



---

## RELATO DE CASO

---

# *Relato de um paciente brasileiro com síndrome de Wolfram*

## *Report of a Brazilian patient with Wolfram Syndrome*

Paulo R.G. Zen<sup>1</sup>, Louise L.C. Pinto<sup>2</sup>, Ida V.D. Schwartz<sup>3</sup>,  
Timothy G. Barrett<sup>4</sup>, Giorgio Paskulin<sup>5</sup>

### Resumo

**Objetivos:** relatar o caso de um paciente com diagnóstico de síndrome de Wolfram (SW) e braquidactilia do tipo E. A síndrome de Wolfram é caracterizada pela presença de diabetes melito, diabetes insípido, atrofia do nervo óptico, alterações do trato urinário, surdez e distúrbios neurológicos e psiquiátricos. No entanto, nem todas as manifestações estarão presentes no momento do diagnóstico, indicando a necessidade de acompanhamento a longo prazo destes pacientes. Este acompanhamento deve ser estendido aos familiares diretos, tendo em vista o risco aumentado da ocorrência de distúrbios psiquiátricos e diabetes melito entre os portadores heterozigotos da síndrome de Wolfram.

**Descrição:** menino, branco, filho de pais não consangüíneos, era hígido até os 4 anos, quando iniciou com polidipsia e poliúria, sendo diagnosticada diabetes melito tipo I. Desde então, faz uso irregular de insulina e segue mal a dieta por problemas socioeconômicos. Foi avaliado pelo serviço de Genética aos 11 anos de idade. Ao exame físico, chamou a atenção a presença de braquidactilia. Durante a investigação complementar, constatou-se atrofia bilateral do nervo óptico, com potencial evocado visual e eletrorretinograma compatíveis com lesão grave de nervo. Ambas retinas eram normais. A presença de diabetes melito insulino-dependente e atrofia do nervo óptico são critérios suficientes para o diagnóstico de síndrome de Wolfram. A investigação molecular confirmou o diagnóstico.

**Comentários:** o presente relato tem o objetivo de alertar os profissionais da área médica para a associação entre o diabetes melito e síndromes monogênicas, como a SW.

*J Pediatr (Rio J) 2002;78(6):529-32: síndrome de Wolfram, DIDMOAD, wolframina, diabetes.*

### Abstract

**Objective:** to report a case of a patient diagnosed with Wolfram Syndrome and brachydactyly type E. Wolfram Syndrome is characterized by the presence of diabetes mellitus, diabetes insipidus, atrophy of the optic nerve, alterations of the urinary tract, deafness and neurologic and psychiatric disorders. However, not all manifestations are present at diagnosis, indicating the necessity of long-term follow-up of these patients. This long-term follow-up should be extended to the patients' closest relatives, having in mind the increased risk of occurrence of psychiatric disorders and diabetes mellitus among the heterozygous carriers of Wolfram Syndrome.

**Description:** male, white patients, only child of non-consanguineous parents, was healthy until four years of age, when he presented with polydipsia and polyuria, being diagnosed with diabetes mellitus type I. Since then, he has needed regular insulin use, but has followed an inadequate diet due to socioeconomic problems. He was evaluated by the genetic service when he was 11 years old. Brachydactyly was observed on physical examination. In the course of the complementary investigation, bilateral atrophy of the optic nerve was observed; the visual evoked potential and the electroretinogram were compatible with extensive optic nerve injury. Both retinas were normal. The presence of insulin-dependent diabetes mellitus together with atrophy of the optic nerve is a sufficient criterion for the diagnosis of Wolfram Syndrome. The molecular investigation confirmed the diagnosis of Wolfram Syndrome.

**Comments:** the aim of the present report is to alert physicians about the association between diabetes mellitus and monogenic syndromes, such as Wolfram Syndrome.

