

## **Presentación de dos hermanos con síndrome de Wolfram**

### **Presentation of Two Brothers with Wolfram Syndrome**

**Josefina Chang Velázquez<sup>1</sup>, Jacqueline Machin Pérez<sup>2</sup>, Daniuby Pérez Aguedo <sup>3</sup>, Elisa Tamayo Lamothe <sup>1</sup>, Elena Rodríguez Font <sup>4</sup>**

1. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Oftalmología. Asistente. Hospital Docente Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Holguín. Cuba.

2. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Oftalmología. Hospital Docente Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas. Holguín. Cuba.

3. Especialista de Primer Grado en Oftalmología. Hospital Docente Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas. Holguín. Cuba.

4. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Endocrinología. Hospital Docente Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas. Holguín. Cuba.

---

### **RESUMEN**

El síndrome de Wolfram es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con transmisión autosómica recesiva, caracterizada por la presencia de diabetes mellitus y atrofia óptica, también pueden estar presentes la diabetes insípida y la disacusia neurosensorial explicando el acrónimo DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera). Cursa con diversas manifestaciones clínicas, además, como la dilatación de las vías urinarias, alteraciones neurológicas, alteraciones psiquiátricas y alteraciones gonadales. La diabetes mellitus, de aparición precoz y con poca prevalencia de cetoacidosis y la atrofia óptica se consideran criterios diagnósticos fundamentales en este síndrome. Se presenta en la infancia, lo que da lugar a una mayor dificultad diagnóstica y terapéutica, con una elevada morbimortalidad y deterioro de la

calidad de vida por las afectaciones neurológicas y urológicas. Se presentaron dos pacientes, hermanos, con síndrome de Wolfram y sus manifestaciones oftalmológicas, cuyo diagnóstico se realizó por la presencia de diabetes mellitus en la primera década de la vida y atrofia óptica bilateral, ahora con 18 y 11 años de edad, respectivamente.

**Palabras clave:** síndrome de Wolfram, DIDMOAD, atrofia óptica.

---

## ABSTRACT

Wolfram syndrome is a progressive neurodegenerative disease with an autosomal recessive inheritance, characterized by the presence of diabetes mellitus and optic atrophy, diabetes insipidus and neurosensorial deafness can also be present, explaining the acronym DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness). The syndrome shows some various clinical manifestations such as urinary tract dilation and, neurological, psychiatric and gonadal disorders. The early onset diabetes mellitus, a low prevalence of ketoacidosis and an optic atrophy are considered key diagnostic criteria in this syndrome. It occurs during childhood what leads to a bigger diagnostic and therapeutic difficulty, with an elevated morbi-mortality and deterioration of the quality of life due to the neurological and urological affectations. Two brother patients with Wolfram syndrome and his ophthalmological manifestations were reported, whose diagnosis was made by the presence of diabetes mellitus in the first decade of life and bilateral optic atrophy, now they are 18 and 11 years old.

**Keywords:** Wolfram syndrome, DIDMOAD, optic atrophy.

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wolfram, es un trastorno autosómico recesivo con penetrancia incompleta, constituido por la asociación de diabetes insípida (DI), diabetes mellitus (DM), atrofia óptica y sordera, por lo que también es conocido como DIDMOAD, cursa además con diversas manifestaciones clínicas como la dilatación de las vías urinarias, alteraciones en el sistema nervioso central, alteraciones psiquiátricas y alteraciones gonadales. Es descrito por primera vez por Dr. J. Wolfram en 1938 al observar la enfermedad en cuatro de ocho hermanos, que presentaban diabetes mellitus y atrofia óptica<sup>1</sup>. Su prevalencia es de 1 en 100 000 a 770 000<sup>1-3</sup> y en niños es de 1 en 550 000<sup>1, 4</sup>, existe el 27% de consanguinidad en los casos<sup>1, 3, 5</sup>.

La patogenia no se conoce y se ha postulado una degeneración gradual de los tejidos derivados del neuroectodermo. El diagnóstico se basa en la clínica y los estudios genéticos son una herramienta disponible para confirmarlo. En 1997 se identifica el gen WFS1 en la región 4p16.1 como gen responsable, está constituido por ocho exones y sintetiza una proteína transmembrana de 890 aminoácidos, denominada wolframina, esta se localiza en el retículo endoplasmático de las células del cerebro, páncreas, corazón, huesos, pulmón, hígado y riñón<sup>1, 2, 5, 6</sup>.

