

# Síndrome de Wolfram.

## Revisão da literatura

Souto SB<sup>1</sup>, Carvalho-Braga D<sup>1,2</sup>, Medina JL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE; <sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

### Correspondência:

Dra. Selma Souto › Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João, EPE › Alameda Prof. Hernâni Monteiro › 4200-319 Porto  
E-mail: selmasouto@yahoo.com

### RESUMO

O síndrome de Wolfram é um distúrbio neurodegenerativo de transmissão autossómica recessiva, caracterizado pela presença de diabetes mellitus, atrofia óptica, diabetes insípida e surdez, explicando o acrónimo DIDMOAD pelo qual o síndrome é igualmente conhecido. Contudo, nem todas as manifestações estão presentes na altura do diagnóstico, sendo necessário um acompanhamento a longo prazo destes doentes. Este seguimento deve ser estendido aos familiares directos, tendo em vista o risco aumentado da ocorrência de distúrbios psiquiátricos e de diabetes mellitus entre os portadores heterozigóticos do SW.

### PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Wolfram; DIDMOAD; WFS 1; Wolframina; Diabetes insípida; Diabetes mellitus; Atrofia óptica; Surdez.

### SUMMARY

*Wolfram syndrome (WS) is an autosomal recessive neurodegenerative disease, characterized by the presence of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness, also known as DIDMOAD. However, not all manifestations are present at diagnosis, indicating the requirement of long-term follow-up of these patients. Such follow-up should be extended to the patients' closest relatives, keeping in mind the increased risk of occurrence of psychiatric disorders and diabetes mellitus among the heterozygous carriers of WS.*

### KEY-WORDS

*Wolfram syndrome; DIDMOAD; WFS 1; Wolframina; Diabetes insipidus; Diabetes mellitus; Optic atrophy; Deafness.*

## INTRODUÇÃO

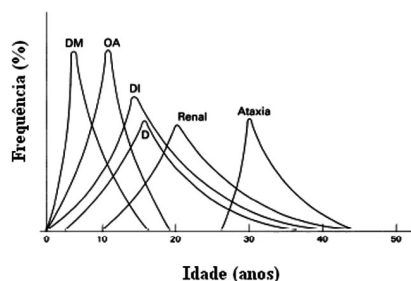
O síndrome de Wolfram (SW) foi descrito pela primeira vez em 1938 por Wolfram e Wagner<sup>1,2</sup>. Trata-se de uma doença genética rara, de transmissão autossómica recessiva, definida pela associação de diabetes mellitus e atrofia óptica bilateral progressiva, de aparecimento nas duas primeiras décadas de vida. Estes dois critérios dão um valor preditivo positivo de 83% e um valor preditivo negativo de 1% para o SW<sup>3,4</sup>. Podem estar associados diabetes

insípida e surdez neurosensorial, explicando o acrónimo DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness) pelo qual o síndrome é igualmente designado<sup>1, 5-7</sup> e que foi introduzido por Pilley e Thompson em 1976<sup>8</sup>. A diabetes insípida ou a surdez estão presentes em cerca de 51% dos casos, enquanto os quatro componentes cardinais estão presentes em apenas 13%<sup>3</sup>. Os portadores de SW podem apresentar anomalias das vias urinárias, complicações do sistema nervoso central (SNC) e predisposição para doenças psiquiátricas<sup>5,9</sup>.

Outros achados incluem distúrbios gastrointestinais, atrofia gonadal primária no homem, e na mulher irregularidades menstruais e menarca tardia<sup>4,10,11</sup>.

A história natural do SW sugere que a maioria dos doentes desenvolve a maior parte das complicações da doença (Fig. 1)<sup>1,12</sup>. Esta tem uma evolução gradual ao longo de 10 a 20 anos, sendo mais rápida quanto mais precoce for o início da doença<sup>1</sup>. O controlo glicémico adequado não parece influenciar o prognóstico<sup>1</sup>. A idade do óbito é geralmente por volta da 3ª ou 4ª década de vida, habitualmente por falência respiratória central com atrofia do tronco encefálico<sup>1,3,7</sup>.

FIGURA 1. História natural do Síndrome de Wolfram.



DM=diabetes mellitus, OA=atrofia óptica; DI=diabetes insípida; D=surdez; Renal=anomalias do tracto renal; Ataxia=anomalias neurológicas. Adaptado de Barret e colaboradores<sup>1</sup>.

