

Síndrome de Wolfram

Wolfram Syndrome

Pilar Silva¹, Liliana Cedres¹, Alejandra Vomero¹, Alejandra Tapie², Soledad Rodríguez², Víctor Raggio², Sandra Feder², Loreley García³

¹*Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo (Uruguay)*

²*Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo (Uruguay)*

³*Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo (Uruguay)*

Resumen

Introducción: El Síndrome de Wolfram (SW) es una anomalía genética infrecuente debida a una disfunción del retículo endoplásmico que lleva a muerte celular fundamentalmente de células β del páncreas y células neuronales. **Objetivo:** Reportar el caso de una adolescente en quien se documentó un SW revisando los aspectos diagnósticos y terapéuticos más relevantes. **Caso clínico:** Adolescente de 14 años en quien se confirmó SW tras presentar diabetes mellitus y diabetes insípida central. En su historial se destacó ser la segunda hija de padres no consanguíneos y entre sus hallazgos relevantes se encontró un adelgazamiento de nervios ópticos con ausencia de señal normal en neurohipófisis y alteraciones nefrourológicas como vejiga átona y ureterohidronefrosis. El diagnóstico fue confirmado mediante estudio molecular, el cual identificó 2 mutaciones en heterocigosis compuesta en el gen *WFS1*. **Discusión:** El SW es una enfermedad neuro-

degenerativa autosómica recesiva de inicio en la infancia, siendo necesario un elevado índice de sospecha ante todo paciente portador de diabetes mellitus que instale atrofia del nervio óptico, diabetes insípida y alteraciones urológicas o auditivas. No existe en la actualidad un tratamiento efectivo que pueda retrasar la progresión de la enfermedad. Es fundamental un diagnóstico precoz y un seguimiento adecuado. Es necesario el abordaje por un equipo multidisciplinario.

Palabras clave: Diabetes mellitus, diabetes insípida, atrofia óptica, síndrome de Wolfram

Abstract

Background. Wolfram Syndrome (SW) is a rare genetic disorder due to endoplasmic reticulum stress that leads to cell death mainly of pancreatic β cells and neurones. Objective: to report the case of a teenager with diagnosis of SW, reviewing the most relevant diagnostic and therapeutic aspects. **Clinical case:** 14 years, female sex, second child of non-consanguineous parents, carrier of Diabetes Mellitus and central diabetes insipidus. The most relevant findings were thinning of optic nerves with absence of normal signal in neurohypophysis and nephrourological alterations: atonic bladder and ureterohidronefrosis. The diagnosis was confirmed by the molecular study, which identified 2 com-

Correspondencia:

Alejandra Vomero, Clínica Pediátrica
Facultad de Medicina, Universidad de la República
Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell
Juan Manuel Blanes 1347, 11200, Montevideo, Uruguay
Tel: (598)099112610
E-mail: alvomero@internet.com.uy
E-mail: alvomero2@gmail.com

pound heterozygous mutations in the *WFS1* gene.

Discussion: SW is an autosomal recessive neurodegenerative disease of childhood onset, and a high index of suspicion is necessary in a patient with Diabetes Mellitus associated with optic nerve atrophy, diabetes insipidus, urological or auditory alterations. There is currently no effective treatment that can delay the progression of the disease. The approach by a multidisciplinary team is fundamental, a high index of suspicion to achieve an early diagnosis and an adequate follow up is necessary.

Key Words: *Diabetes mellitus, diabetes insipidus, optic atrophy, Wolfram syndrome*

Introducción

El síndrome de Wolfram (SW) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva. Se caracteriza por la presencia de diabetes mellitus (DM), con un curso más leve que la diabetes mellitus autoinmune (DM1) y atrofia óptica (OA) de inicio en la juventud. Asocia hipoacusia neurosensorial, diabetes insípida central (DIC) y anomalías neurológicas progresivas como la vejiga atónica y la ataxia cerebelosa⁽¹⁻⁴⁾. Von Graeffe⁽⁵⁾ describió por primera vez la asociación de OA con DM en 1858. Fue en 1938 cuando Wolfram y Wagener⁽⁶⁾ estudiaron una familia de 8 hermanos, de los cuales 4 presentaban esta asociación, sugiriendo que podrían formar parte de este síndrome.