Se cree que su función es la de favorecer la supervivencia celular disminuyendo las señales del estrés generadas en el retículo endoplasmático, y también juega un rol en la homeostasis del calcio, por lo que cuando se produce una alteración de la wolframina hay apoptosis celular que se traduce en la aparición de diabetes mellitus por apoptosis de las células B del páncreas y atrofia óptica por degeneración de los axones del nervio óptico. En el año 2000 se encuentra un segundo locus en el cromosoma 4q que se llama WFS2. Este gen codifica una proteína llamada ERIS que se localiza en el retículo endoplasmático de las mitocondrias y se cree que puede jugar un rol en la homeostasis del calcio en forma similar a como lo hace la wolframina<sup>1, 2</sup>.

La historia natural de este síndrome sugiere que casi todos los pacientes desarrollarán la mayoría de las complicaciones de esta enfermedad neurodegenerativa progresiva, evoluciona lentamente pero con mayor rapidez cuanto más precoz sea el inicio. El curso es progresivo en 10-20 años. El buen control de la diabetes no influye en el pronóstico. La edad de fallecimiento es en la tercera o cuarta década generalmente por fallo respiratorio central con atrofia del troncoencéfalo o por insuficiencia renal terminal<sup>1, 3, 5, 7</sup>.

## **PRESENTACIÓN DE LOS CASOS**

### Caso 1

Paciente femenina de 18 años de edad que a los cinco años de edad comienza con poliuria y polidipsia por lo que se le realiza glicemia y se diagnostica diabetes mellitus, a los 11 años comienza con disminución de la visión y se constata atrofia óptica bilateral.

Complementarios:

Glicemia: 18 mmol/L

Examen Oftalmológico:

Agudeza visual sin cristales: 0,1 ambos ojos

Cicloplejia:

Ojo derecho: -0,50 -1,00x100° (0,2)

Ojo izquierdo: -0,50 -1,00x100° (0,2)

Presión intraocular:

Ojo derecho: 18 mmHg

Ojo izquierdo: 19 mmHg

Biomicroscopía del SA: sin alteraciones

Fondo de ojo: papila de bordes bien definidos con gran palidez en toda su extensión ([fig. 1](#))

Test de Ishihara: 0/21 ambos ojos

Audiometría: hipoacusia marcada

Ultrasonido renal: dilatación pielocalicial en ambos riñones

Examen neurológico: negativo

Electrocardiograma: bloqueo de rama derecha

Ecocardiograma: normal



**Fig. 1.** Imagen de fondo de ojo donde se visualiza atrofia óptica

## Caso 2

Paciente masculino de 11 años de edad, con el antecedente familiar de síndrome de Wolfram, hermana mayor, que debuta con diabetes mellitus tipo 1 a los ocho años de edad, a los tres meses ingresó en hospital pediátrico y se le realizó examen oftalmológico diagnosticándose también atrofia óptica bilateral.

Complementarios:

Glicemia: 23 mmol/L

Examen oftalmológico:

Agudeza visual sin cristales 0,1 ojo derecho y 0,05 ojo izquierdo

Cicloplejia:

Ojo derecho: -1,50 -1,50x100° (0,1)

Ojo izquierdo: no mejora

Presión intraocular:

Ojo derecho: 17 mmHg

Ojo izquierdo: 18 mmHg

Biomicroscopía del segmento anterior:

Ojo derecho: opacidad subcapsular posterior puntiforme

Ojo izquierdo: opacidad total del cristalino ([fig. 2](#))

Fondo de ojo: papila de bordes bien definidos con gran palidez temporal ojo derecho

