



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

SÍNDROME WOLFRAM: SERIE DE CASOS DE UN HOSPITAL MEXICANO
DE TERCER NIVEL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
ERICK GONZÁLEZ GUZMÁN

TUTORA DE LA TESIS: DRA. PALOMA ALMEDA VALDÉS

CIUDAD DE MÉXICO A 25 DE MARZO DE 2024



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.

ÍNDICE.

1.- INTRODUCCIÓN.....	3
1.1.- Epidemiología.....	3
1.2.- Genética del WS.....	3
1.3.- Fisiopatología.....	4
1.4.- Manifestaciones clínicas.....	4
1.5.- Diagnóstico del WS.....	5
1.6.- Tratamiento.....	5
1.7.- Pronóstico.....	5
2.- METODOLOGÍA.....	6
3.- RESULTADOS.....	6
4.- DISCUSIÓN.....	8
5.- CONCLUSIONES.....	10
6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	10

1.- INTRODUCCIÓN.

El síndrome Wolfram (WS) es un trastorno neurodegenerativo con herencia autosómica recesiva causado por mutaciones en el gen *WFS1* (1). Se trata de un trastorno sumamente raro, definido históricamente por un conjunto de manifestaciones clínicas características, que incluyen la deficiencia de arginina-vasopresina, diabetes mellitus, atrofia del nervio óptico y sordera neurosensorial, síndrome llamado también por sus iniciales en inglés DIDMOAD. Una proporción significativa de pacientes desarrollan también trastornos neurológicos, psiquiátricos, endocrinos y del tracto urinario adicionales, que complican más el manejo clínico (2). Alrededor de la mitad de los pacientes desarrollan déficits neurológicos significativos, siendo el deterioro cognitivo una característica neurodegenerativa mayor cada vez más reconocida (3).

1.1.- Epidemiología.

Se ha estimado una prevalencia del WS de 1 en 160,000-770,000 personas a nivel mundial (4). En estudios epidemiológicos más recientes basados en la genotipificación molecular del gen *WFS1* se reportó una prevalencia estimada de 1 en 54,478 habitantes en un distrito de Sicilia (5) y de 1 en 805,000 en el norte de la India (6). Sin embargo, se requieren más estudios para generar mejores estimaciones en la prevalencia del WS en la población, basados en un diagnóstico molecular confirmado sobre todo en pacientes que no presentan el fenotipo clásico (2).

1.2.- Genética del WS.

El WS ha sido clasificado en dos tipos: el WS tipo 1 (WS-1) y el tipo 2 (WS-2) con base en el defecto genético subyacente y en la presentación clínica. El WS-1 es por mucho el tipo más prevalente (2), sólo pocos pacientes con WS-2 han sido reportados a nivel mundial y estos presentan mutaciones recesivas en el gen *CISD2* (7).

El gen *WFS1* fue identificado en 1998. Se localiza en el cromosoma 4p16, está constituido por ocho exones, y codifica la wolframina, una glucoproteína transmembrana de 890 aminoácidos (aa) localizada en el retículo endoplásmico (ER), la cual consiste en nueve segmentos transmembrana y una región hidrofílica larga en ambos extremos terminales. Esta se expresa fuertemente en el tejido cerebral, retina, en las células β pancreáticas, corazón, pulmones y placenta (8). A la fecha, se han reportado alrededor de 200 mutaciones en el gen *WFS1*, y la mayoría de ellas se encuentran en el exón 8 y son inactivadoras (mutaciones sin sentido o por desplazamiento del marco de lectura) (9). La región del exón 8 codifica el dominio transmembrana y C-terminal, el cual es importante para la función de esta proteína (8). En un subgrupo de pacientes se ha reportado la presencia de mutaciones autosómicas dominantes en el gen *WFS1*, las cuales tienden a resultar en fenotipos más leves, siendo la atrofia óptica y la sordera neurosensorial particularmente prominentes (10)

El WS-2 también tiene un modo de herencia autosómica recesiva y es causado por mutaciones en el gen de la proteína 2 que contiene el dominio de azufre de hierro *CDGSH (CISD2)*, el cual se localiza en el cromosoma 4p22-q23 y consiste de tres exones (7). Este codifica una proteína dedo de zinc llamada "proteína pequeña intermembrana del retículo endoplásmico" (ERIS por sus siglas en inglés), la cual se expresa fuertemente en tejidos como el páncreas y el cerebro (11).