*J Pediatr (Rio J) 2002;78(6):529-32: Wolfram syndrome, DIDMOAD, wolframmin, diabetes.*

### Introdução

A síndrome de Wolfram (SW) ou DIDMOAD (do inglês *Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness*) (OMIM-222300)<sup>1</sup> é uma doença neurodegenerativa, cuja incidência é estimada em 1:770.000 recém-nascidos vivos<sup>2</sup>. Os estudos realizados até o momento sugerem que a SW seja causada por alterações em genes

---

1. Especialista em Genética Clínica.  
2. Médica Residente de 2º ano – Genética Médica.  
3. Professora Substituta de Genética Clínica – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA.  
4. Senior Lecturer – Department of Endocrinology – Birmingham Children's Hospital, UK.  
5. Professor Adjunto de Genética Clínica – FFFCMPA.

Artigo submetido em 28.12.01, aceito em 03.07.02.

localizados no cromossomo 4, (em 4p16.1 – gene *WFS1*, ou em 4q22-q24 – gene *WFS2*)<sup>3</sup>; ou, alternativamente, no DNA mitocondrial<sup>4</sup>. O gene *WFS1* (da wolframina), recentemente identificado, codifica uma proteína transmembrana de 890 aminoácidos, que é sintetizada de forma contínua, especialmente nas ilhotas pancreáticas<sup>3,5</sup>. Nos casos de SW devidos a mutações nos genes *WFS1* (OMIM–606201) e *WFS2* (OMIM–604928), a forma de herança é autossômica recessiva, com um risco de recorrência de 25%. Por outro lado, deleções e mutações de ponto no DNA mitocondrial (OMIM–598500) também já foram descritas em pacientes com SW<sup>6</sup>. Deste modo, a SW parece ser geneticamente heterogênea.

O diagnóstico da SW é essencialmente clínico e baseado na presença obrigatória de diabetes melito juvenil insulino-dependente e atrofia do nervo óptico. Os pacientes também podem apresentar diabetes insípido central, surdez neurossensorial, alterações do trato urinário e distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos<sup>4</sup>.

Há um aumento da suscetibilidade para doenças psiquiátricas e de diabetes melito do tipo adulto em portadores de famílias com SW<sup>4,7</sup>.

Em geral, a doença evolui para a morte precoce por falência respiratória, que está relacionada à atrofia do tronco cerebral.

O presente relato tem como objetivo chamar a atenção dos profissionais da área de saúde para a existência desta síndrome, uma vez que não encontramos na literatura o relato de outros pacientes brasileiros com SW.

### Relato de caso

Paciente do sexo masculino, com 11 anos, branco, filho único de pais não consanguíneos, sem história familiar de diabetes ou distúrbios psiquiátricos, era hígido até os 4 anos de idade, quando iniciou com polidipsia e poliúria, sendo diagnosticado diabetes melito tipo I. Desde então, necessita de uso regular de insulina e dieta adequada para o controle do diabetes melito. Por dificuldades socioeconômicas, a insulina não é usada adequadamente e a dieta não é apropriada, levando o paciente a repetidas internações e a não frequentar escola. O avô, responsável pelo paciente, relata a diminuição da acuidade visual a partir dos 8 anos de idade, apresentando piora há 1 ano.

Ao exame físico, realizado aos 11 anos de idade, o paciente apresentava-se em bom estado geral, com face atípica. À ausculta cardíaca, o ritmo era regular, em dois tempos, sem sopro. À palpação abdominal, não foi observada visceromegalia. As extremidades superiores e inferiores apresentavam braquidactilia. A genitália era masculina, com desenvolvimento adequado para a idade. O exame neurológico não demonstrou alterações. Apresentava as

seguintes medidas antropométricas: peso – 28 kg (p10); estatura – 130 cm (entre p3 e 10); perímetro cefálico – 52,2 cm (p25); comprimento da mão direita – 13,5 cm (<que p3); comprimento do 3º dedo da mão direita – 5,3 cm (<que p3); comprimento do pé direito – 19,3 cm (< que p3). Não foi possível a realização do exame físico dos pais.

A avaliação oftalmológica não evidenciou sinais compatíveis com retinopatia diabética, mas identificou atrofia papilar bilateral (Figura 1). O parecer psiquiátrico evidenciou dificuldade para aceitação de limites associada a um comportamento deprimido.

