

Consanguinidade e síndrome de Wolfram. Relato de caso*

Consanguinity and Wolfram syndrome. Case report

Fabiano de Oliveira Poswar¹, Jair Almeida Carneiro¹, Ingrid Mendes Alves², Edmundo Rocha de Oliveira Júnior³, Levindo Tadeu Freitas de Figueiredo Dias⁴, Ezequiel Novais Neto⁵

*Recebido do Hospital Universitário Clemente de Faria (HUCF). Montes Claros, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A síndrome de Wolfram (SW) é uma condição neurodegenerativa rara, progressiva e de herança autossômica recessiva, envolvendo o sistema nervoso central, nervos periféricos e tecidos neuroendócrinos. Este estudo teve por objetivo relatar um caso de SW.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 17 anos, admitido com quadro de retenção urinária, parestesias e fortes dores nos membros inferiores. Era portador de diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 mal controlado negativo para anticorpos anti-GAD e anti-insulina e apresentava história familiar de consanguinidade, além de dois irmãos com DM. Durante sua avaliação, constataram-se presença de amaurose com atrofia óptica, redução da acuidade auditiva, baixa estatura, atraso puberal, distúrbios psiquiátricos e diabetes *insipidus*. Foi tratado de infecção urinária, porém apresentou piora súbita aos 35 dias de internação com quadro de crises convulsivas, hipotensão, insuficiência respiratória e óbito.

CONCLUSÃO: O diagnóstico de SW deve ser considerado em pacientes com DM associado à atrofia do nervo óptico.

Descritores: Atrofia óptica, Diabetes *mellitus*, Síndrome de Wolfram.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Wolfram syndrome (WS) is a rare, progressive, autosomal recessive neurodegenerative disorder, involving the central nervous system, peripheral nerves and neuroendocrine tissues. This study aimed to report a case of WS.

CASE REPORT: A male patient, aged 17, was admitted with signs of urinary retention, paresthesias and severe pain in the lower limbs. He also had poorly controlled type 1 diabetes mellitus (DM) negative for anti-GAD and anti-insulin and had a family history of consanguinity, and two brothers with DM. During his assessment, he was found to have amaurosis with optic atrophy, decreased hearing acuity, short stature, delayed puberty, psychiatric disorders and diabetes insipidus. He was treated for urinary infection, but suddenly worsened at 35 days of hospital admission, with seizures, hypotension, respiratory failure and death.

CONCLUSION: The diagnosis of WS should be considered in patients with DM associated with atrophy of the optic nerve.

Keywords: Optic atrophy, Diabetes Mellitus, Wolfram Syndrome.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Wolfram (SW) é definida como uma condição neurodegenerativa envolvendo o sistema nervoso central, nervos periféricos e tecidos neuroendócrinos¹. É uma doença rara, progressiva e de herança autossômica recessiva, que foi primeiramente descrita em 1938 por Wolfram e Wagner². As características iniciais e essenciais para o diagnóstico são a presença de diabetes *mellitus* de início precoce e atrofia óptica. Esses critérios dão um valor preditivo positivo de 83% e valor preditivo negativo de 1% para a SW³. Em geral, o diabetes *mellitus* (DM) desenvolve-se na primeira década de vida e a atrofia óptica na segunda década³. Outros achados frequentes, porém não obrigatórios, são o diabetes *insipidus* e surdez explicando o acrônimo DIDMOAD (diabetes *insipidus*, diabetes *mellitus*, optic atrophy e deafness) pelo qual a síndrome é também conhecida. Diabetes *insipidus* ou surdez estão presentes em cerca de 51% dos casos, enquanto os quatro componentes cardinais estão presentes em apenas 13% dos casos³. Ainda, bexiga neurogênica, ataxia, nistagmo, atraso puberal e predisposição a doenças psiquiátricas podem também ser componentes da síndrome, embora com menor frequência.

O objetivo deste estudo foi relatar o caso de um paciente portador de síndrome de Wolfram.

1. Graduado em Medicina e Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil
2. Graduada em Medicina pela Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil.
3. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil.
4. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES) e em Oncologia Clínica pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e da Sociedade Brasileira de Cancerologia. Montes Claros, MG, Brasil
5. Especialista em Clínica Médica pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil

Apresentado em 07 de junho de 2011

Aceito para publicação em 23 de janeiro de 2012

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Fabiano de Oliveira Poswar

R. Gentil Pereira Soares, 180 – Jardim Panorama

39401-073 Montes Claros, MG.