1.3.- Fisiopatología.

La wolframina es una proteína multifuncional que regula una gran variedad de funciones celulares, particularmente la interacción dinámica con las mitocondrias en las membranas asociadas a mitocondria (MAMs) en el ER. Esta se ha implicado en múltiples vías de señalización celular cruciales, incluida la señalización de la insulina, la homeostasis del calcio, la regulación de la apoptosis y la respuesta al estrés del ER (2).

La wolframina es clave para mantener la homeostasis del ER y el WS es un paradigma de las enfermedades causadas por el estrés del ER. Cuando la homeostasis del ER se altera, existe acumulación de proteínas no plegadas/mal plegadas e inicia un estado de estrés con la activación de una red de vías de señalización dirigidas a mitigar el estrés y generar proteínas para la supervivencia celular, proceso conocido como la respuesta a proteínas no plegadas (UPR por sus siglas en inglés). La activación de la UPR resulta en la regulación a la alta de genes codificantes de proteínas chaperonas moleculares, expansión del tamaño del ER, una reducción en la traducción y un incremento en la degradación de proteínas anormales que se han acumulado en el RE. La UPR es benéfica, pero esta resulta insuficiente para reducir el estrés o reiniciar la homeostasis del ER bajo condiciones de estrés crónico, lo cual genera una respuesta maladaptativa que estimula la apoptosis celular (12, 13).

La wolframina juega un rol fundamental en la regulación de la señalización de la insulina y de las células β pancreáticas. En modelos de ratones con desactivación del gen *Wfs1* se demostró una reducción progresiva en la masa de células β , asociado a una arquitectura alterada de los islotes de Langherhans y un contenido total de insulina pancreática muy reducido, al compararlo con ratones *Wfs1* silvestres (14). Así mismo se ha visto que la wolframina regula la función de la ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarco/endoplásmico (SERCA), una proteína importante en la homeostasis de calcio de las células β (15).

Por otro lado, la deficiencia de wolframina altera las dinámicas mitocondriales y esta característica se ha asociado a un desarrollo y supervivencia neuronal alterados. El silenciamiento del gen *Wfs1* en células HEK (células embrionarias de riñón humano 293) indujo una regulación a la alta de genes relacionados a disfunción y degeneración mitocondrial, sugiriendo que una pérdida de la wolframina precipita degeneración celular mediante la disfunción mitocondrial (16).

1.4.- Manifestaciones clínicas.

A pesar de que se usa frecuentemente el acrónimo DIDMOAD para describir las características clínicas clásicas del WS, no todos los pacientes exhiben el fenotipo completo. El desarrollo de diabetes insulino-dependiente no autoinmune y atrofia óptica bilateral antes de los 15 años de edad son características definitorias de este trastorno e, históricamente, el criterio mínimo para diagnosticarlo (2, 8).

El hallazgo patológico característico es la degeneración de las células ganglionares retinianas, el cual causa pérdida de la agudeza visual progresiva, pérdida de la visión a color (discromatopsia) o escotomas, con atrofia óptica bilateral, y este es diagnosticado a una edad promedio de 10-11 años (17).

El desarrollo de diabetes mellitus es debido a una pérdida crónica de las células β de los islotes pancreáticos y ocurre en el 98% de los pacientes con SW, a una edad promedio de 6 años (18). Esta difiere de la diabetes tipo 1 en que se suele diagnosticar a menor edad, raramente presenta anticuerpos positivos, la cetoacidosis diabética es rara y suelen tener menores requerimientos diarios de insulina (8).

La deficiencia de vasopresina y la sordera neurosensorial son menos comunes, pero aun así son consideradas características mayores del WS (2). La deficiencia de vasopresina es causada por una pérdida de las neuronas hipotalámicas productoras de vasopresina, esta se diagnóstica en promedio a los 14 años de edad y ocurre en aproximadamente 70% de los casos (8, 17). La sordera neurosensorial ocurre en la infancia tardía, en promedio a los 12.5 años de edad, y ocurre entre el 48-75% de los pacientes, los cuales experimentan una pérdida auditiva lenta y progresiva (19).