A investigação laboratorial revelou: Ht – 37,7%, Hb – 12 g/dL, VCM – 85 fL, Lactato (em jejum) – 0,94 mmol/l (normal), Cortisol – 11,5 mg/dl (normal). EQU: densidade – 1010; pH – 5; demais, sem particularidades. O potencial evocado auditivo de tronco foi normal. O potencial evocado visual e o eletrorretinograma foram compatíveis com lesão grave de nervo óptico e retina sem alterações. A radiografia de mão e punho evidenciou encurtamento de metacarpos e falanges, enquanto que a análise da idade óssea (mão esquerda) mostrou retardo na maturação óssea superior a três desvios-padrão (Figura 2). A ecografia abdominal demonstrou dilatação bilateral pielocalicinal e de ureter e bexiga urinária volumosa, com irregularidade de contornos e espessamento parietal; enquanto que a uretrocistografia evidenciou uma bexiga trabeculada, irregular, com pseudodivertículos, sem refluxo ou alteração uretral. A tomografia computadorizada de encéfalo foi normal.

A investigação molecular realizada na *West Midlands Regional Genetics Laboratory*, Birmingham – UK, detectou uma mutação homozigota sem sentido C647X no exon 8 do gene *WFS1*.



**Figura 1** - Imagem fotográfica do fundo de olho do paciente, demonstrando atrofia da papila do nervo óptico



**Figura 2** - Imagem radiográfica da mão direita do paciente, demonstrando braquidactilia

## Discussão

Nem todos os pacientes com diabetes melito de início juvenil e atrofia óptica têm SW. O diagnóstico diferencial inclui síndrome da rubéola congênita, atrofia óptica hereditária de Leber e anemia tiamino-responsiva com diabetes melito e surdez<sup>4</sup>. Estas hipóteses foram excluídas, pois o paciente não apresenta evolução nem quadro clínico compatível com nenhuma delas.

Pacientes com SW apresentam sinais oftalmológicos progressivos, que usualmente ocorrem após o diabetes melito. Observa-se uma deterioração da acuidade visual, constrição periférica do campo visual, com ou sem escotomas centrais, e atrofia bilateral do disco óptico, entretanto, a retinopatia diabética é rara. Como achados associados, podemos encontrar sinais neurológicos que incluem ataxia cerebelar, mioclonias, neuropatia periférica, anosmia, epilepsia, retardo mental, doenças psiquiátricas e anormalidades cognitivas. Nistagmo horizontal foi visto em pacientes com outros sinais de degeneração cerebelar. Aspectos relatados em ressonância magnética cerebral incluem ausência do sinal proveniente da porção posterior da hipófise; redução do sinal proveniente do nervo óptico; e atrofias da região hipotalâmica, do tronco cerebral, do cerebelo e do córtex cerebral<sup>4</sup>. Menos freqüentemente pode-se encontrar

atrofia gonadal e alterações da motilidade do trato gastrintestinal.

No presente caso, o diabetes melito e a atrofia óptica se manifestaram na idade esperada. A diminuição da acuidade auditiva e as alterações neurológicas, como esperado, ainda não se manifestaram em nosso paciente. Por outro lado, as anormalidades do trato renal, que seriam esperadas na quarta década de vida, já estão presentes. A dilatação do trato renal pode ser atribuída parcialmente à produção aumentada de urina devido ao diabetes insípido, que não foi possível diagnosticar no presente relato. Alguns pacientes melhoraram da dilatação com a instituição de tratamento para o diabetes insípido com hormônio antidiurético, entretanto, a presença de bexiga neuropática sugere que aquela pode ser, também, causada por disfunção autonômica<sup>4</sup>.

Os distúrbios comportamentais foram atribuídos à situação econômica e familiar em que o paciente se encontra, mas não podemos excluir que esta seja uma manifestação da SW. Entretanto, alterações psiquiátricas foram descritas como sendo manifestações mais tardias de SW. O diagnóstico de braquidactilia associada à SW vem ao encontro da observação relatada por Bale e cols. (1985)<sup>8</sup>, que sugerem que possam estar relacionadas, podendo-se pensar que a braquidactilia possa ser uma das manifestações da SW.

