a clinicopathologic correlation. *Acta Neuropathol* 2009; 415-28
14. Inoue H et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nature Genetics* 1998; 20, 143–48.
15. Khanim F et al. WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome and associated diseases. *Hum Mutat* 2001; 17 (5): 357-367
16. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Ped Diabetes* 2010; 28-37.
17. Marshall BA et al. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8:64
18. Pickett K et al. Early presentation of gait impairment in Wolfram Syndrome. *Journal of Rare Diseases* 2012; 7:92
19. Plantinga RF et al. Hearing Impairment in Genotyped Wolfram Syndrome Patients. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*

- 2008; 117(7):494-500
20. Polymeropoulos MH et al. Linkage of the gene for Wolfram syndrome to markers on the short arm of chromosome 4. *Nat Genet* 1994; 8: 95-97
21. Rigioli L et al. Wolfram syndrome and WFS1 gene. *Clini Genet* 2011; 79: 103-117
22. Rohayem J et al. Diabetes and Neurodegeneration in Wolfram Syndrome: a multicenter study of phenotype and genotype. *Diabetes Care* 2011; 1503-10.
23. Sandhu MS et al. Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:951–953
24. Shang L et al.  $\beta$ -Cell Dysfunction Due to Increased ER Stress in a Stem Cell Model of Wolfram Syndrome. *Diab* 2014; 63: 923-33.
25. Urano F. Wolfram Syndrome iPS Cells: The First Human Cell Model of Endoplasmic Reticulum Disease. *Diabetes* 2014; 63:844–46
26. Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of 4 cases. *Mayo Clin Proc* 1938; 715-18
27. Zmyslowska A et al. Wolfram syndrome in the Polish population: novel mutations and genotype–phenotype correlation. *Clin Endocrinology* (2011), 636–41