Las alteraciones neurológicas se encuentran presentes en alrededor del 53% de los pacientes, con una edad media reportada de 15 años y se caracterizan por una combinación variable de ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, deterioro cognitivo, disartria, epilepsia y disfunción autonómica (2). Los trastornos del tracto urinario incluyen dilatación de las vías urinarias, vejiga neurogénica e incontinencia vesical, los cuales se han reportado en alrededor del 19% de pacientes, con edad promedio de inicio a los 20 años y con otro pico de incidencia a los 33 años (2, 8).

Además de las manifestaciones ya mencionadas los pacientes pueden presentar otras alteraciones endocrinológicas como hipogonadismo primario o secundario, el cual es más frecuente en hombres. También se han reportado casos con deficiencia de hormona del crecimiento y alteración en la secreción de corticotropina de origen hipofisario o hipotalámico (8).

El término de trastorno similar a síndrome Wolfram o “Wolfram-like” se ha usado para referirse a aquellos casos en los que se ha encontrado mutaciones con herencia autosómica dominante del gen *WFS1*. A pesar de que no se ha definido el espectro de manifestaciones en estos pacientes, se considera que el fenotipo es usualmente menos grave desde una perspectiva neurológica. La atrofia óptica con o sin la sordera neurosensorial son las manifestaciones más frecuentes de esta forma de enfermedad (2, 20).

1.5.- Diagnóstico del WS.

Como se mencionó previamente, el diagnóstico se ha realizado históricamente con la combinación de la presencia de diabetes insulino-dependiente y atrofia óptica bilateral antes de los 15 años. Sin embargo por sus características clínicas diversas, se ha sugerido que el WS-1 se puede diagnosticar también en los siguientes escenarios: una manifestación mayor y dos menores y en el contexto de dos de las manifestaciones DIDMOAD (cualquiera de estas) (8).

El uso de pruebas genéticas como la secuenciación de exoma y genoma, son herramientas importantes para confirmar o descartar el diagnóstico de WS. Se recomienda realizar la secuenciación completa del gen *WFS1* en el contexto de que se encuentre disponible esta herramienta (8).

1.6.- Tratamiento.

En la actualidad no existe tratamiento efectivo para revertir o reducir la progresión de la enfermedad y el manejo se dirige principalmente al soporte de las manifestaciones clínicas (2). En la actualidad se están estudiando opciones de tratamiento para el WS-1 que tienen como diana terapéutica modular el estrés del RE, la homeostasis de calcio del RE y la proteostasis celular.

1.7.- Pronóstico.

El WS-1 tiene una alta morbilidad y mortalidad, y la esperanza de vida promedio es de alrededor de 30 años (rango de 25-49).

2.- METODOLOGÍA.

En este estudio retrospectivo se describen las características de los casos con diagnóstico clínico, con o sin confirmación genética, de WS valorados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en la Ciudad de México, en el periodo de tiempo de 1980-2024.

Se realizó la búsqueda en el archivo clínico del Instituto incluyendo todas las personas con diagnóstico registrado de “Síndrome de Wolfram”, “Síndrome similar a Wolfram” o “Síndrome Wolfram-like” y con los códigos CIE 11 “5A61.5” y CIE 10 “E13.8” en episodios de consulta externa, atención en urgencias, atención en el área de radio-oncología y en episodios de hospitalizaciones en el área de urgencias, piso o terapia intermedia/intensiva. Se revisó el expediente clínico de cada uno de estos casos y se registraron los datos relevantes para este estudio.

Para el análisis estadístico los datos se resumieron como frecuencias y porcentajes para los datos cualitativos, mientras que las variables cuantitativas se resumieron como medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico de acuerdo a la distribución de los datos, determinada mediante las pruebas Shapiro-Wilk. Se utilizó el software SAS® OnDemand for Academics para realizar el análisis estadístico de los datos.

3.- RESULTADOS.

