

Caso clínico

Paciente adolescente con síndrome de Wolfram y vejiga neurogénica: resultados de la técnica de Mitrofanoff

Laura Vanessa Montes Fontalvo¹, Adonis Arrieta², Audrey Matallana³

¹Hospital Serena del Mar, Cartagena, Colombia.

²Hospital Marco Fidel Suarez, Bello, Antioquia, Colombia.

³Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Cómo citar: Montes Fontalvo LV, Arrieta A, Matallana A. Paciente adolescente con síndrome de Wolfram y vejiga neurogénica: resultados de la técnica de Mitrofanoff. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e924. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.924>

Recibido: 26/Noviembre/2024

Aceptado: 20/Marzo/2026

Publicado: 26/Junio/2026

Resumen

Introducción: el síndrome de Wolfram es un trastorno genético de herencia autosómica recesiva caracterizado por diabetes mellitus tipo 1, diabetes insípida, sordera, atrofia del nervio óptico y otros trastornos neurodegenerativos.

Objetivo: dar a conocer los resultados de la realización de una apendicovesicostomía mediante la técnica de Mitrofanoff, así como los aspectos básicos del síndrome de Wolfram, su diagnóstico y tratamiento.

Presentación del caso: adolescente femenina de 16 años de edad con diabetes mellitus tipo 1 y alteraciones visuales conocidas, que ingresa al servicio de urgencias por cetoacidosis diabética y retención urinaria, en quien posteriormente se documenta diabetes insípida, vejiga neurógena y atrofia del nervio óptico, lo que constituye un síndrome de Wolfram o DIDMOAD. Recibió manejo con desmopresina, ajuste de la insulino terapia y cateterismos vesicales para lograr la evacuación urinaria. Sin embargo, debido a la progresiva pérdida visual, se realiza una apendicovesicostomía tipo Mitrofanoff para garantizar los cateterismos intermitentes por parte de la paciente de forma independiente. Durante la consulta de seguimiento multidisciplinario se confirma el diagnóstico, al identificarse como portadora homocigota del gen *WFS1*, que codifica la wolframina, con una variante potencialmente patogénica, y, transcurridos 2 años desde la hospitalización en la que se realizó la intervención, se observa la funcionalidad de la cirugía y buen control metabólico.

Discusión y conclusión: el síndrome de Wolfram es una entidad poco frecuente con deterioro clínico progresivo que debe sospecharse en todo paciente con diabetes mellitus tipo 1 asociada a una alteración visual. El diagnóstico temprano de la misma permite realizar intervenciones oportunas, como la apendicovesicostomía tipo Mitrofanoff, que facilita la evacuación urinaria de forma independiente y la progresión a falla renal.

Palabras clave: cetoacidosis diabética, cirugía general, diabetes insípida, diabetes mellitus tipo 1, retención urinaria, síndrome de Wolfram, terapéutica, vejiga urinaria.

Destacados

- Dar a conocer las manifestaciones clínicas del síndrome de Wolfram, así como su diagnóstico y sus opciones de tratamiento.
- Enfatizar la importancia de la realización de un examen visual en todo paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, ya que esto permite establecer la asociación con el síndrome de Wolfram y ofrecer opciones terapéuticas de forma temprana y oportuna.
- Considerar la apendicovesicostomía con técnica de Mitrofanoff como una opción terapéutica confiable y con resultados óptimos a corto plazo en pacientes con trastornos del vaciado vesical, alteraciones uretrales o con incapacidad técnica en el acceso para realizar cateterismo uretral.

✉ **Correspondencia:** Laura Vanessa Montes Fontalvo. Km 8, vía al mar, Hospital Serena del Mar, Cartagena, Colombia.
Correo-e: laura.montes92@hotmail.com

Adolescent patient with Wolfram syndrome and neurogenic bladder: Results of the Mitrofanoff technique

Abstract

Introduction: Wolfram syndrome is an autosomal recessive genetic disorder characterized by type 1 diabetes mellitus, diabetes insipidus, deafness, optic nerve atrophy, and other neurodegenerative disorders.

Objective: To present the results of performing an appendicovesicostomy with the Mitrofanoff technique, as well as the basic aspects of Wolfram syndrome, its diagnosis, and treatment.

