

Síndrome de Wolfram: descripción clínica

Gema Esteban Bueno

Presidenta de la Asociación Española para la Investigación y Ayuda al Síndrome de Wolfram

El síndrome de Wolfram (SW) es una rara y compleja enfermedad genética, de transmisión autosómica recesiva (4p) y excepcionalmente herencia mitocondrial o esporádica.

El Dr. J. Wolfram describió el síndrome en 1938 en cuatro de ocho hermanos gemelos en los que se asociaba diabetes mellitus y atrofia óptica¹. Desde entonces, se han publicado 200 casos en literatura médica.

Su frecuencia en España es desconocida; en Estados Unidos es de 1/100.000 habitantes y de 1/770.000 habitantes en Reino Unido¹.

El diagnóstico debe basarse en la clínica compatible; no existe actualmente una prueba de diagnóstico precoz. Los estudios genéticos son una herramienta para su confirmación.

El acrónimo DIDMOAD, con que también se conoce al SW, corresponde a las iniciales en inglés de sus componentes principales: diabetes insípida (DI), diabetes mellitus (DM), atrofia óptica (OA) y sordera (D); ocasionalmente se suman alteraciones del tracto urinario y sistema nervioso. Algunos autores han sugerido la denominación DIDMOADUA, dada la alta frecuencia de las alteraciones urinarias¹.

La DM y la OA están presentes en el 100% de los casos; su asociación es criterio diagnóstico de SW¹. Se puede realizar diagnóstico presuntivo en un niño que presente simultáneamente diabetes mellitus tipo 1 y OA tras descartar otras patologías que incluyan OA o DM (neuropatía óptica hereditaria de Leber, por ejemplo)⁴. El resto de entidades aparece en diferente frecuencia; así, la sordera neurosensorial presenta una prevalencia de 73%, la DI de 62%, la afectación de la vía urinaria 58% y las anomalías neurológicas 62%. La prevalencia de algunas entidades puede ser mayor, dado que su curso asintomático hace que no se investiguen sistemáticamente.

La DM tipo 1 se presenta a una edad media de 6 años, seguida por OA que suele aparecer en torno a los 11 años. La DI central suele aparecer en torno a los 14 años, la sordera neurosensorial se suele presentar también en la segunda década (en torno a los 16 años), las anomalías del tracto urinario en la tercera (en torno a los 20 años), seguidas por complicaciones neurológicas que se suelen presentar en la cuarta década (en torno a los 35 años)³.

Hay pocos estudios sobre la edad de fallecimiento, que suele ser inferior a los 50 años, generalmente por fallo respiratorio central con atrofia del troncoencéfalo¹ o secundariamente a la afectación urológica. La historia natural del síndrome sugiere que casi todos los pacientes desarrollarán la mayoría de las complicaciones de esta enfermedad neurodegenerativa progresiva¹. Desgraciadamente el diagnóstico del SW suele implicar devastadoras consecuencias físicas y emocionales.

A continuación se desarrollan los aspectos clínicos del Wolfram. Hay que tener en cuenta que en este tipo de patologías crónicas progresivas de inicio en la infancia deben evaluarse también los planos psicológico y social tanto del afectado como de la familia, aspectos que han sido valorados en la Tesis doctoral "Aproximación al tratamiento integral del Síndrome de Wolfram"¹.

ALTERACIONES ENDOCRINAS

La DM presenta diferencias clínicas respecto a la DM tipo 1 que es importante conocer. Habitualmente se comporta como DM tipo 2.

No tiene tendencia a la cetosis. Se han descrito

casos que incluso tras cinco años sin tratamiento con insulina no la desarrollaron.

Las complicaciones microvasculares son poco frecuentes incluso tras 25 años de evolución de la DM. Presenta neuropatía diabética sólo 9%, retinopatía diabética 7% (es menos grave y de progresión más lenta)¹ y no existe glomeruloesclerosis diabética histológicamente comprobada.

En el SW no hay pruebas de enfermedad significativa de las arterias coronarias cardiacas, mientras que el 25% de las muertes en la DM tipo I se atribuye a problemas miocárdicos. Los anticuerpos contra islotes pancreáticos son negativos, a diferencia de su alta incidencia en DM tipo 1⁵.

El tratamiento de esta DM es similar al de la clásica y consiste en una rutina diaria de inyecciones de insulina, control de la dieta, ejercicio y frecuentes comprobaciones de los niveles de glucemia.