Se identificaron ocho pacientes con un diagnóstico compatible, de los cuales seis contaban con diagnóstico de WS-1, cuatro eran hombres (66.6%) y dos mujeres (33.3%), de estos, cinco habían sido confirmados mediante secuenciación genética del gen *WFS1*. Otras dos mujeres contaban con el diagnóstico de síndrome similar a Wolfram por mutaciones dominantes en estado heterocigoto del gen *WFS1*. No se documentó la presencia de ningún caso de WS-2 (ausencia de deficiencia de vasopresina y presencia de sangrado de tubo digestivo) o de mutaciones en el gen *CISD2*. Las características clínicas principales de cada caso se resumen en la Tabla 1.

Respecto a los pacientes con diagnóstico de WS-1 la edad media al diagnóstico fue de 10.1 años (± 7.44 SD, mínima 3, máxima 21), de los seis casos uno falleció a la edad de 32 años, dos perdieron seguimiento en el Instituto y tres continuaban en seguimiento; de estos últimos, la edad actual promedio es de 28 años (mínima 25 y máxima 31). Cinco casos contaban con confirmación genética con mutaciones en el gen *WFS1*, un caso con variante patogénica homocigota (c.2416G>C, p. Ala806Pro); tres casos eran hermanos y los tres contaban con la misma variante patogénica heterocigota compuesta, con un alelo heredado vía paterna con una mutación sin sentido en el exón 5 con transición de guanina por citosina en el codón 177 que cambia una arginina por una prolina y un alelo heredado vía materna con delección de 16 pares de bases en el exón 8 que condiciona un cambio en el marco de lectura generando un codón de paro prematuro (c.1354del16). El caso restante presentó una variante patogénica heterocigota compuesta con un alelo mutante heredado vía paterna y el otro alelo considerado como mutación *de novo*.

Todos los casos tenían diagnóstico de diabetes insulino dependiente diagnosticada en la infancia a una edad promedio de 5.6 años (± 2.94 SD, mínima 2, máxima 10); el 83.3% utilizaba un esquema de múltiples dosis de insulina y sólo un caso se encontraba con microinfusora, dos pacientes utilizaban metformina y ningún paciente utilizaba otro fármaco antidiabético. Sólo tres casos contaban con medición de péptido C el cual se

encontró indetectable (<0.1, 0.01 y 0.07 ng/mL) y sólo en un caso se realizó medición de anticuerpos anti-GAD65 los cuales fueron negativos. En cuanto a complicaciones microvasculares de la diabetes sólo dos casos desarrollaron retinopatía diabética, un caso proliferativa y el otro no proliferativa leve; ningún caso presentó nefropatía diabética y dos casos polineuropatía sensitiva distal. Ningún caso presentó alguna complicación macrovascular. De igual manera, todos los casos presentaron atrofia del nervio óptico bilateral diagnosticada más tardíamente que la diabetes, a una edad promedio de 12.5 años (± 5.36 SD, mínima 7, máxima 18).

El 50% desarrollaron deficiencia de vasopresina a una edad promedio de 18 años (± 2.65 SD, mínima 16, máxima 21), todos fueron tratados con desmopresina vía oral. El 50% desarrolló algún grado de hipoacusia neurosensorial con edad promedio al diagnóstico de 17.6 años (± 3.06 SD, mínima 15, máxima 21), de estos ninguno requirió el uso de un auxiliar auditivo. El 66.6% presentó alguna manifestación neurológica, la edad al diagnóstico promedio fue de 24.2 años (± 6.08 SD, mínima 17, máxima 31); de estas dos casos presentaron neuropatía periférica, un caso epilepsia y un caso neuropatía autonómica, no se documentó ningún caso de deterioro cognitivo. El 83.3% de los casos presentaron algún trastorno de las vías urinarias, diagnosticado a una edad promedio de 20 años (± 4.55 SD, mínima 16, máxima 26); cuatro pacientes presentaron vejiga neurogénica, tres casos hidronefrosis y cuatro infecciones de vías urinarias de repetición. El 83.3% desarrolló alguna manifestación psiquiátrica, de las cuales la más frecuente fue el trastorno depresivo mayor recurrente (50%), un caso fue diagnosticado con trastorno de ansiedad generalizada, un caso con trastorno obsesivo compulsivo, un caso con trastorno límite de la personalidad, un paciente presentó un evento de psicosis y un caso tenía antecedente de intento de suicidio. La edad promedio al diagnóstico de estas manifestaciones fue de 18 años (± 6.67 SD, mínima 7, máxima 24).