Case presentation: A 16-year-old female adolescent with type 1 diabetes and known visual disturbances was admitted to the emergency department due to diabetic ketoacidosis and urinary retention. Subsequently, diabetes insipidus, neurogenic bladder, and optic nerve atrophy were documented, establishing the diagnosis of Wolfram syndrome or DIDMOAD. She was treated with desmopressin, adjustments to insulin therapy adjustment, and bladder catheterizations to achieve urinary evacuation. However, due to the progressive visual loss, a Mitrofanoff-type appendicovesicostomy was performed to ensure that the patient could perform intermittent catheterization independently. During a multidisciplinary follow-up, the diagnosis was confirmed as being a homozygous carrier of the *WFS1* gene, which encodes wolframin, with a potentially pathogenic variant, and, after 2 years from the hospitalization where the intervention was performed, functionality of the surgery and good metabolic control were observed.

Discussion and conclusion: Wolfram syndrome is a rare entity with progressive clinical deterioration that should be suspected in any patient with type 1 diabetes associated with visual impairment. Early diagnosis of the disease allows for timely interventions, such as Mitrofanoff-type appendicovesicostomy, which facilitates independent urinary evacuation and the progression to renal failure.

Keywords: Diabetic ketoacidosis, General surgery, Diabetes insipidus, Diabetes mellitus type 1, Urinary retention, Wolfram syndrome, Therapeutics, Urinary bladder.

Highlights

- To present the clinical manifestations of this syndrome, as well as its diagnosis and treatment options.
- To emphasize the importance of performing a visual examination in all patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus, as this allows the association of Wolfram syndrome and offers therapeutic options in an early and timely manner.
- To consider appendicovesicostomy with the Mitrofanoff technique as a reliable therapeutic option with optimal short-term results in patients with bladder emptying disorders, urethral alterations, or technical difficulties preventing urethral catheterization.

Introducción

El síndrome de Wolfram es un trastorno genético de herencia autosómica recesiva que fue descrito por primera vez en 1938 por Wolfram y Wagner y que hasta la fecha involucra 2 genes (*WFS1* y *WFS2*). Es una condición rara, estimada en un caso por cada 770 000, y un caso por cada 500 000 en la población pediátrica, caracterizada por la presencia de diabetes mellitus tipo 1 juvenil, diabetes insípida, sordera, pérdida de la visión secundaria a atrofia del nervio óptico y trastornos neurodegenerativos que pueden incluir otras condiciones, como disfunción vesical e intestinal, retraso del crecimiento, hipotiroidismo, dilatación del tracto urinario y alteraciones del sueño (1–4).

Se estima que el 90 % de los pacientes presentan mutaciones en el gen *WFS1*, que codifica una proteína llamada wolframina, que al encontrarse alterada ocasiona una disfunción del retículo endoplásmico, lo que conduce a la apoptosis de las células β del páncreas y de las células neuronales, con las consecuentes manifestaciones clínicas (2–3, 5).

En cuanto a la patología urológica, la vejiga neurogénica y la dilatación del tracto urinario superior son las principales manifestaciones que se han evidenciado en el síndrome de Wolfram, siendo tratadas principalmente con fármacos anticolinérgicos y cateterismo intermitente limpio (6–8).

Las pruebas genéticas, como la secuenciación del exoma, son la estrategia diagnóstica de elección para confirmar o descartar el diagnóstico de síndrome de Wolfram y, actualmente, no existe un tratamiento efectivo que pueda retrasar la progresión de la enfermedad ni evitar las complicaciones y desenlaces fatales (3, 9–10).

Presentamos el caso de una adolescente femenina de 16 años de edad con diabetes mellitus tipo 1 conocida, en quien posteriormente se documentaron vejiga neurogénica, atrofia del nervio óptico y diabetes insípida, constituyendo un caso del síndrome de Wolfram. Este reporte de caso es relevante, ya que ilustra el desafío que representa el diagnóstico y tratamiento de esta patología, cuyas opciones terapéuticas aún se encuentran en estudio, así como la forma en que, en este caso puntual, la retención urinaria pudo tratarse mediante una apendicovesicostomía tipo Mitrofanoff, que permitió a la paciente realizar cateterismos de forma independiente y mejorar su calidad de vida.