La prevalencia reportada es variable en torno a 1/500.000-1/770.000, con una tasa de portadores de 1/354, aproximadamente el 1% de la población. Se describe mayor prevalencia en poblaciones con alta consanguinidad (1/64.000)^(2, 3, 7, 8). El SW es causado por mutaciones en el gen *WFS1* que codifica la wolframina 1, proteína localizada en el retículo endoplasmático (RE). Su deficiencia lleva a estrés del RE resultando en muerte celular. Existen cientos de variantes patogénicas reportadas incluyendo mutaciones puntuales, pequeñas inserciones, deleciones y duplicaciones que provocan una pérdida de función de esta proteína^(3, 9-13).

El diagnóstico clínico se basa en la asociación sindrómica y el análisis molecular. Si bien no tiene valor pronóstico, el diagnóstico molecular es importante para dirigir la evaluación de las patologías asociadas y para realizar asesoramiento genético familiar y eventualmente estrategias reproductivas de prevención. No existe actualmente un tratamiento efectivo que pueda revertir la progresión^(2, 13).

El objetivo de este trabajo es reportar el caso clínico de una adolescente de 14 años en quien se documentó un Síndrome de Wolfram, revisando los aspectos diagnósticos y terapéuticos más relevantes.

Caso clínico

Era una adolescente de 14 años, de sexo femenino y producto de una segunda gestación de padres no consanguíneos. Era portadora de un déficit intelectual moderado. Se destacaban como Antecedentes Personales que se trataba de una paciente con diagnóstico de DM1 a los 6 años de vida. Esta enfermedad se caracterizaba por presentar bajos requerimientos de insulina y tener un buen control metabólico, sin descompensaciones cetoacidóticas, ni complicaciones microangiopáticas. La última dosificación de HbA1c fue de 6,1%. Fue intervenida a los 6 años de vida de catarata en ojo izquierdo. Era paciente portadora de Incontinencia urinaria tratada con oxibutinina con episodios de infecciones del tracto urinario reiteradas. Ingresó en sala de internación por síndrome poliurodipsico de 15 días de evolución.

Al examen de ingreso presentaba una talla de 1,56 m (P15-50), un peso de 56,2 kg, un IMC de 23 kg/m² (P85-97), un desarrollo puberal con estadio de Tanner 4 (mamas y vello pubiano). Estaba normocoloreada, bien hidratada y perfundida, y eupneica. A nivel abdominal la palpación era indolora, sin visceromegalias ni tumoraciones. El examen neurológico no mostró alteraciones.

De la analítica de laboratorio, destacaban las cifras de glicemia de 1,06 g/L, la gasometría (pH 7,38; PCO₂ 46,1; HCO₃ 25,6), BE de 1,9, lactato de 0,8, azoemia de 0,24 g/L, creatininemia de 0,73 mg/dL. El ionograma en sangre mostraba Na 143 mEq/L, K 3,4 mEq/L y Cl 104,7 mEq/L. El examen de orina: límpida, densidad <1005, pH 6,5. El ionograma en orina: Na 31mEq/L, K 8 mEq/L y Cl 21 mEq/L. Los valores de osmolaridad plasmática eran de 272 mmol/L y la osmolaridad urinaria de 119 mmol/L. Al ingreso se evidenció un balance hídrico negativo con una diuresis inicial de 7 L/d y un ritmo diurético de 5 cc/kg/h. Se realizó una prueba de la sed que confirmó el diagnóstico de DIC. Para completar la valoración diagnóstica se solicitó una resonancia nuclear magnética de cráneo que mostró un adelgazamiento de nervios ópticos y una ausencia de señal normal en neurohipófisis (Figura 1 A y B). La ecografía de aparato urinario evidenció una uréterohidronefrosis bilateral y la uretrocistografía miccional una megavejiga con reflujo vesicoureteral pasivo grado I bilateral y dilatación bilateral de uréteres distales. El estudio urodinámico confirmó una vejiga átona. La valoración auditiva y oftalmológica no evidenció alteraciones. La asociación de diabetes mellitus, diabetes insípida, alteraciones urológicas y del nervio óptico condujo a la sospecha diagnóstica de SW.