En cuanto a manifestaciones endocrinológicas reportadas menos frecuentemente, el 100% de los hombres con WS-1 (cuatro casos) presentaron hipogonadismo hipergonadotrófico diagnosticado a una edad promedio de 20.7 años (± 2.87 SD, mínima 17, máxima 25). Ninguna de las dos mujeres fueron diagnosticadas con hipogonadismo. No se documentó en ningún caso deficiencia de hormona del crecimiento o hipocortisolismo central.

Se registraron las comorbilidades que no han sido asociadas al WS-1, de estas una paciente contaba con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto, una paciente con hipotiroidismo subclínico, un paciente se encuentra en vigilancia por un seminoma testicular clásico tratado quirúrgicamente, éste y otro paciente cuentan con densidad mineral ósea baja para la edad y otro paciente cuenta con diagnóstico de disinergia defecatoria tipo 1 y con antecedente de pancreatitis leve de etiología no determinada. El paciente que falleció a los 32 años, padeció enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal secundaria a hidronefrosis y fue operado de paratiroidectomía subtotal (tres y media paratiroides) por hiperparatiroidismo terciario, la causa de la defunción en este caso fue una neumonía con riesgo de microorganismos multidrogosresistentes y falla cardíaca aguda descompensada.

En cuanto a los dos casos de síndrome similar a Wolfram documentados, ambos pertenecían a la misma familia. El caso índice fue una mujer de 61 años, la cual se estudió por sospecha de diabetes monogénica, por su historia personal y familiar, realizándose en ella un panel de múltiples genes asociados a diabetes monogénica, documentándose una variante patogénica en estado heterocigoto del gen *WFS1* c.1525_1539del (p.Val509_Try513del). La paciente fue diagnosticada con diabetes no insulino dependiente desde los 37 años y se encontraba en manejo con insulina basal, metformina, glibenclamida e iSGLT2. Contaba con medición de péptido C no estimulado, encontrándose con reserva pancreática de células β preservada (1.83 ng/mL), no contaba con medición de anticuerpos anti-GAD65. En cuanto a la evaluación de otras manifestaciones se encontró con hipoacusia neurosensorial de bajas frecuencias, asintomática a los 61 años, así como infecciones de vías urinarias recurrentes desde la menopausia; en valoraciones oftalmológicas no se encontraron datos de

atrofia del nervio óptico. No se documentó la presencia de deficiencia de vasopresina, manifestaciones neurológicas, psiquiátricas u otras alteraciones endocrinas. Se realizó la secuenciación del gen *WFS1* en los familiares de la paciente siendo portadores de la misma mutación su madre, dos hermanos y cuatro hijos. De sus familiares portadores de la mutación, dos de sus hijos tenían diagnóstico de diabetes no insulino dependiente, diagnosticada a los 17 y 25 años de edad, sus dos hermanos y su madre también padecían diabetes, aparentemente ninguno contaba con diagnóstico de hipoacusia o atrofia óptica, sin embargo estos no eran pacientes en nuestra Institución, por lo que no contamos con más detalles de su padecimiento. Sólo una de sus hijas portadora de la mutación es paciente del hospital, la mutación se documentó a la edad de 41 años y ella es vista en la clínica de trastornos de la alimentación por anorexia nervosa purgativa diagnosticada a los 16 años de edad, trastorno depresivo mayor a los 27 años y trastorno por consumo de alcohol. En ella no se ha realizado diagnóstico de diabetes mellitus, pero al revisar su expediente cuenta con múltiples determinaciones de glucosa alterada en ayuno y no ha sido tamizada aún para atrofia del nervio óptico o hipoacusia neurosensorial.

Tabla 1. Características clínicas principales de los casos reportados.