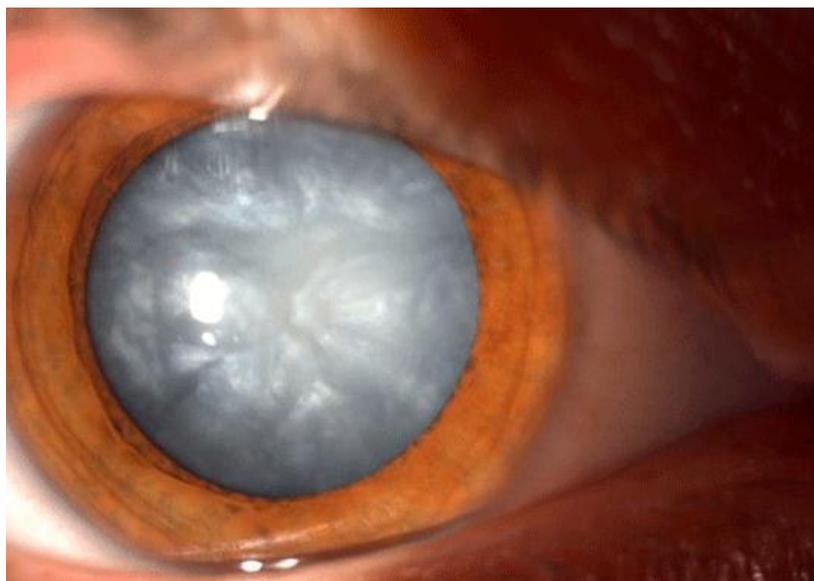
Test de Ishihara: 0/21 ambos ojos

Audiometría: hipoacusia para tonos agudos

Ultrasonido renal: dilatación pielocalicial en ambos riñones

Examen neurológico: negativo

Electrocardiograma y ecocardiograma: normales



**Fig. 2.** Imagen en lámpara de hendidura de catarata total

Estos pacientes fueron concluidos como portadores de síndrome de Wolfram, cuyo diagnóstico se basó en las manifestaciones clínicas, actualmente llevan un seguimiento y tratamiento multidisciplinario con el endocrinólogo, pediatra, otorrinolaringólogo, oftalmólogo, psiquiatra, neurólogo y urólogo.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Wolfram se trata de un trastorno autosómico recesivo; nuestros casos muestran que no existe consanguinidad entre los progenitores como ocurre en el 27% de los pacientes según los estudios realizados<sup>1,3,5</sup>. Presentan diabetes mellitus y atrofia óptica, que son considerados criterios diagnósticos fundamentales del síndrome. La diabetes mellitus parece deberse a un trastorno degenerativo primario de la célula beta, es una diabetes insulino pélica con anticuerpos negativos. Esta suele ser la primera manifestación clínica y aparece en la primera década de la vida, sin tendencia a la cetoacidosis<sup>5, 6</sup>, tal y como se manifiesta en nuestros casos que debutaron a los cinco y ocho años, respectivamente.

El desarrollo de complicaciones como la retinopatía es poco frecuente, menos grave y de progresión más lenta. Existe, asimismo, una baja incidencia de nefropatía y neuropatía. La atrofia óptica que suele aparecer en la segunda década de la vida se presenta en el 100% de los pacientes, es progresiva, bilateral, causa una reducción de la visión del color y pérdida de la visión periférica que lleva a la ceguera entre las dos y tres décadas de la vida<sup>1, 6</sup>.

La wolframina se expresa en las células de la retina; especialmente en las células de Müller y en las amácrinas, como así también en los astrocitos del nervio óptico. Su disfunción puede ser la responsable de la atrofia óptica en estos pacientes<sup>1,8</sup>. Otras manifestaciones oftalmológicas reportadas son la presencia de cataratas ([fig. 2](#)) (29,6 al 66,6%), retinosis pigmentaria (30%), retinopatía diabética (7,6 al 34,6%), maculopatía pigmentaria, glaucoma, reflejos pupilares anormales, nistagmus y miopía<sup>1, 6</sup>.

Los dos casos presentaron atrofia óptica a la edad de once y ocho años con ceguera total para los colores y se presentó catarata en el segundo caso a los tres años de su diagnóstico, ambos son portadores de astigmatismo miópico compuesto. La diabetes insípida aparece en la segunda década, con una prevalencia estimada entre el 73 % al 87 %<sup>1, 5, 6</sup>, o incluso puede estar ausente, como en estos pacientes.

La mayoría desarrollan una sordera neurosensorial bilateral para tonos agudos (con posterioridad se extiende a frecuencias más bajas), que aparece en la segunda década, con una prevalencia del

65-73 %<sup>3, 5</sup>, en estos casos se presentó hipoacusia marcada en el caso 1 y disminución a los tonos agudos en el caso 2.

Las alteraciones urológicas asociadas suelen aparecer en la tercera década en alrededor del 58%, existe una alta prevalencia de vejiga neurogénica, por alteración autonómica y dilatación de las vías urinarias que era atribuida al flujo aumentado debido a la diabetes insípida pero actualmente se describe dilatación de las vías urinarias sin diabetes insípida, indicando esa condición resultante de una degeneración neural<sup>3,6</sup>, en nuestros casos, solo se evidenció, mediante estudios, dilatación pielocalicial de ambos riñones.

La afectación neurológica más común es la ataxia del tronco, que causa inestabilidad al andar y caída, suelen aparecer en la cuarta década de la vida, el examen neurológico de nuestros pacientes fue negativo. En el síndrome de Wolfram la prevalencia de enfermedades graves mentales es del 25%, las enfermedades psiquiátricas más frecuentes son la depresión y los trastornos del comportamiento<sup>5</sup>; no aparece alguna alteración en este sentido en los dos hermanos descritos.