Se inició tratamiento de la DIC con desmopresina nasal, betanecol (colinérgico de acción muscaríni-

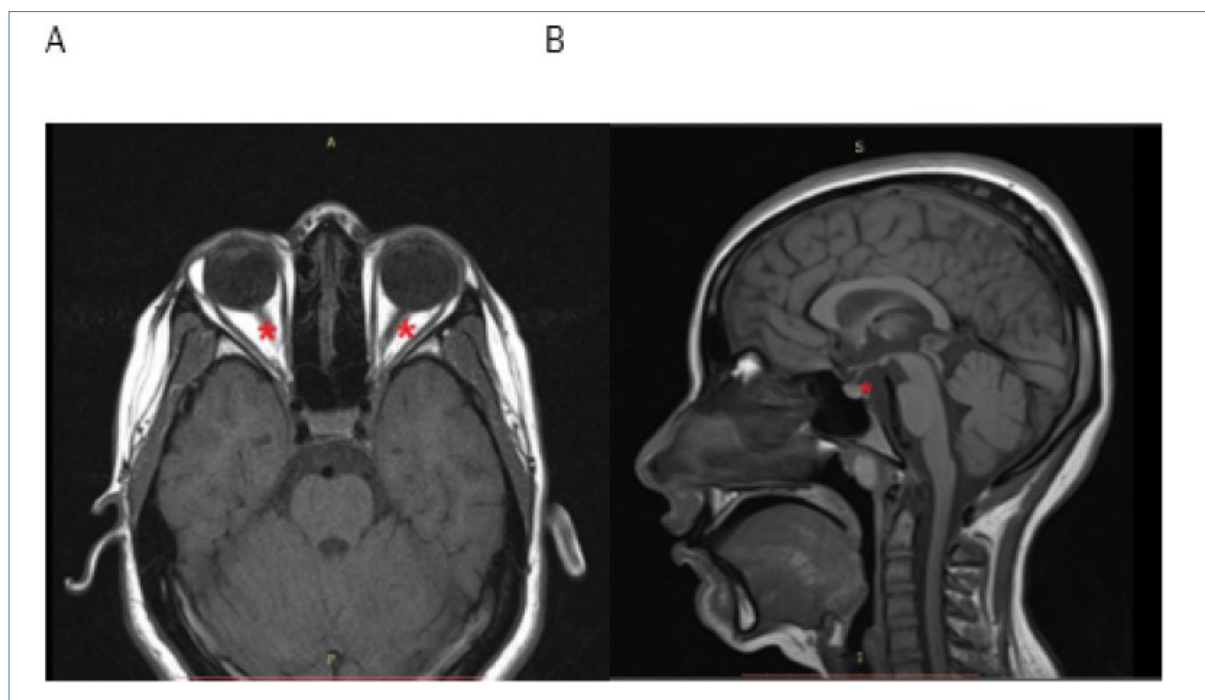


Figura 1. RNM: adelgazamiento de nervios ópticos (A); ausencia de señal normal en neurohipófisis (B).

ca), quimioprofilaxis antibiótica y cateterización intermitente con una buena respuesta terapéutica. Continúa posterior al alta el abordaje por un equipo multidisciplinario.

Se realizó secuenciación por el método Sanger del gen WFS1. Se detectaron 2 mutaciones en el exón 8 en heterocigosis compuesta: c.1230_1233delCTCT (NM_006005.3): c.1230_1233delCTCT (p.Val412SerfsX29) y c.2164_2165dup24 (NM_006005.3): c.2164_2165dup24 N721M722dup8aa. Estas mutaciones son clasificadas como probablemente patogénicas, confirmando el diagnóstico de SW. Se realizó estudio molecular a los padres; cada uno de ellos es portador heterocigoto de una de estas mutaciones: el padre c.1230_1233delCTCT y la madre c.2164_2165dup24 (Figura 2 A y B).

Discusión

El SW es considerado el prototipo de enfermedad del RE ya que su disfunción constituye el principal componente patogénico (2, 12, 14-16). Estudios previos han demostrado que las células β pancreáticas y las neuronas son particularmente sensibles a la disfunción del RE, probablemente debido a sus elevadas tasas de síntesis proteica (17). La forma de presentación es variable y la caracterización clínica y biológica puede ser difícil (18). Los criterios mínimos para el diagnóstico del SW son DM y OA, ambos con inicio antes de los 15 años de edad, con un valor predictivo positivo del 83% y negativo del 1%. Existe un amplio espectro fenotípico, asociando

otras manifestaciones clínicas (urinarias y neurológicas entre otras) en porcentaje variable (13).