Fones: (38) 3223-2872 / (38) 9146-2509

E-mail: faliwar@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 17 anos, 33 kg e 1,48 m, com índice de massa corpórea = 15, faioderma, proveniente da zona rural de Espinosa, MG, admitido com queixa de dor em região hipogástrica, retenção urinária com esforço miccional, polaciúria, parestesias e dores fortes nos membros inferiores. Era portador de diabetes *mellitus* tipo 1 desde os primeiros anos de vida e há sete anos iniciou perda visual progressiva, além de perda parcial da acuidade auditiva nos últimos dois anos. Fazia uso irregular de insulina e seguia mal a dieta por problemas socioeconômicos. Possuía história familiar de consanguinidade, sendo os pais primos em terceiro grau, assim como dois irmãos, de um total de sete, falecidos devido ao DM, uma irmã aos 7 anos, sendo a doença diagnosticada aos 2 anos e 6 meses de vida, e um irmão aos 17 anos, diagnosticado aos 6 anos de vida. O irmão falecido desenvolveu ainda surdez e alterações visuais. Os demais cinco irmãos eram hígidos.

Ao exame admissional, apresentava-se hemodinamicamente estável, com estado geral preservado, afebril, emagrecido, hipocorado 2+/4+, anictérico, acianótico, desidratado 2+/4+ e sem adenomegalias. No abdômen, apresentava bexigoma. Seu estado nutricional era ruim e havia atraso puberal, encontrando-se nos estágios G3 e P2 de Tanner. Nos membros inferiores, destacava-se redução da sensibilidade tátil nas pernas e anodinia em coxas. Sua percepção visual era precária, identificando apenas vultos.

O hemograma revelava anemia (hemoglobina de 6,0 g%), com hematócrito de 19%, leucocitose (17.900/mm³ – 76% segmentados, 16% linfócitos, 6% monócitos e 1% eosinófilos) e plaquetose (873.000/mm³). Os demais exames laboratoriais demonstram glicemia de 97 mg/dL, proteína C-reativa positiva (192 mg/L), velocidade de hemossedimentação igual a 133 mm, além de creatinina de 2,02 mg/dL, ureia de 56 mg/dL, proteinúria de 24h de 2.115 mg, potássio de 5,4 mEq/L e sódio de 139 mEq/L. O exame de urina evidenciou sinais de infecção urinária; a cultura de urina, a presença de *Klebsiella pneumoniae*, sensível a cefepima. Anticorpo anti-GAD e anti-insulina foram negativos.

Durante a internação, mantinha poliúria e urina muito clara com diurese entre 3.500 e 4.500 mL em 24 horas, urinando espontaneamente, mas sempre necessitando de sondagem vesical intermitente para drenagem de grande volume urinário residual.

Manteve sempre quadro psiquiátrico instável, com choro frequente, agitação, atitudes agressivas e gritos durante a noite, com necessidade de medicações como haloperidol e levomepromazina para estabilização neuropsiquiátrica.

A avaliação oftalmológica observou retinopatia diabética grave (hemorragia intrarretiniana, manchas algodonosas com edema isquêmico nos pólos posteriores e ensalichamento venoso) associada à atrofia avançada do nervo óptico. A avaliação audiométrica não foi possível devido a não colaboração do paciente para a realização do exame.

Após tratamento da infecção urinária, foi submetido ao teste de restrição hídrica, por oito horas, sendo interrompido por agitação intensa relacionada à avidez por água. O débito urinário médio durante o teste foi de 1,83 mL/min, a osmolalidade sérica ini-

cial e final foi, respectivamente, de 299 e 320 mOsmol/KgH₂O, enquanto a urinária foi de 303 e 475 mOsmol/kgH₂O, respectivamente. A relação osmolalidade urinária/sérica final de 1,48 e o sódio sérico final 144 mEq/L, valores esses compatíveis com diabetes *insipidus* parcial. Não foi utilizado desmopressina devido à indisponibilidade do fármaco no serviço.

Após 35 dias de internação, o paciente desenvolveu quadro súbito de crises convulsivas, hipotensão e insuficiência respiratória, sendo encaminhado à unidade de terapia intensiva, com suspeita de choque séptico, evoluindo com piora progressiva e óbito.

DISCUSSÃO

A SW, desde sua descrição em 1938, vem tendo seus mecanismos fisiopatológicos progressivamente esclarecidos. Em 1977, ao se avaliarem as famílias acometidas por SW até então relatadas, demonstrou-se uma taxa de acometimento próxima a 25% entre irmãos, além da presença de história de consanguinidade, compatíveis com padrão de herança autossômica recessiva⁴. Posteriormente, estudos de *linkage* e clonagem posicional identificaram o *locus WFS1*, com localização no braço curto do cromossomo 4, bem como o seu gene correspondente^{5,6}. Mutações em *WFS1* também têm sido verificadas em casos de diabetes *mellitus* tipo 1 e de surdez neurosensorial de baixa frequência não sindrômica⁷. A proteína codificada pelo *WFS1*, denominada wolframina é uma proteína transmembrana com localização no retículo endoplasmático e é expressa em vários órgãos⁵. A wolframina desempenha papel importante na homeostase do retículo endoplasmático. Estudos com camundongos *knockout* para *Wfs1* verificaram a redução da sinalização do cálcio intracelular em resposta à glicose, ativação da UPR (*unfolded protein response*) e perda do controle do ciclo celular, resultando em apoptose. Embora ainda não se conheça a função exata da wolframina, é possível que ela auxilie na montagem de subunidades de proteínas oligoméricas⁷.