Presentación del caso

Paciente de 16 años de edad con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada a los 5 años de edad, con pobre adherencia al tratamiento, quien ingresa al servicio de urgencias por un cuadro clínico de 15 días de evolución caracterizado por poliuria, polidipsia, polifagia, cefalea holocraneana y aparente masa palpable en hipogastrio. Se realizan paraclínicos evidenciándose cetoacidosis diabética (glucosa central: 543 mg/dL, BUN: 24 mg/dL, sodio corregido: 147 mEq/L, HBA1C: 12,77 %, cloro: 92 mg/L, cuerpos cetónicos: 5,1, potasio: 4,72 mEq/L, gases venosos: pH: 7,1, HCO₃: 6,3; PO₂: 113,6; PCO₂: 20,9; BE -19,8) y, como factores precipitantes de la descompensación, se identifican infección de vías urinarias (Urocultivo: E. coli > 100 000 UFC) y vaginosis bacteriana (células guía, pH > 4,5).

Teniendo en cuenta lo anterior, se inicia expansión de volumen con cristaloides; posteriormente, se administra insulina a dosis de 0,1 UI/kg/hora y antibioticoterapia. Además, se realiza una ecografía de abdomen total, en donde se observa una dilatación bilateral del sistema

pielocalicial, con una apertura del lado derecho de 14 mm y el izquierdo de 16 mm, además de hidronefrosis bilateral de predominio izquierdo.

Basados en el reporte ecográfico que sugiere globo vesical, se solicita una tomografía de abdomen contrastado en 3 fases, que reporta sobredistensión de la vejiga urinaria, la cual ocupa casi la totalidad del abdomen inferior, con hidronefrosis bilateral moderada, hallazgos sugestivos de vejiga neurogénica, por lo que se indicó el paso de sonda vesical tipo Foley, obteniendo un drenaje de orina de 9000 mL en menos de 24 horas.

Como antecedente de importancia, se destaca la presencia, durante la edad escolar, de hipoacusia y atrofia óptica con sospecha de neuritis isquémica anterior, por lo que fue realizada una resonancia magnética cerebral, que no evidenció alteraciones ni anticuerpos antiacuporina 4, los cuales fueron negativos. A pesar de la impresión diagnóstica de síndrome de Wolfram, no fueron realizados estudios genéticos en ese momento.

Fue valorada por el servicio de endocrinología pediátrica luego de la confirmación de la presencia de vejiga neurogénica, considerándose el diagnóstico de DIDMOAD o síndrome de Wolfram, teniendo en cuenta la presencia de diabetes mellitus tipo 1, hipoacusia, atrofia óptica y diabetes insípida (esta última sustentada por hipernatremia leve de 148 mEq/L, osmolaridad urinaria < 209, hipostenuria: 1010, microalbuminuria > 134, 5, poliuria y retención urinaria).

Posterior al manejo con desmopresina 120 µg cada 12 horas (0,24 mg/día), se obtiene la resolución de la poliuria y se logra la normalización de los niveles de sodio plasmático (136 mEq/L); sin embargo, debido a la dificultad de la paciente para realizar cateterismos vesicales de manera autónoma, se solicitó una junta médica con los servicios de urología y nefrología, quienes, basados además en los estudios urodinámicos (1. Sensibilidad no evaluable; 2. Capacidad alta en la flujometría inicial, pero normal durante la cistometría; 3. Incontinencia por posible relajación involuntaria de la uretra; 4. Curva de flujo-presión no evaluable; 5. Detrusor estable; 6. Adaptabilidad normal), consideraron a la paciente candidata para una apendicovesicostomía tipo Mitrofanoff, dada la progresión de la pérdida

de agudeza visual, que hacía casi imposible la realización de cateterismos vesicales.

Se realizó el procedimiento quirúrgico con éxito y la paciente fue egresada tras dos semanas de postoperatorio sin presentar complicaciones como estenosis del estoma, infecciones urinarias (Clavien-Dindo I) ni descompensación metabólica, hasta la fecha. En el seguimiento multidisciplinario posterior, mediante el análisis de la secuenciación del gen *WFS1* (locus 4p16.1), se encontró que la paciente era portadora en homocigosis de la variante p.Arg517Pro (cambio de arginina por prolina en la posición 517 de la proteína wolframina), clasificada como probablemente patogénica de acuerdo con las directrices de la ACMG/AMP, lo cual explica el fenotipo clínico sospechado y confirma el diagnóstico de síndrome de Wolfram.