Como en este caso, la primera manifestación suele ser la DM de aparición temprana, a una edad media de 6 años. Se presenta con autoanticuerpos negativos y no se asocia a haplotipos de HLA de riesgo. Desde el punto de vista clínico, las descompensaciones metabólicas son infrecuentes y los requerimientos de insulina son significativamente más bajos que en los pacientes con DM1, logrando un buen control metabólico (1, 2, 4, 10, 19). Es característica la presencia de valores de hemoglobina glicosilada óptimos y el desarrollo de complicaciones microangiopáticas es poco frecuente y menos grave. Este comportamiento de la enfermedad se explica por una mayor actividad residual de las células β pancreáticas cuando la muerte celular no está mediada por mecanismos inmunológicos, como ocurre en el SW (3, 19).

La neurodegeneración se manifiesta con OA que suele aparecer en la primera década de la vida, con edad media de 11 años. Evoluciona a ceguera en aproximadamente 8 años por atrofia bilateral del disco óptico. La paciente no presentaba sintomatología característica como pérdida de visión periférica y en color o disminución de la agudeza visual progresiva; sin embargo, el adelgazamiento del quiasma óptico en la neuroimagen promete ser un biomarcador de la progresión del SW. La valoración con tomografía de coherencia óptica (OCT) puede aportar datos valiosos con respecto al adelgazamiento macular. También se describen otras afecta-

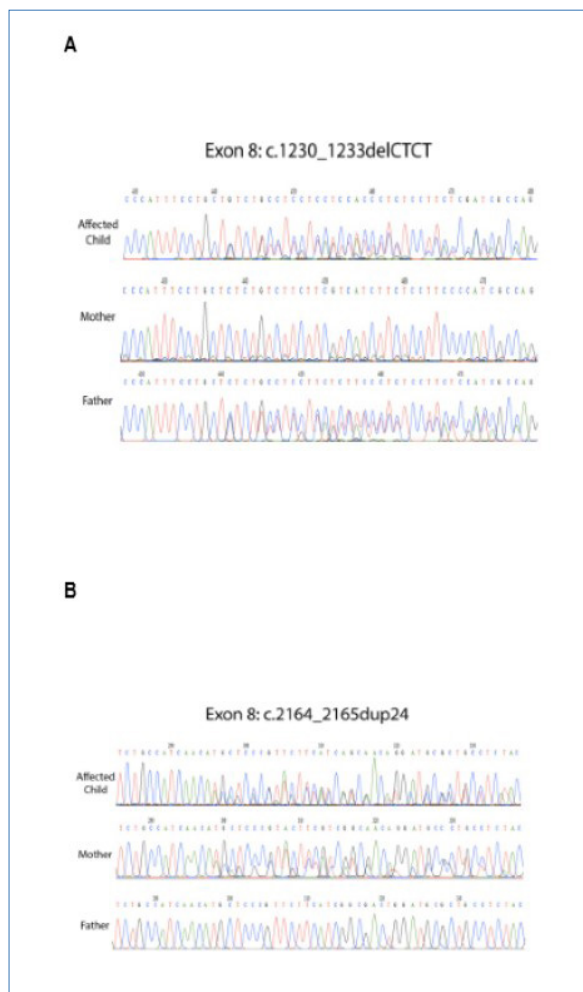


Figura 2. Secuenciación Sanger de las regiones involucradas en las dos mutaciones detectadas en el caso índice y sus padres:

A) delección c.1230_1233delCTCT;

B) duplicación c.2164_2165dup24.

ciones oftalmológicas como cataratas (30-66%) que requieren cirugía, antecedente que presentaba este reporte (1, 2, 3, 7, 10, 20). Si bien la observación de la atrofia del nervio óptico en un paciente con DM de inicio en la edad pediátrica desencadena la sospecha diagnóstica, en este caso, el planteo clínico presuntivo surgió luego de confirmarse la concomitancia de DIC y DM (2, 21).