La DI se debe a un fallo en la eliminación de ADH por la hipófisis posterior. Se trata de un déficit parcial de ADH al que se puede añadir un componente nefrogénico por alteración anatómica de la vía urinaria. En algunos estudios necrópsicos realizados se encontró degeneración bilateral de los núcleos hipotalámicos, atrofia de la neurohipófisis y la protuberancia. Este defecto da lugar a que se produzca un fallo en la concentración renal de la orina que ocasiona grandes pérdidas de orina diluida (agua libre). Esto origina una deshidratación celular y extracelular que estimula la sed y genera polidipsia. Otra sintomatología que puede aparecer es astenia, sequedad de piel y mucosas e incluso estreñimiento si la cantidad de fluido eliminado por la orina no es reemplazado. Al presentarse la DI en personas que ya padecen una DM, el aumento de volumen de orina es a veces erróneamente atribuido a un mal control de la DM. En muchos pacientes el primer signo que empieza a alertar es la aparición de enuresis nocturna en un niño que ya había desarrollado control de la orina. La poliuria puede ser parcial o totalmente controlada con hormona antidiurética.

Otras anomalías endocrinas son hipotiroidismo, retraso de la maduración sexual, ginecomastia y retardo del crecimiento.

APARATO GENITOURINARIO

Existe generalmente retraso en la maduración sexual. Una alta proporción de hombres presentan testículos pequeños, blandos, atróficos y, con menos frecuencia, ginecomastia. Muchas mujeres tienen menstruaciones irregulares, baches amenorreicos y retraso en la menarquia. Parece existir una predisposición a abortos de repetición, aunque existen casos de mujeres que han tenido hijos no afectados por SW.

El perfil gonadal demuestra hipogonadismo hipergonadotrófico³. La anomalía típica del tracto urinario es hidronefrosis bilateral e hidrouréteres. Destaca la dilatación progresiva del tracto urinario superior en ausencia de obstrucción.

La dilatación de la vía urinaria suele ser asintomática y está presente en 86% de los casos que se investigan, lo cual debe realizarse sistemáticamente dada su significación pronóstica, ya que se suele acompañar de infecciones de repetición que abocan a la insuficiencia renal crónica¹.

La afectación urológica junto a las alteraciones neurológicas son las principales causas que conllevan en este síndrome un desenlace fatal.

La dilatación de la pelvis renal se atribuye parcialmente al alto aporte de orina que recibe la vía urinaria como consecuencia de la DI, que produce la ectasia progresiva del tracto urinario superior. El tratamiento con desmopresina disminuye radicalmente la diuresis excesiva y favorece la regresión de la dilatación del tracto urinario. Este mecanismo explica también la dilatación de los uréteres cuando la DI está presente. Por este motivo es muy importante el correcto tratamiento de la DI en el SW. Sin embargo, estas alteraciones también se pueden encontrar en ausencia de DI; en estos casos se deben a la afectación neurovegetativa de la vía urinaria.

La vejiga neurogénica parece ser secundaria a una neuropatía selectiva autonómica, tanto primaria como

secundaria a la DM. Origina una hipoactividad del detrusor que impide frecuentemente la realización de micciones normales. Se generan grandes residuos posmiccionales que requieren sondaje intermitente o permanente.

Los síntomas que se manifiestan son aumento de la frecuencia miccional e incontinencia urinaria por incompetencia del esfínter vesical. Estos síntomas deberían inducir al médico a un estudio temprano para detectar la posible existencia de vejiga neurogénica y/o DI, ya que el diagnóstico precoz y manejo riguroso de estas manifestaciones puede mejorar significativamente la calidad de vida de estas personas y mejorar sus posibilidades de supervivencia.

COMPLICACIONES DIGESTIVAS

Puede presentarse disfagia esofágica, megacolon y dismotilidad intestinal, incluyendo estreñimiento con impactación fecal y diarrea crónica.

COMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS Y NEUROLÓGICAS

Es llamativa la midriasis bilateral con reacción muy lenta de la pupila a estímulos luminosos, incluso con luz brillante, debido a la degeneración axonal y desmielinización sin gliosis en nervios ópticos, quiasma, tractos y radiaciones ópticas.

En el fondo de ojo se observan discos ópticos pálidos claramente definidos. Los tests visuales suelen demostrar la presencia de un escotoma central. Los potenciales evocados muestran anomalías coherentes con afectación del nervio óptico.

Generalmente no existen ni cambios en el fondo de ojo ni signos fluoresceínicos angiográficos de degeneración retiniana.

Normalmente no hay signos de retinopatía diabética; sólo en raras ocasiones los vasos se estrechan o son anormalmente tortuosos. Otras alteraciones oculares menos frecuentes son oftalmoplejia, cataratas, retinopatía pigmentaria y glaucoma.

La atrofia del nervio óptico no se puede corregir con lentes; lo único que se puede hacer para mejorar la visión son estrategias de enseñanza para un buen aprovechamiento de la vista del afectado.

La afectación neurológica más común es la ataxia del tronco, que causa inestabilidad al andar y caídas.

Pueden aparecer mioclonias, que en ocasiones llegan a ser tan intensas que obligan al confinamiento del paciente en una silla de ruedas. También pueden presentar nistagmus, vértigo, disartria, hiporreflexia, hiposmia, temblores, distonía postural, epilepsia o actividad epileptiforme, neuritis-neuralgias. La TAC típica demuestra atrofia generalizada del cerebro, especialmente pontocerebelosa y medular.