Discusión

El síndrome de Wolfram es una anomalía genética poco frecuente, heterogénea en cuanto a su clínica y de mal pronóstico, cuyo diagnóstico está basado en las manifestaciones clínicas. Su forma más frecuente de presentación es la atrofia del nervio óptico, precedida de un diagnóstico de diabetes mellitus en edades tempranas (antes de los 16 años) (1-2).

Para la confirmación diagnóstica se recomienda la secuenciación completa del gen *WFS1*, con sus ocho exones, lo cual es importante para determinar la gravedad y el espectro clínico que determinarán el tratamiento, el pronóstico y el seguimiento multidisciplinario (endocrinología, pediatría, oftalmología y psiquiatría, entre otras especialidades) (2-6).

El caso clínico presentado ejemplifica la complejidad y severidad del manejo de los pacientes con síndrome de Wolfram, y resulta importante resaltar que la paciente presentaba baja visión de larga data, la cual en su seguimiento no había sido considerada como parte de este síndrome.

Diversos autores han querido establecer el orden de aparición de los síntomas, aunque ello resulta muy difícil, ya que, al ser un síndrome tan poco común, no se dispone del suficiente número de casos para determinarlo. Sin embargo, en algunos reportes se ha documentado que la atrofia óptica,

que se expresa como una disminución progresiva de la agudeza visual, aparece tempranamente en la primera década de la vida, incluso antes de los 15 años de edad, tal como ocurrió en nuestro caso (1-2). Por lo tanto, se sugiere realizar un examen visual completo a todo paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, con el fin de realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad e implementar intervenciones oportunas (2).

La gran mayoría de los pacientes con síndrome de Wolfram presentan anomalías urológicas (90 %), con una edad promedio de presentación de 20 años y picos de incidencia a los 13 años. La vejiga neurogénica con retención urinaria es tratada en su mayoría con fármacos anticolinérgicos y cateterismos intermitentes y, en algunos casos, los pacientes son sometidos a estimulación eléctrica y fisioterapia, con un seguimiento estricto que incluye química sanguínea, urodinamia y la medición del volumen urinario residual después de la micción mediante ecografía. (1-3, 7-8).

En el año 1980, Paul Mitrofanoff introdujo la utilización del apéndice cecal para la creación de un conducto que permitiera realizar cateterismos con un mecanismo antirreflujo, cuya finalidad era asegurar la preservación de la función renal y el control del vaciado vesical (9). Además, la vesicostomía resulta de gran ayuda en pacientes con trastornos del vaciado vesical, alteraciones uretrales o con incapacidad técnica en el acceso para realizar cateterismo uretral (9).

Se describió en el presente caso a una paciente con baja visión, en quien la realización de cateterismos vesicales de forma convencional era difícil y requería asistencia, razón por la cual se indicó una apendicovesicostomía tipo Mitrofanoff. Este procedimiento permitió la creación de un conducto cateterizable que fuera de más fácil acceso, logrando la evacuación urinaria de forma independiente. El procedimiento y la técnica en mención han sido respaldados en publicaciones recientes como seguros, reproducibles y efectivos, con excelentes resultados a corto plazo, tal como se describe en el presente caso (9-11).

Actualmente no existen tratamientos que puedan retrasar o revertir la progresión de este síndrome, pero es importante resaltar que algunos medicamentos y técnicas se encuentran

en evaluación y podrían ser de utilidad como modificadores de la enfermedad (3, 10). Hasta la fecha, los agonistas del receptor de GLP-1 se encuentran entre los fármacos que han demostrado, en modelos roedores del síndrome de Wolfram, una reducción de la neuroinflamación y una mejoría en la secreción de insulina, así como la prevención de la apoptosis de las células beta inducida por estrés del retículo endoplásmico; sin embargo, se necesitan más estudios basados en la patogénesis de la enfermedad (7-10, 12).

Para concluir, es muy importante que el abordaje de estos pacientes incluya la valoración por genética clínica, tanto para confirmar el diagnóstico mediante la secuenciación de los genes *WFS1/WFS2* como para ofrecer consejería genética a los familiares, dado el patrón autosómico recesivo y el riesgo de recurrencia.