A investigação molecular demonstrou uma mutação homozigota sem sentido no exon 8 do gene *WFS1*, confirmando molecularmente o diagnóstico de SW. Ao realizar a análise de seqüência de bases do exon 8 do gene *WFS1*, foi identificada uma substituição da base C por A no codon 647 (nucleotídeo 1941), convertendo o aminoácido cisteína em um sinal de parada, resultando na terminação prematura da tradução em ambos cromossomos. Esta mutação sem sentido é a causa patogênica desta doença.

Ao diagnosticar a SW, o médico deve estar atento às manifestações clínicas que surgem com o avanço da idade do paciente. Também se faz necessário o complemento da investigação para a identificação de manifestações que não seriam esperadas, mas que já podem estar presentes em idade mais precoce.

**Tabela 1** - Manifestações clínicas da síndrome de Wolfram (DIDMOAD) (adaptado de Barret e cols., 1995)

Manifestação clínica	Época mais comum de surgimento	Presente caso (idade na avaliação: 11 anos)
Diabetes melito tipo I	1ª década	+
Atrofia óptica	1ª década	+
Diabetes insípido	2ª década	-
Hipoacusia	2ª década	-
Anormalidades do trato renal	3ª década	+
Anormalidades neurológicas	4ª década	+/-

+ presente, - ausente

O apoio psicológico ao paciente e sua família é essencial devido à alta morbidade e mortalidade desta doença. Este apoio também é importante devido às alterações de comportamento e às doenças psiquiátricas que o paciente pode desenvolver com o passar do tempo. Os familiares devem receber não somente apoio psicológico, devido ao risco aumentado de apresentarem diabetes melito do tipo adulto e doença psiquiátrica, como devem ser atentamente acompanhados no sentido de identificar e tratar precocemente esses distúrbios.

Na medida em que esta é uma doença com conseqüências graves para o paciente, o aconselhamento genético deve ser muito cuidadoso. Nos casos comprovados de mutações nos genes *WFS1* e *WFS2*, a herança é autossômica recessiva, com risco de recorrência para irmãos do propósito de 25%. Já nos casos de mutações no DNA mitocondrial, o risco de recorrência é mais difícil de ser quantificado. Não há como identificar clinicamente qual o gene responsável pelas alterações fenotípicas. Portanto, para realizar um aconselhamento genético, com informação segura sobre risco de recorrência, os casos suspeitos de SW devem realizar investigação molecular.

Acreditamos que a SW seja subdiagnosticada em nosso meio. Para fins de aconselhamento genético, sugerimos que todo paciente com diabetes melito do tipo juvenil seja avaliado para exclusão deste diagnóstico, já que, em algumas vezes, o diabetes melito não é uma condição isolada, de herança multifatorial. É possível que o desconhecimento dos profissionais da área médica acerca da associação entre diabetes melito e síndromes monogênicas seja um dos principais responsáveis pelo subdiagnóstico de doenças como a SW.

### Referências bibliográficas

1. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov>.
2. Barret TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997; 34(10):838-41.
3. El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1229-36.
4. Barret TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *The Lancet* 1995; 346:1458-63.
5. Strom TM, Hörtnagel 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 (wolframina) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998; 7(13): 2021-8.
6. Barret TG, Scott-Brown M, Seller A, Bednarz A, Poulton K, Poulton J. The mitochondrial genome in Wolfram syndrome. *J Med Genet* 2000; 37(6):463-6.
7. Swift RG, Pekins DO, Chase CL, Sadler DB, Swift M. Psychiatric disorders in 36 families with Wolfram syndrome. *Am J Psychiat* 1991; 148: 775-9.
8. Bale AE, Ludwig IH, Efron LA, Zakov ZN. Linkage between the genes for Wolfram syndrome and brachydactyly E [letter]. *Am J Med Genet* 1985; 20:733-4.

Endereço para correspondência:

Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen  
Rua Duque de Caxias, 402 - apto. 04  
CEP 90010-280 – Porto Alegre, RS  
E-mail: prgazzen@ffcmpta.tche.br