ALTERACIONES AUDIOLÓGICAS

Estos pacientes presentan sordera neurosensorial que se inicia como hipoacusia perceptiva solamente para frecuencias altas (en torno a los 8.000 Hz) y posteriormente también se extiende a frecuencias más bajas.

La disminución de audición se diagnostica en 52% de los casos, aunque probablemente su frecuencia sea mayor, ya que muchos son asintomáticos en el momento del diagnóstico. Evoluciona con lentitud, aunque con mayor rapidez cuanto más precoz sea su inicio; en algunos casos, el curso progresivo puede cubrir un período de aproximadamente 10 años. El buen control de la DM puede no tener relación con el desarrollo de sordera intensa.

La sordera de este síndrome es coclear, con test de SISles positivo y respuestas auditivas del troncoencéfalo normales. Los tests de función vestibular no han sido descritos en detalle.

ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS

Las enfermedades crónicas degenerativas suelen presentar afectación psicológica; sin embargo, existe una proporción mayor de la habitual en el SW: destaca una prevalencia de 25% de enfermedades mentales

graves. Esto puede estar relacionado con extensos cambios neuropatológicos en el cerebro de los pacientes con DIDMOAD, aunque diversos estudios lo relacionan con la alteración genética que se muestra en el SW. Esto puede explicar la mayor predisposición a padecer enfermedades psiquiátricas y el exceso de ingresos psiquiátricos e intentos de suicidio de los portadores heterocigotos del gen del SW. Estas personas tienen aproximadamente 26 veces más probabilidad de requerir hospitalización psiquiátrica que los que no son portadores de este gen¹.

Las enfermedades psiquiátricas más frecuentes son la depresión y los trastornos del comportamiento (violencia, agresividad u hostilidad). También pueden presentar ilusiones paranoides, alucinaciones visuales y auditivas, o un comportamiento psicótico. Típicamente en la fase preterminal de su enfermedad algunos desarrollan un síndrome cerebral orgánico y pueden presentar demencia progresiva.

Debido al pleiotropismo con expresión variable que es observado en el SW, algunos pacientes pueden no mostrar afectación psiquiátrica y otros presentarán diferentes síntomas psiquiátricos. Tampoco se pueden relacionar todos los síntomas psiquiátricos que aparezcan con la alteración genética y no existen argumentos para asumir que los síntomas derivados del gen entren a formar parte de un diagnóstico categórico.

La depresión debe ser tratada con antidepresivos tricíclicos, IMAO e ISRS solos o en combinación con drogas antipsicóticas; suelen ser efectivos para controlar los síntomas durante períodos variables.

Las benzodiazepinas no disminuyen la agitación de todos los pacientes.

La toma de conciencia acerca de la prevalencia, gravedad y diversidad de los síntomas psiquiátricos entre los pacientes con SW debería mejorar su manejo clínico.

ANORMALIDADES CARDIACAS

Aunque la frecuencia es baja, pueden aparecer malformaciones cardíacas y arritmias auriculares y

ventriculares. El gen del SW predispone a homocigotos a defectos cardíacos congénitos del tronco arterial.

Muchos pacientes manifiestan taquicardias sinusales y arritmias tanto auriculares como ventriculares. La consideración de estos datos es importante para realizar una valoración rutinaria cardiológica y establecer un tratamiento apropiado que podrá disminuir la mortalidad cardiológica del SW.

ALTERACIÓN GENÉTICA

La enfermedad se debe a alteraciones en una región de DNA localizada en el cromosoma 4, que codifica para una proteína, la wolframina, cuyo papel aún no está completamente aclarado pero que parece implicada en el control del calcio intracelular. Dado que una cantidad apropiada de calcio es imprescindible para el buen funcionamiento de todas las células, cuando hay problemas en la wolframina los tejidos se ven afectados.

Es necesario realizar estudios genéticos que permitirán saber cuáles son las mutaciones en las familias, dar un buen consejo genético y ofrecerles la posibilidad de realizar diagnóstico de portadores y prenatal en caso de un nuevo embarazo¹, hasta que en un futuro, esperamos que no muy lejano, puedan aplicarse terapias que actualmente están en fase de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pena Outeiriño JM, Torrubia Romero FJ, Leal López A, Villodres Duarte A, Cruz Navarro N, Espinosa Olmedo FJ. Alteraciones urológicas en el DIDMOAD. *Urología aplicada* 1990;2:138-42.
2. Swift RC, Sadler DG, Swift M. Psychiatric findings in Wolfram syndrome homocigotes. *Lancet* 1990; 336:667-9.
3. Doménech E, Gómez-Zaera M, Nunes V. Wolfram/DIDMOAD syndrome, a heterogenic and molecularly complex neurodegenerative disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3:249-57.