Caso	Género	Edad al diagnóstico (años)	Confirmación genética	Diabetes Mellitus	Atrofia óptica	Deficiencia de vasopresina	Hipoacusia	Trastornos neurológicos	Alteraciones vías urinarias	Manifestaciones psiquiátricas	Hipogonadismo
Síndrome Wolfram											
1	Mujer	7	No	Sí (7)	Sí (7)	No	No	Sí (22)	Sí (16)	Sí (22)	No
2	Hombre	21	Sí	Sí (10)	Sí (18)	Sí (21)	Sí (21)	Sí (27)	Sí (21)	Sí (20)	Sí
3	Mujer	18	Sí	Sí (2)	Sí (18)	No	No	No	Sí (infancia)	Sí (7)	No
4	Hombre	5	Sí	Sí (5)	Sí (8)	Sí (16)	Sí (15)	No	No	No	Sí (23)
5	Hombre	7	Sí	Sí (7)	Sí (8)	No	Sí (17)	Sí (31)	Sí (26)	Sí (17)	Sí (23)
6	Hombre	3	Sí	Sí (3)	Sí (16)	Sí (17)	No	Sí (17)	Sí (17)	Sí (24)	Sí (17)
Síndrome similar a Wolfram											
1	Mujer	61	Sí	Sí (37)	No	No	Sí (61)	No	Sí	No	No
2	Mujer	41	Sí	Prediabetes (39)	No	No	No	No	No	Sí (Anorexia 16)	No

**Entre paréntesis se especifica la edad al diagnóstico en años para cada manifestación clínica.

4.- DISCUSIÓN.

En esta serie de casos, en la cual se incluyeron seis pacientes con WS-1 y dos con síndrome similar a Wolfram, encontramos datos consistentes con la literatura previa, con una prevalencia casi universal de diabetes insulino dependiente y atrofia del nervio óptico de inicio en la infancia-adolescencia en los casos de WS-1 (2). En los casos en los que se midió el péptido C, este fue compatible con ausencia de reserva pancreática de células β , y en el caso en que se midieron los anticuerpos anti-GAD65, estos fueron negativos, compatible una etiología no autoinmune como se ha reportado clásicamente en este padecimiento. Así mismo, en estos últimos pacientes, la prevalencia de deficiencia de vasopresina (50%) fue ligeramente menor a la reportada previamente de alrededor del 70% (8, 17) y la de hipoacusia neurosensorial de grado variable fue similar a reportes anteriores de entre el 48-75% (19). La presencia de alteraciones neurológicas fue frecuente, similar a lo reportado previamente, siendo la neuropatía (periférica y autonómica) la manifestación más frecuente en esta serie. Los trastornos de vías urinarias se presentaron muy frecuentemente, en el 83.3% de los casos, siendo las alteraciones más frecuentes la vejiga neurogénica y las infecciones de vías urinarias de repetición, esto en contraste con la frecuencia más baja reportada en otros estudios (2, 8), con edad de inicio similar a la descrita previamente, a los 20 años.

En nuestra serie encontramos tasas elevadas de manifestaciones psiquiátricas (83.3%) en las personas con WS-1, siendo la más frecuente el trastorno depresivo mayor recurrente en el 50% de los pacientes. En series pasadas se encontró una frecuencia de problemas psiquiátricos del 60%, incluyendo depresión, psicosis, deterioro cognitivo, agresividad impulsiva, trastorno obsesivo compulsivo e intento de suicidio (21).

De manera interesante, encontramos una alta tasa de hipogonadismo hipergonadotrófico (66.6%) en los casos de WS-1, afectando al 100% de los hombres con este diagnóstico, esta prevalencia es bastante mayor a la reportada en estudios previos (7-30%). En un estudio reciente en el cual se estudiaron ocho pacientes pediátricos con WS (3 hombres y 5 mujeres), se encontró una prevalencia de hipogonadismo primario del 50% (4 casos), este afectaba a 67% de los hombres y 40% de las mujeres (22). Estos datos y los de nuestra serie sugieren que el hipogonadismo primario podría ser una manifestación mucho más frecuente de lo reportado previamente, que se puede presentar desde edades tempranas y que podría ameritar tamizaje periódico en personas con WS, principalmente en hombres. No documentamos ningún caso de disfunción hipofisaria anterior (deficiencia de GH o de ACTH), las cuales han sido reportadas infrecuentemente en la literatura (23). Así mismo encontramos dos casos de densidad mineral ósea baja para la edad en dos de los hombres con WS-1, la cual podría explicarse por la presencia de hipogonadismo y de diabetes insulino dependiente en estos pacientes.