O SW tem uma prevalência de 1 em cada 770 000 recém-nascidos, com uma frequência de portadores de 1 em cada 354<sup>13</sup>. Na maioria dos casos descritos na literatura verifica-se a existência de consanguinidade.

A patogenia do SW é desconhecida, mas foi postulado uma degeneração gradual dos tecidos derivados da neuroectoderme<sup>1</sup>. Os estudos realizados até à data sugerem que o SW seja causado por alterações no gene wolframina localizado no cromossoma<sup>4</sup>, em 4p16.1 (gene WFS1). Uma outra forma de SW resulta de mutações no gene CISD2, localizado em 4q22-q24 (gene WFS2)<sup>14,15</sup>. Está ainda descrita a possibilidade de SW por alterações no DNA mitocondrial<sup>3,14,16</sup>. O gene wolframina codifica uma proteína de 890 aminoácidos localizada no retículo endoplasmático<sup>7,17</sup>. A função da wolframina ainda não está completamente esclarecida, porém a sua localização no retículo endoplasmático sugere um papel na regulação da homeostasia do cálcio<sup>7,18</sup>.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### DIABETES MELLITUS

Na maioria dos casos, a diabetes mellitus (DM) é a primeira manifestação do SW, surgindo geralmente na primeira década de vida (Fig. 1)<sup>1,5,12,19</sup>. Resulta da deficiência de insulina de etiologia não autoimune<sup>1,3</sup>. Estudos *post-mortem* revelam uma perda selectiva das células  $\beta$  pancreáticas com preservação das células produtoras de glucagon e de somatostatina<sup>20,21</sup>. A cetoacidose é rara na apresentação inicial ou durante a evolução da doença<sup>1,20,22</sup>. Os doentes são tratados com insulina, não existindo casos descritos de tratamento bem sucedido a longo prazo com antidiabéticos orais. Os doentes com SW têm baixa prevalência de complicações crónicas, nomeadamente de retinopatia e de nefropatia diabéticas, mesmo na presença de um mau controlo metabólico<sup>3,20</sup>.

Alguns autores descrevem uma associação positiva do SW com o antigénio HLA-DR2, que está negativamente associado à DM tipo 1 clássica<sup>23,24</sup>. Por outro lado, os doentes com SW apresentam uma baixa prevalência dos antígenos DR3 e DR4, haplotipos frequentes na DM tipo 1.

### ATROFIA ÓPTICA

Nos doentes com SW existe atrofia do nervo óptico bilateral e progressiva. O início da diminuição da acuidade visual ocorre habitualmente na segunda década de vida, com idade média de 14 anos<sup>25</sup>. O exame oftalmológico mostra palidez do nervo óptico com aumento do reflexo das artérias retinianas e angiofluoresceinografia e eletrorretinografia de campo geralmente normais. Os registos de potenciais evocados visuais revelam comprometimento na via máculo-occipital<sup>5</sup>. O estudo anatómopatológico demonstra destruição axonal e desmielinização em todo o sistema óptico<sup>25,26</sup>. Outras alterações oculares menos frequentes são cataratas<sup>27-29</sup>, distúrbios da visão da cor<sup>3,27</sup>, anomalias pupilares<sup>27</sup>, miopia<sup>29</sup>, alterações do epitélio pigmentar da retina<sup>27</sup>, nistagmus<sup>27</sup>, perda de campo visual<sup>3,29</sup> e glaucoma<sup>29</sup>.

Na maioria dos casos descritos, a atrofia óptica ocorre posteriormente ao diagnóstico de DM (Fig. 1)<sup>12</sup>. Porém, *Collier* e colaboradores descre-

veram uma família com a mutação em 4p, em que 2 doentes com SW desenvolveram atrofia óptica aos 6 meses e 2 anos respectivamente, cerca de uma década antes do diagnóstico de DM<sup>30</sup>. Em contraste, estudos em doentes de 11 famílias igualmente afectadas pela mutação em 4p apresentaram DM ao mesmo tempo ou previamente à atrofia óptica, com excepção de uma família em que um doente teve atrofia óptica dois anos após a DM.