La DIC es debida a la pérdida de neuronas magnocelulares secretoras de vasopresina. Aparece en la segunda década, con una edad media al diagnóstico de 12 años y una prevalencia estimada entre 60-87% (2, 4, 10, 22). La RNM de cráneo muestra ausencia de la hiperintensidad normal en T1 en el lóbulo posterior de la neurohipófisis, (como en este caso) con gliosis y atrofia de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo (7). La asociación de alteraciones urológicas aparece en el 60-100% de los

pacientes y puede ser también la forma de presentación diagnóstica del SW. Entre sus manifestaciones se destaca hidronefrosis bilateral e hidrouréteres vinculados a vejiga neurogénica. Esta disfunción vesical sería secundaria a la presencia de una neuropatía autonómica selectiva. La DIC favorecería las alteraciones debido al elevado flujo de orina. Las infecciones urinarias reiteradas secundarias pueden contribuir al desarrollo de daño del parénquima renal y son uno de los retos clínicos más comunes en pacientes con SW (1, 2, 4, 7, 8). Las anomalías estructurales y funcionales del tracto urinario tienen un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes. Su diagnóstico precoz puede mejorar significativamente la calidad de vida y su pronóstico vital (2, 21).

La paciente actual presenta discapacidad intelectual y esta asociación, aunque hay controversias, está descrita y puede aparecer en la evolución. Entre el 25-60% asocian enfermedades psiquiátricas, siendo las más frecuentes la depresión y los trastornos del comportamiento. En un 25 % de los pacientes las alteraciones son severas (1, 2, 7, 8, 23, 24). Se ha reportado que individuos heterocigotos portadores pueden presentar patología psiquiátrica exclusivamente (8, 10). La prevalencia de sordera neurosensorial es de 60-73%, la afectación puede ser tardía y la progresión lenta por lo que se sugiere la realización de audiogramas de control cada 2 años (1, 2, 10).

La neurodegeneración comienza en etapas tempranas. Sin embargo, las manifestaciones neurológicas suelen ser tardías. La presentación más frecuente es con ataxia de tronco vinculada a atrofia cerebelosa. Otras alteraciones que se describen son apnea central, pérdida del reflejo nauseoso, mioclonias, epilepsia y nistagmo (1, 7, 12, 24, 25).

Se cree que el tronco cerebral y el cerebelo son particularmente vulnerables al proceso neurodegenerativo en SW (25, 26). Puede además existir hipogonadismo por atrofia pituitaria que puede determinar un retraso en la maduración sexual (1, 4, 7). Bischoff y cols (24) detectaron la alteración del olfato como un marcador temprano de neurodegeneración, presente en forma muy frecuente en pacientes con SW, así como también en otras entidades neurodegenerativas (24). Los hallazgos moleculares confirman de forma definitiva el diagnóstico. Las mutaciones halladas son:

1. c.1230_1233delCTCT. Se trata de una delección de 4 nucleótidos entre las posiciones 1230 y 1233 ubicados en el exón 8(a) del gen *WFS1*, que provocan la pérdida del marco de lectura de la proteína desde la posición 410, generando un codón de *Stop* prematuro en la posición 29 del nuevo marco de lectura. Como consecuencia de esto se produce el remplazo de 28 AA incorrectos y la pérdida de los últimos 479

aminoácidos (de una proteína de 890 AA). Ha sido reportada previamente como patogénica en varias familias ^(27, 28, 29).

2. c.2164_2165dup24. Se trata de una duplicación de 24 pares de bases a partir de la posición 2164, ubicada en el exón 8(c) del gen *WFS1* que provoca el agregado de 8 AA. La secuencia original en la proteína (código de aminoácidos de una letra) es SAINMLPFFI y pasa a SAINMtapslpstLPFFI. Ha sido reportada como patogénica previamente en 2 familias ^(9, 30).

Al confirmarse que estas dos mutaciones (de las que se predice que alteren severamente la estructura de esta proteína provocando, probablemente, una pérdida de función), están en heterocigosis compuesta, es decir, son heredadas cada una de un progenitor, se debe concluir que son la causa del síndrome de Wolfram en este caso.

No existe en la actualidad un tratamiento efectivo que pueda retrasar la progresión de la enfermedad. Es fundamental un diagnóstico precoz y un seguimiento adecuado. La mejora en el seguimiento ha producido un descenso en la mortalidad por insuficiencia renal, siendo actualmente la causa principal el fallo respiratorio central secundario a atrofia del tronco encefálico, con una expectativa de vida inferior a los 50 años ^(2, 3, 7, 13, 20, 21, 25, 31, 32). Las opciones terapéuticas para la disfunción de la vejiga incluyen drogas anticolinérgicas y cateterización intermitente. La estimulación eléctrica y la fisioterapia han sido eficaces en algunos pacientes ⁽²⁾. Se recomienda la terapia ocupacional ya que se encontró menor calidad de vida percibida en los pacientes con SW comparado con los DM1 ⁽²³⁾.