En 2011 se describió por primera vez el síndrome similar a Wolfram. Clínicamente este se caracteriza por la triada de diabetes mellitus, atrofia óptica e hipoacusia neurosensorial y suele tener un fenotipo atenuado con respecto al WS, sin embargo al ser un síndrome descrito recientemente existe aún mucho que se desconoce sobre sus características clínicas. Los fenotipos descritos varían desde un WS franco hasta fenotipos más leves con co-ocurrencia de diabetes e hipoacusia moderada, con o sin atrofia del nervio óptico u otras manifestaciones sistémicas. En una revisión sistemática reciente se evaluaron un total de 86 personas con este diagnóstico, en este estudio la manifestación más común fue la hipoacusia neurosensorial (94%), seguido de la atrofia óptica (87%), diabetes mellitus (44%), síntomas neurológicos (19%), síntomas psiquiátricos (16%), otras manifestaciones endocrinológicas (11%), síntomas urológicos (6%) y deficiencia de vasopresina (7%). La combinación de hipoacusia y atrofia del nervio óptico sin otras manifestaciones adicionales fue el fenotipo más común, encontrado en 47% de los pacientes. La manifestación más temprana fue la hipoacusia con una

mediana de edad de 1.5 años (rango de 0-44), seguida de la diabetes con una mediana de 6 años (rango de 0-70) y atrofia óptica a los 15 años (rango 2-78) (24). Una de las pacientes con síndrome similar a Wolfram de nuestra serie presentó como manifestación principal diabetes mellitus no insulino-dependiente con reserva pancreática preservada, además de hipoacusia asintomática e infecciones de vías urinarias de repetición, con ausencia de atrofia del nervio óptico. Su hija, la otra paciente evaluada en nuestro hospital con síndrome similar a Wolfram, presentó como principal comorbilidad manifestaciones psiquiátricas (anorexia nervosa, trastorno depresivo mayor y abuso de alcohol) desde la segunda década de la vida y probablemente esté desarrollando un trastorno del metabolismo de la glucosa (prediabetes). A pesar de que se ha asociado frecuentemente el trastorno depresivo mayor y el trastorno por abuso de sustancias al WS (21), sólo encontramos un caso reportado en la literatura de anorexia nervosa asociada a WS en un hombre de 14 años de edad (25), por lo que sería difícil establecer si existe una relación entre este síndrome y la presencia de trastornos de la conducta alimentaria en nuestra paciente con síndrome similar a Wolfram. Aparentemente la principal manifestación del resto de los familiares afectadas de la paciente es la diabetes mellitus.

En todos los casos que reportamos, el tratamiento fue de soporte, enfocado a manejar las manifestaciones y complicaciones asociadas del SW y el síndrome similar a Wolfram. En nuestra serie sólo un paciente con WS falleció a los 32 años de edad, compatible con la esperanza de vida reportada de estos pacientes. No contamos con seguimiento de dos de los casos en los últimos 10 y 14 años, de manera respectiva y los tres casos que mantienen un seguimiento activo se encuentran entre los 25 y 31 años de edad. Los dos casos de síndrome similar a Wolfram son mayores, de 42 y 62 años respectivamente, compatible con el fenotipo más leve que presentan las personas con este síndrome.

5.- CONCLUSIONES.