## DIABETES INSÍPIDA

A diabetes insípida (DI) no SW é de origem central. *Barret* e colaboradores verificaram uma prevalência de DI de 73%, com uma idade média ao diagnóstico de 14 anos<sup>3</sup>. Muitas vezes o diagnóstico é protelado pela semelhança da sintomatologia com a DM, sendo a poliúria e a polidipsia geralmente atribuídas a um controlo inadequado da DM. A DI central deve-se a uma atrofia dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares na hipófise posterior e no hipotálamo<sup>1</sup>.

*Gabreels* e colaboradores verificaram que nos doentes com SW com DI, não só existia perda do neurónio da vasopressina no núcleo supra-óptico, bem como um distúrbio no processamento do precursor da vasopressina nos núcleos supra-óptico e paraventricular<sup>31</sup>.

## SURDEZ NEUROSENSORIAL

Os doentes com SW podem ter surdez de origem neurosensorial, bilateral, envolvendo inicialmente os sons de alta frequência com perda progressiva de audição até às baixas frequências<sup>5</sup>. A perda auditiva tem início nas três primeiras décadas de vida e ocorre de forma progressiva. Porém, poucos doentes se tornam completamente surdos<sup>32</sup>, beneficiando de próteses auditivas. A perda auditiva ou audiograma anormal tem sido referida com uma prevalência entre 39 a 100%<sup>3,33</sup>. *Medlej* e colaboradores reportaram surdez neurosensorial confirmada por audiograma em 64,5% dos 31 doentes estudados com SW<sup>34</sup>.

## ANOMALIAS DO TRACTO URINÁRIO

As anomalias urológicas presentes no SW são diversas e incluem graus variáveis de dila-

ção do tracto urinário superior e disfunção vesical. Alguns autores atribuem a dilatação das vias urinárias ao aumento do fluxo urinário devido à DI e referem melhoria com a utilização de hormona antidiurética<sup>35</sup>. No entanto, encontram-se descritos casos de SW sem DI com dilatação das vias urinárias, sugerindo como causa da dilatação a degeneração neural<sup>25,32</sup>. *Chu* e colaboradores através de um estudo imunohistológico da parede vesical e do ureter, identificaram uma importante diminuição das fibras nervosas<sup>36</sup>.

A disfunção vesical observada com maior frequência no SW é a bexiga atônica com grande capacidade<sup>3,22,24,37,38</sup>. *Tekgul* e colaboradores verificaram que são igualmente comuns a bexiga com baixa capacidade e a dissinergia do esfíncter<sup>38</sup>. Porém, não existem até à data grandes séries de doentes com SW com avaliação urológica detalhada, sendo provável que a prevalência de anomalias urológicas no SW esteja subestimada. *Tekgul* e colaboradores submetem os doentes a uma avaliação urológica completa e verificaram que 78,5% apresentavam vários graus de hidronefrose e em 93% alguma forma de disfunção vesical<sup>38</sup>.

## PERTURBAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

Os doentes com SW e os portadores heterozigóticos apresentam habitualmente uma maior prevalência de distúrbios psiquiátricos, nomeadamente patologia depressiva e suicídio do que a população geral<sup>39</sup>. *Swift* e colaboradores observaram uma prevalência de 60% de distúrbios psiquiátricos numa série de 68 doentes com SW (portadores homozigóticos)<sup>39,40</sup>. Estimaram ainda que o risco de um portador heterozigótico ser hospitalizado por doença psiquiátrica ou cometer suicídio é 8 vezes superior ao não portador da mutação<sup>39</sup>.

## COMPLICAÇÕES DO SNC

Existem vários sintomas neurológicos que podem ser associados ao SW, incluindo marcha instável e quedas por ataxia do tronco, crises de apneia de origem central, perda do olfacto e paladar, hemiparesia devido a enfartes cerebrais, mioclonias e nistagmo.

Os achados na ressonância magnética (RMN) cerebral são a ausência de sinal de

alta intensidade da neuro-hipófise, atrofia da região hipotalâmica, cerebelo, tronco e córtex cerebral, além de atrofia do nervo e do quiasma óptico<sup>41-44</sup>. Dados de autópsias revelam perda de neurónios com distrofia e edema axonal, frequentemente associados a gliose e áreas de desmielinização sem sinais de inflamação<sup>45</sup>.