Existen tratamientos en fase de investigación que se basan en la regulación del calcio intracelular y el plegado de proteínas, pilares principales que sostienen la homeostasis del RE y tienen como objetivo disminuir su estrés y así evitar la muerte celular y con ello la progresión de la enfermedad ⁽²⁾. El plegado de proteínas podría estabilizarse mediante chaperonas químicas como el Ácido 4-fenilbutírico -PBA- y ácido tauroursodeoxicólico -TUDCA ⁽³³⁾. La homeostasis del calcio podría favorecerse con fármacos como dantrolene, hecho probado en animales y en células modelo con SW. En el mismo sentido existen canales de calcio (como el Ca²⁺ + ATPasa sarco retículo endoplásmico -SERCA) que se encuentran regulados negativamente en menos por la wolframina. Una línea de investigación intenta desarrollar una molécula que reactive este canal para reestablecer su gradiente ^(33, 34, 35). Otras líneas de investigación en base a terapia génica, buscan reemplazar los tejidos dañados con células madre pluripotentes inducidas corrigiendo las mutaciones del gen *WFS1* ⁽³⁶⁾.

En resumen: es importante la sospecha de una etiología genética cuando nos enfrentamos a un paciente con el diagnóstico de DM que asocia características no habituales o que asocia otras patologías. En casos infrecuentes, como el que se analiza, la DM forma parte de un síndrome monogénico, que tiene una expresión multisistémica pleotrópica. La difusión y conocimiento de esta enfermedad contribuirán a un diagnóstico más temprano y mejores resultados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Agradecimientos

Dra. Vania Medina y Lic. Jorge Souto por su colaboración en el análisis molecular del gen *WFS1*.

Referencias Bibliográficas

1. Lou Frances G, Soto de Ruiz S, López-Madrado Hernández MJ, Macipe Costa R, Rodríguez Rigual M. Síndrome de Wolfram. Estudio clínico y genético en dos familias. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68 (1): 54-7.
2. Urano F. Wolfram syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Curr Diab Rep* 2016; 16:6.
3. Rigoli L, Di Bella C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24(4):512-7.
4. Simsek E, Simsek T, Tekgul S, Hosal S, Seyran-tepe V, Aktan G. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature. *Acta Paediatrica* 2003; 92: 55-61.
5. Von Graeffe A. Uber die mit diabetes vorkommenden shstorunger. *Arch Ophthalmol* 1858;4:230-4.
6. Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: Report of four cases. *Mayo Clin Proc*. 1938; 13:715-8.
7. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(1):28-37.
8. Swift M, Swift RG. Psychiatric disorders and mutations at the Wolfram syndrome locus. *Biol Psychiatry*. 2000; 47:787-93.

9. Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharfe C, Rabl W, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted trans-membrane protein. *Hum Mol Genet* 1998; 7(13):2021-8.
10. Doménech E, Gómez-Zaera M, Nunes V. Study of the WFS1 gene and mitochondrial DNA in Spanish Wolfram syndrome. *Clin Genet*. 2004; 65:463-9.
11. Wang S, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease. *J Cell Biol*. 2012; 197:857-67.
12. Marshall BA, Permutt MA, Paciorkowski AR, Hoekel J, Karzon R, Wasson J, et al; Washington University Wolfram Study Group. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:64.
13. Rivas-Gómez B, Reza-Albarrán AA. Diabetes mellitus y atrofia óptica: estudio del síndrome de Wolfram. *Gac Med Mex* 2017; 153 (4): 468-474.
14. Ishihara H, Takeda S, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, et al. Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus- secretion coupling in insulin secretion. *Hum Mol Genet* 2004; 13(11):1159-70.
15. Riggs AC, Bernal-Mizrachi E, Ohsugi M, Wasson J, Fatrai S, Welling C, et al. Mice conditionally lacking the Wolfram gene in pancreatic islet beta cells exhibit diabetes as a result of enhanced endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Diabetologia* 2005; 48(11):2313-21.
16. Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL, Nguyen LX, Allen JR, Oka Y, et al. WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem*. 2005; 280(47):39609-15.
17. Fonseca SG, Gromada J, Urano F. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic beta-cell death. *Trends Endocrinol Metab*. 2011; 22(7):266-74.
18. Ganie MA, Bhat D. Current developments in Wolfram syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22(1):3-10.
19. Cano A, Molines L, Valero R, Simonin G, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B; French Group of Wolfram Syndrome. 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: 2327-2330.
20. Zmyslowska A, Waszczykowska A, Baranska D, Stawiski K, Borowiec M, Jurowski P, et al. Optical coherence tomography and magnetic resonance imaging visual pathway evaluation in Wolfram syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2019; 61(3):359-365.
21. Esteban Bueno G, Ruano García M, Grandes Velasco S, Villar Gómez de las Heras K. Una familia con síndrome de Wolfram. *Rev Clin Med Fam* 2013; 6(1):54-7.
22. Esteban Bueno G, Gómez Trujillo FM. Manifestaciones clínicas y retraso diagnóstico en el síndrome de Wolfram. *Rev Clin Esp*. 2006; 206:332-5.
23. Doty T, Foster ER, Marshall B, Ranck S, Hershey T. The effects of disease-related symptoms on daily function in Wolfram Syndrome. *Trans Sci Rare Dis*. 2017; 2:89-100.
24. Bischoff AN, Reiersen AM, Buttlair A, Al-Lozi A, Doty T, Marshall BA, et al. Selective cognitive and psychiatric manifestations in Wolfram Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:66.
25. Pickett KA, Duncan RP, Hoekel J, Marshall B, Hershey T, Earhart GM; Washington University Wolfram Study Group. Early presentation of gait impairment in Wolfram Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:92.
26. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346(8988):1458-63.
27. Tessa A, Carbone I, Matteoli MC, Bruno C, Patrono C, Patera IP, De Luca F, Lorini R, Santorelli FM. Identification of novel WFS1 mutations in Italian children with Wolfram syndrome. *Hum Mutat*. 2001; 17(4):348-9.
28. Gupta D, Bhai P, Saxena R, Bijarnia-Mahay S, Puri RD, et al. (2018) Spectrum of Mutations in WFS1 Gene in Six Families with Wolfram Syndrome: Identification of Five Novel Mutations. *J Mol Genet Med* 2018; 12(4):380.
29. Siklar Z, de Franco E, Johnson MB, Flanagan SE, Ellard S, Ceylaner S, et al. Monogenic Diabetes Not Caused By Mutations in Mody Ge-

- nes: A Very Heterogenous Group of Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018; 126(10):612-618
30. Colosimo A1, Guida V, Rigoli L, Di Bella C, De Luca A, Briuglia S, et al. Molecular detection of novel WFS1 mutations in patients with Wolfram syndrome by a DHPLC-based assay. *Hum Mutat*. 2003; 21(6):622-9.
 31. Eller P, Föger B, Gander R, Sauper T, Lechleitner M, Finkenstedt G, et al. Wolfram syndrome: A clinical and molecular genetic analysis. *J Med Genet*. 2001; 38: e37.
 32. Shang L, Hua H, Foo K, Martinez H, Watanabe K, Zimmer M, et al. β -cell dysfunction due to increased ER stress in a stem cell model of wolfram syndrome. *Diabetes*. 2014; 63(3):923-33.
 33. Lu S, Kanekura K, Hara T, Mahadevan J, Spears LD, Osowski CM, et al. A calcium-dependent protease as a potential therapeutic target for Wolfram syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(49): E5292-301.
 34. Cardozo AK, Ortis F, Storling J, et al. Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump Ca²⁺ ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum Ca²⁺, leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta-cells. *Diabetes*. 2005; 54(2):452-61.
 35. Zatyka M, Da Silva Xavier G, Bellomo EA, Leadbeater W, Astuti D, Smith J, et al. Sarco(end)plasmic reticulum ATPase is a molecular partner of Wolfram syndrome 1 protein, which negatively regulates its expression. *Hum Mol Genet* 2015; 24(3):814-27.
 36. Urano F. Wolfram syndrome iPS cells: the first human cell model of endoplasmic reticulum disease. *Diabetes*. 2014; 63(3):844-6.