El WS y el síndrome similar a Wolfram son entidades muy infrecuentes; en nuestro hospital que es una institución de tercer nivel y centro de referencia de pacientes con trastornos endocrinológicos, sólo encontramos ocho casos con estos diagnósticos desde 1980 hasta la fecha. Los pacientes con WS presentan distintas combinaciones de manifestaciones clínicas que deterioran de manera importante su calidad de vida y dificultan el manejo terapéutico de estos y siguen teniendo una esperanza de vida corta por lo que es importante el desarrollo de estrategias terapéuticas enfocadas en reducir o limitar la progresión de la enfermedad y no solamente en tratar las manifestaciones y complicaciones establecidas. En nuestra serie encontramos una tasa elevada de hipogonadismo primario la cual podría ser una manifestación más frecuente de la reportada previamente. Consistentemente con lo reportado, los casos de síndrome similar a Wolfram tienen un fenotipo atenuado, con manifestaciones menos floridas y más leves que las presentes en el WS clásico.

6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Rigoli L, Bramant P, et al. Genetic and clinical aspects of Wolfram syndrome 1, a severe neurodegenerative disease. *Pediatr Res* 2018
2. Mishra R, Benson Chen, et al. Wolfram syndrome: new pathophysiological insights and therapeutic strategies. *Ther Adv Rare Dis* 2021; 2: 1–21.
3. Chausseot A, Bannwarth S, Rouzier C, et al. Neurologic features and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Ann Neurol* 2011; 69: 501–508.
4. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 6.
5. Lombardo F, Salzano G, Di Bella C, et al. 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.
6. Ganie MA, Laway BA, Nisar S, et al. Presentation and clinical course of Wolfram (DIDMOAD) syndrome from North India. *Diabetic Med* 2011; 28: 1337–1342.
7. 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: 673–683.
8. Rigoli L, Caruso V, et al. Wolfram Syndrome 1: From Genetics to Therapy. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 3225.
9. Rigoli, L.; Di Bella, C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Curr. Opin. Pediatr* 2012; 24: 512–517.
10. Rendtorff N, Lodahl M, Boulahbel H, et al. Identification of p.A684V missense mutation in the WFS1 gene as a frequent cause of autosomal dominant optic atrophy and hearing impairment. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1298–1313.
11. Chen Y, Wu Y, Kirby R, et al. A role for the CISD2 gene in lifespan control and human disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010, 1201, 58–64.
12. Hetz C, Chevet E and Oakes SA. Erratum: proteostasis control by the unfolded protein response. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 1088–1088.
13. Delprat B, Rieusset J and Delettre C. Defective endoplasmic reticulum–mitochondria connection is a hallmark of Wolfram syndrome. *Contact* 2019; 2: 251525641984740.
14. Abreu D, Asada R, et al. Wolfram syndrome 1 gene regulates pathways maintaining beta-cell health and survival. *Lab Invest* 2020; 100: 849–862.
15. Zatyka M, Da Silva Xavier G, et al. Sarco(endoplasmic reticulum ATPase is a molecular partner of Wolfram syndrome 1 protein, which negatively regulates its expression. *Hum. Mol. Genet.* 2015, 24, 814–827.
16. Chen Y-F, Kao C-H, Chen Y-T, et al. CISD2 deficiency drives premature aging and causes mitochondria-mediated defects in mice. *Genes Dev* 2009; 23: 1183–1194.
17. Barrett TG, Bunday SE and Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1458–1463.
18. Barrett TG and Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 838–841.
19. de Heredia ML, Cléries R and Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med* 2013; 15: 497–506.
20. Majander A, Bitner-Glindzicz M, Chan CM, et al. Lamination of the outer plexiform layer in optic atrophy caused by dominant WFS1 mutations. *Ophthalmology* 2016; 123: 1624–1626.
21. Reiersen A. et al. Psychiatric Diagnoses and Medications in Wolfram Syndrome. *Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol* 2022; 10(1): 163-174.
22. Frontino, G. Pediatric Wolfram Syndrome Type 1: should gonadal dysfunction be part of the diagnostic criteria?. *Front Endocrinol* 2023; 14.

23. Serbis, A. et al. Wolfram Syndrome 1: A Pediatrician's and Pediatric Endocrinologist's Perspective. In *J Mol Sci* 2023; 24(4): 3690.
24. de Muijnck, C. et al. Delineating Wolfram-like syndrome: A systematic review and discussion of the WFS1-associated disease spectrum. *Surv Ophthal* 2023; 68: 641-654.