Conclusiones

El síndrome de Wolfram es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva infrecuente causada por mutaciones en los genes *WFS1* y *WFS2*, que codifican la wolframina. El diagnóstico es clínico y la enfermedad posee un carácter progresivo, elevada morbilidad y deterioro de la calidad de vida debido a las afectaciones neurológicas y urológicas asociadas. De ahí la importancia de realizar un diagnóstico precoz, implementar intervenciones preventivas (urológicas, endocrinas y genéticas) e incluso procedimientos quirúrgicos como la apendicovesicostomía con técnica de Mitrofanoff, que permiten obtener resultados óptimos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para finalizar, es fundamental la confirmación molecular y el abordaje por genética clínica, ya que constituyen pilares para el diagnóstico definitivo y el consejo familiar, además de permitir el acceso a futuras terapias dirigidas y favorecer la creación de guías y protocolos nacionales para el correcto abordaje de las enfermedades raras.

Agradecimientos

Al Hospital Universitario del Valle “Evaristo García”, por ser nuestro centro de formación y contribuir a la investigación.

Contribución de los autores

Laura Montes: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Adonis Arrieta: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Audrey Matallana: escritura (correcciones del arbitraje y de edición), conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura.

Implicaciones éticas

No se realizaron intervenciones sobre el paciente, por lo que no existió exposición adicional para este. Se cuenta con el consentimiento informado y el aval del comité de ética de la institución: Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja “La Casa del Niño”.

Declaración de fuentes de financiación

No se recibió financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no utilizaron herramientas de inteligencia artificial (IA), por lo que su implementación no fue necesaria en ningún apartado del manuscrito.

Declaración de datos abiertos

Los autores declaran que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto ni publicados en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo, se debe contactar al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Urano F. Wolfram syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Curr Diab Rep*.

- 2016;16(1):6. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0702-6>
- [2] Rigoli L, Caruso V, Salzano G, Lombardo F. Wolfram syndrome 1: From genetics to therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3225. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063225>
- [3] Silva P, Cedres L, Vomero A, Tapie A, Rodríguez S, Raggio V, et al. Síndrome de Wolfram. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2019;10(2):74–80. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2019.Dec.567>
- [4] Le Collen L, Delemer B, Spodenkiewicz M, Cornillet Lefebvre P, Durand E, Vaillant E, et al. Compound genetic etiology in a patient with a syndrome including diabetes, intellectual deficiency, and distichiasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02248-2>
- [5] Kumar J, Ahmed A, Khan M, Ahmed Y. There's more than meets the eye: Wolfram syndrome in a type I diabetic patient. *J Med Cases*. 2023;14(7):265–269. <https://doi.org/10.14740/jmc4128>
- [6] Frontino G, Di Tonno R, Stancampiano MR, Arrigoni F, Rigamonti A, Morotti E, et al. Paediatric Wolfram syndrome type 1: Should gonadal dysfunction be part of the diagnostic criteria? *Front Endocrinol*. 2023;14:1155644. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1155644>
- [7] Du D, Tuhuti A, Ma Y, Abuduniyimu M, Li S, Ma G, et al. Wolfram syndrome type 1: A case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:359. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02938-5>
- [8] Jagomäe T, Seppa K, Reimets R, Pastak M, Plaas M, Hickey MA, et al. Early intervention and lifelong treatment with GLP1 receptor agonist liraglutide in a Wolfram syndrome rat model with an emphasis on visual neurodegeneration, sensorineural hearing loss and diabetic phenotype. *Cells*. 2021;10(11):3193. <https://doi.org/10.3390/cells10113193>
- [9] Feijoo Espinosa MA, Gía Correa CG, Chávez H, Huayllasaca W, Huiracocha C. Uso de la técnica Mitrofanoff en pacientes pediátricos con vejiga neurógena. *LATAM Rev Latinoam Cienc Soc Humanid*. 2023;4(2):1013–1028. <https://doi.org/10.56712/latam.v4i2.666>
- [10] Pallotta MT, Tascini G, Crispoldi R, Orabona C, Mondanelli G, Grohmann U, et al. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: From pathogenesis to future treatment perspectives. *J Transl Med*. 2019;17(1):238. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1993-1>
- [11] Gander R, Asensio M, Royo GF, López M. Pediatric laparoscopic Mitrofanoff procedure– preliminary results of a simplified technique. *J Pediatr Urol*. 2022;18(2):112.e1–112.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.12.018>
- [12] Bueno GE, García M, Velasco S, Heras KV. Una familia con síndrome de Wolfram. *Rev Clín Med Fam*. 2012;6(1):54–57. <https://doi.org/10.4321/S1699-695X2013000100011>