El gen del síndrome de Wolfram puede predisponer a homocigotos a defectos cardíacos congénitos del tronco arterial con una frecuencia baja de malformaciones cardíacas como la tetralogía de Fallot o arritmias ventriculares y auriculares<sup>1, 5</sup>, en el primer caso solo se presentó bloqueo de rama derecha, lo cual no coincide con las investigaciones realizadas.

Otras anormalidades incluyen atrofia gonadal (generalmente hipogonadismo hipergonadotrófico). En general, se produce un retraso en la maduración sexual con testículos pequeños, blandos, atróficos, menstruaciones irregulares y retraso de la menarquia en el 62,5%<sup>5</sup>, este síntoma no se presentó en nuestros pacientes.

El síndrome de Wolfram presenta una morbilidad elevada con gran deterioro en la calidad de vida, así como alta mortalidad. El pronóstico de vida se halla en 25-49 años (media, alrededor de 30 años)<sup>2,5</sup>.

El seguimiento de estos pacientes es complejo pues precisan un enfoque multidisciplinario, tanto para el diagnóstico precoz de toda la patología que puede ir apareciendo, como para su tratamiento<sup>9,10</sup>. El apoyo psicológico o psiquiátrico es también fundamental. En la actualidad el estudio genético permite el diagnóstico antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas, y se puede realizar incluso diagnóstico prenatal<sup>1, 6</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Welschen D, Peralta Alejandro MC, Arroyo Yllanes ME, Fonte-Vázquez A. Síndrome de Wolfram: reporte de casos. *Oftalmol Clin Exp*. 2015 [citado 12 nov 2015]; 8(1):29-38. Disponible en: <http://www.ofthalmologos.org.ar/oce/items/show/285>
2. Gorgojo Martínez JJ, Almodóvar Ruiz F, López Hernández E, Rodríguez Robles A, Donnay Candil S. Síndrome de Wolfram. Comunicación de una nueva familia y revisión de aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad. *Endocrinol Nutr*. 2001 [citado 12 nov 2015]; 48(9). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-sindrome-wolfram-comunicacion-una-nueva-13022107>
3. Esteban Bueno G, Ruano García M, Grandes Velasco S, Villar Gómez de las Heras K. Una familia con síndrome de Wolfram. *Rev Clín Med Fam*. 2013 [citado 12 nov 2015]; 6(1): 54-57. Disponible en: [www.redalyc.org/pdf/1696/169629261011.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/1696/169629261011.pdf)
4. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologist. *Pediatr Diabetes*. 2010 [citado 12 nov 2015]; 11(1): 28-37. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/j.1399-5448.2009.00518.x/>
5. Lou Francés G, Soto Ruiz S, López-Madrado Hernández M J, Macipe Costa R, Rodríguez Rigual M. Síndrome de Wolfram. Estudio clínico y genético en dos familias. *Ann Pediatr (Barc)*. 2008 [citado 12 nov 2015]; 68(1): 54-57. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2532323>
6. Ribeiro MR, Crispim F, Vendramini MF, Moisés RS. Síndrome de Wolfram: da definição às bases moleculares. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 [citado 12 nov 2015]; 50(5): 839-844. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302006000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
7. Marshall BA. Washington University Wolfram Study Group. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 [citado 12 nov 2015]; 8:64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phenotypic+characteristics+of+early+Wolfram+syndrome>.

8. Kawano J, Tanizawa Y, Shinoda K. Wolfram syndrome 1 (Wfs1) gene expression in the normal mouse visual system. *J Comp Neurol*. 2008 [citado 12 nov 2015]; 510(1): 1-23. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.21797/abstract>
  
9. Manaviat MR, Rashidi M, Mohammadi SM. Wolfram Syndrome presenting with optic atrophy and diabetes mellitus: two case reports. *Cases J*. 2009 [citado 12 nov 2015]; 2: 9355. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804005>
  
10. de Heredia ML, Cleries R, Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med*. 2013 [citado 12 nov 2015]; 15(7): 497-506. Disponible en: <http://www.nature.com/gim/journal/v15/n7/full/gim2012180a.html>

Recibido: 18 de enero de 2016

Aprobado: 12 de febrero de 2016

MSc. *Jacqueline Machin Pérez*. Hospital Docente Octavio de la Concepción y de la Pedraja.  
Holguín. Cuba.

Correo electrónico: [jmachin@hpuh.hlg.sld.cu](mailto:jmachin@hpuh.hlg.sld.cu)