



## 39 - EL GEN WFS1 EN EL SÍNDROME DE WOLFRAM, SÍNDROME DE WOLFRAM LIKE Y DIABETES TIPO MODY: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y MOLECULAR MEDIANTE PANEL NGS

M.J. Gomes Porras<sup>a</sup>, N. González Pérez de Villar<sup>a</sup>, Y. Fernández Cagigao<sup>a</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>a</sup>, I. González Casado<sup>a</sup>, L. Herranz de La Morena<sup>a</sup> y Á. Campos Barros<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>b</sup>IdiPAZ. Universidad Autónoma de Madrid y CIBER de Enfermedades Raras (U753). ISCIII. Madrid.

### Resumen

**Introducción:** Mutaciones en *WFS1* pueden causar síndrome de Wolfram (SWF; MIM #222300), con herencia AR, y síndrome de Wolfram Like (SWFL; MIM #614296), DMNID, sordera y catarata, con herencia AD.

**Objetivos:** Determinar la frecuencia de variantes en *WFS1* en pacientes con sospecha de SWF/SWFL o MODY.

**Métodos:** Estudio descriptivo mediante revisión de historias clínicas y análisis molecular mediante panel de NGS MonDIAB (V1-3) de una cohorte de 80 pacientes con sospecha clínica de SWF (n = 6) o MODY (n = 74) en un Hospital de tercer nivel, desde 2012 a abril 2019.

**Resultados:** La frecuencia de variantes en *WFS1* fue del 8,8% (n = 7), un 57,2% en pacientes con sospecha de SWF/SWFL (n = 4) y 42,8% de MODY (n = 3). De los 6 pacientes con sospecha clínica de SWF/SWFL, 4 (66,6%) presentaron variantes en *WFS1*, 25% en homocigosis, 50% heterocigosis compuesta y 25% heterocigosis. Los 3 pacientes con patrón AR, eran mujeres, edad  $27,6 \pm 10,5$  años, IMC  $28,4 \pm 4,5$ . 100% asoció atrofia óptica (AO) seguida de DM, 75% hipoacusia neurosensorial. La paciente de inicio más temprano y mayor evolución de la enfermedad desarrolló insuficiencia respiratoria central con IOT-VM, vejiga neurogénica e hidronefrosis con sondaje vesical, neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, disfagia con PEG-NE y alteraciones psiquiátricas; falleció a los 39 años por sepsis respiratoria. El paciente con patrón AD, a la edad de 1,3 años, presentó clínica compatible con SWFL. Los 3 MODY con variantes en *WFS1* no cumplían criterios de SWFL. La HbA1c al diagnóstico fue superior en los pacientes con sospecha de SWF/SWFL que de MODY ( $12,5\% \pm 2,7$  frente a  $8,9\% \pm 5,7$ , respectivamente), probablemente debido al retraso diagnóstico. Sin embargo, el control metabólico actual es muy bueno y similar en ambos grupos.

**Conclusiones:** La asociación de DM y AO justifica el estudio molecular. El inicio precoz de las manifestaciones se relaciona con fenotipos más agresivos. El diagnóstico molecular oportuno de WFS sigue constituyendo un desafío.