*Hardy* e colaboradores<sup>30</sup> e *Sam* e colaboradores<sup>46</sup> descreveram um fenótipo distinto de SW, denominado falência respiratória central. Todos os doentes eram homocigóticos para uma deleção 4-bp na posição 2648-2651 no exão 8 do gene WFS1. No doente com deleção 4-bp verificou-se atrofia cerebral severa e falência respiratória central, com necessidade de traqueostomia<sup>30</sup>. A irmã deste doente tinha falecido aos 28 anos por atrofia cerebral e falência respiratória central. Cinco doentes (de 3 famílias) heterocigóticos para a deleção 4-bp não tiveram falência respiratória. Por sua vez, *Sam* e colaboradores descreveram o caso de uma doente de 33 anos com diagnóstico de DM, bexiga neurogénica e atrofia óptica bilateral, aos 10, 13 e 15 anos, respectivamente<sup>46</sup>. Apresentava audiograma normal e não tinha clínica de DI. Após um episódio de falência respiratória aos 32 anos, necessitou de intubação, ventilação e traqueostomia subsequente. A RMN cerebral revelou atrofia cerebral severa.

#### OUTRAS MANIFESTAÇÕES DO SW

*Medlej* e colaboradores verificaram secreção anormal de uma ou mais hormonas hipofisárias em 75% dos doentes com SW, sendo a deficiência de GH a alteração mais frequentemente encontrada<sup>34</sup>. No entanto, o hipopituitarismo nestes doentes não provocou sintomas, explicando a ausência de investigação de alterações da hipófise anterior em muitos estudos prévios.

No sexo masculino tem sido encontrado hipogonadismo, tanto devido a disfunção hipotálamo-hipofisária<sup>5,33</sup>, quanto a causa primária gonadal<sup>3,5,34</sup>. Muitos doentes do sexo feminino têm menarca tardia e irregularidades menstruais<sup>3,10,20</sup>. Contudo, estão descritos casos de gestações bem sucedidas.

*Medlej* e colaboradores verificaram ainda limitação da mobilidade articular em alguns doentes com SW. *El-Shanti* e colaboradores encontraram três famílias com o gene WFS2

com vários doentes com SW que apresentavam úlceras do trato gastrointestinal<sup>15</sup>.

#### CONCLUSÃO

O SW é uma doença genética rara, cujo diagnóstico se baseia exclusivamente na clínica, sendo considerados critérios de diagnóstico a presença em simultâneo de diabetes mellitus e atrofia óptica bilateral. Apenas 13% dos doentes apresentam os quatro componentes do acrónimo DIDMOAD. Em relação ao estudo genético, embora não seja necessário para o diagnóstico de SW, constitui uma ferramenta importante no âmbito do aconselhamento genético.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Lou Frances G et al. Wolfram syndrome. Clinical and genetic study in two families. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68(1): 54-7.
2. Wolfram DJ, Wagener H. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: Report of four cases. *Mayo Clin Proc* 1938; 13: 715-8.
3. Barrett TG, Bundey SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346(8988): 1458-63.
4. Zenteno JC et al. Familial Wolfram syndrome due to compound heterozygosity for two novel WFS1 mutations. *Mol Vis* 2008; 14: 1353-7.
5. Ribeiro MR et al. Wolfram syndrome: from definition to molecular bases. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(5): 839-44.
6. Ari S et al. Wolfram syndrome: case report and review of the literature. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2007; 39(1): 53-5.
7. Domenech, E., M. Gomez-Zaera, and V. Nunes, Wolfram/DIDMOAD syndrome, a heterogenic and molecularly complex neurodegenerative disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3(3): 249-57.
8. Pilley SF, Thompson HS. Familial syndrome of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness (didmoad) in childhood. *Br J Ophthalmol* 1976; 60(4): 294-8.
9. Strom TM et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998; 7(13): 2021-8.

10. Minton JA et al. Wolfram syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4(1): 53-9.
11. Bitoun P. Wolfram syndrome. A report of four cases and review of the literature. *Ophthalmic Genet* 1994; 15(2): 77-85.
12. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997; 34(10): 838-41.
13. d'Annunzio G et al. Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes, optic atrophy, and deafness): clinical and genetic study. *Diabetes Care* 2008; 31(9): 1743-5.
14. Zen R et al. Report of a Brazilian patient with Wolfram Syndrome. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78(6): 529-32.
15. El-Shanti H et al. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000; 66(4): 1229-36.
16. Barrett TG et al. The mitochondrial genome in Wolfram syndrome. *J Med Genet* 2000; 37(6): 463-6.
17. Takeda K et al. WFS1 (Wolfram syndrome 1) gene product: predominant subcellular localization to endoplasmic reticulum in cultured cells and neuronal expression in rat brain. *Hum Mol Genet* 2001; 10(5): 477-84.
18. Takei D et al. WFS1 protein modulates the free Ca(2+) concentration in the endoplasmic reticulum. *FEBS Lett* 2006; 580(24): 5635-40.
19. Giuliano F et al. Wolfram syndrome in French population: characterization of novel mutations and polymorphisms in the WFS1 gene. *Hum Mutat* 2005; 25(1): 99-100.
20. Kinsley BT et al. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1995; 18(12): 1566-70.
21. Karasik A et al. Genetically programmed selective islet beta-cell loss in diabetic subjects with Wolfram's syndrome. *Diabetes Care* 1989; 12(2): 135-8.
22. Blasi C et al. Wolfram's syndrome: a clinical, diagnostic, and interpretative contribution. *Diabetes Care* 1986; 9(5): 521-8.
23. Fishman L, Ehrlich RM. Wolfram syndrome: report of four new cases and a review of literature. *Diabetes Care* 1986; 9(4): 405-8.
24. Blasi CL, Andreani D. HLA antigens in Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1983; ii: 573.
25. Megighian D, Savastano M. Wolfram syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68(2): 243-7.
26. Cryns K et al. Mutations in the WFS1 gene that cause low-frequency sensorineural hearing loss are small non-inactivating mutations. *Hum Genet* 2002; 110(5): 389-94.
27. Al-Till M, Jarrah NS, Ajlouni KM. Ophthalmologic findings in fifteen patients with Wolfram syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12(2): 84-8.
28. Castro FJ et al. Uncommon ophthalmologic findings associated with Wolfram syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78(1): 118-9.
29. Bekir NA, Gungor K, Guran S. A DIDMOAD syndrome family with juvenile glaucoma and myopia findings. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78(4): 480-2.
30. Hardy C et al. Clinical and molecular genetic analysis of 19 Wolfram syndrome kindreds demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1. *Am J Hum Genet* 1999; 65(5): 1279-90.
31. Gabreels BA et al. The vasopressin precursor is not processed in the hypothalamus of Wolfram syndrome patients with diabetes insipidus: evidence for the involvement of PC2 and 7B2. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11): 4026-33.
32. Dreyer M et al. The syndrome of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness, and other abnormalities (DIDMOAD-syndrome). Two affected sibs and a short review of the literature (98 cases). *Klin Wochenschr* 1982; 60(9): 471-5.
33. Simsek E et al. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature. *Acta Paediatr* 2003; 92(1): 55-61.
34. Medlej R et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1656-61.
35. Page MM, Asmal AC, Edwards CR. Recessive inheritance of diabetes: the syndrome of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness. *Q J Med* 1976; 45(179): 505-20.
36. Chu P et al. DIDMOAD syndrome with megacystis and megaureter. *Postgrad Med J* 1986; 62(731): 859-63.
37. Najjar SS et al. Association of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. The Wolfram or DIDMOAD syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60(9): 823-8.
38. Tekgul S et al. Urological manifestations of the Wolfram syndrome: observations in 14 patients. *J Urol* 1999; 161(2): 616-7.
39. Swift RG et al. Psychiatric disorders in 36 families with Wolfram syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148(6): 775-9.

40. Swift RG, Sadler DB, Swift M. Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. *Lancet* 1990; 336(8716): 667-9.
41. Scolding NJ et al. Wolfram syndrome: hereditary diabetes mellitus with brainstem and optic atrophy. *Ann Neurol* 1996; 39(3): 352-60.
42. Barrett TG et al. Optic atrophy in Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Eye* 1997; 11(Pt 6): 882-8.
43. Rando TA, Horton JC, Layzer RB. Wolfram syndrome: evidence of a diffuse neurodegenerative disease by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42(6): 1220-4.
44. Alicanoglu R et al. DIDMOAD syndrome. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144(4): 78-81.
45. Shannon P, Becker L, Deck J. Evidence of widespread axonal pathology in Wolfram syndrome. *Acta Neuropathol* 1999; 98(3): 304-8.
46. Sam W et al. Homozygosity for a 4-bp deletion in a patient with Wolfram syndrome suggesting possible phenotype and genotype correlation. *Clin Genet* 2001; 59(2): 136-8.