No paciente relatado, o diagnóstico de SW baseou-se na presença de diabetes *mellitus*, diabetes *insipidus* (parcial), atrofia do nervo óptico, déficit auditivo, hipodesenvolvimento sexual e bexiga neurogênica. Além disso, destaca-se a presença de consanguinidade na família e a presença de DM em dois irmãos. O achado clássico de amaurose por atrofia do nervo óptico sem acometimento importante da retina não está presente no caso, mas o paciente já apresentava diabetes há mais de 10 anos e não fazia controle glicêmico adequado. O diagnóstico molecular, através do sequenciamento da região codificante do gene *WFS1* já é disponível clinicamente, embora não tenha sido necessário no caso estudado.

O diabetes *mellitus* na SW possui características do DM1, por também ser insulino dependente e de início precoce. Entretanto, diversas diferenças são descritas, tais como: menor incidência de cetoacidose (3%, na SW e 30% no DM1); controle satisfatório da glicemia com regimes menos intensivos de insulina; predomínio de HLA subtipo DR4 (44% na SW e 6,77% no DM1); ausência de autoanticorpos; menor incidência de retinopatia diabética aos 15 anos (35% na SW e 93% no DM1); menor incidência de nefropatia diabética (8% na SW e 27% no DM1)⁸.

A amaurose na SW está associada à atrofia do nervo óptico, a qual também foi encontrada no paciente deste relato. Entretanto, outras manifestações oculares podem ocorrer, tais como catarata, retinopatia pigmentar e glaucoma.

A disfunção urinária atinge até 58% dos pacientes, justificando o uso do acrônimo alternativo DIDMOADUD, em que UD se refere à disfunção urinária. No paciente relatado, a sondagem intermitente foi utilizada como medida de suporte. Os anticolinérgicos também podem ser indicados⁸.

Os transtornos psiquiátricos encontrados também são manifestações frequentes da SW^{8,9}. Em revisão de 68 casos, 41 pacientes (68%) tinham apresentado depressão grave, psicose, agressividade verbal ou física ou síndrome cerebral orgânica. Além disso, 17 desses pacientes (25%) necessitaram ser internados em hospital psiquiátrico⁹. No paciente deste relato, o uso de antipsicóticos (haloperidol e levomepromazina) foi necessário para sua estabilização neuropsiquiátrica. Os benzodiazepínicos são outra opção para o comportamento agressivo, embora não sejam efetivos em todos os casos⁹.

O paciente do relato também apresentava atraso puberal e baixa estatura. Na SW, o hipogonadismo (hipogonadotrófico ou hiperogonadotrófico) é um achado comum em pacientes do sexo masculino. Por outro lado, não foram relatadas alterações significativas da função ovariana. Ainda não está elucidado o motivo dessa discrepância entre os sexos. A baixa estatura é outra manifestação encontrada e tem sido associada em alguns casos com deficiência de GH, os quais podem se beneficiar da administração de GH recombinante⁸.

O diabetes *insipidus* deve ser pesquisado ativamente em pacientes com suspeita diagnóstica de SW, através das dosagens de osmolaridade e concentração de sódio na urina e no plasma. O tratamento é feito com suplementação de desmopressina.

Por sua raridade, o desenvolvimento de terapias efetivas para a SW tem sido limitado. A criação de um registro internacional; com coleta e análise de dados clínicos e amostras teciduais, pode ajudar a superar essa limitação, permitindo a identificação de novos alvos moleculares e a realização de ensaios clínicos.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de SW deve ser considerado em pacientes que desenvolvam diabetes mellitus associado à atrofia do nervo óptico nas três primeiras décadas de vida. Embora seja atualmente uma doença com prognóstico reservado, os avanços contínuos na compreensão de seus mecanismos poderão resultar no surgimento de tratamentos específicos.

REFERÊNCIAS

1. Inukai K, Awata T, Inoue K, et al. Identification of a novel WFS1 mutation (AFF344-345ins) in Japanese patients with Wolfram syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69(2):136-41.
2. Wolfram D, Wagner H. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. *Mayo Clinic Proc* 1938;13:715-8.
3. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995;346(8988):1458-63.
4. Fraser FC, Gunn T. Diabetes mellitus, diabetes insipidus, and optic atrophy. An autosomal recessive syndrome? *J Med Genet* 1977;14(3):190-3.
5. Polymeropoulos MH, Swift RG, Swift M. Linkage of the gene for Wolfram syndrome to markers on the short arm of chromosome 4. *Nat Genet* 1994;8(1):95-7.
6. Strom TM, Hörtnagel K, Hofmann S, 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.
7. Kaufman RJ, Back SH, Song B, et al. The unfolded protein response is required to maintain the integrity of the endoplasmic reticulum, prevent oxidative stress and preserve differentiation in β -cells. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(Suppl 2):99-107.
8. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes* 2010;11(1):28-37.
9. Swift RG, Polymeropoulos MH, Torres R, et al. Predisposition of Wolfram syndrome heterozygotes to psychiatric illness. *Mol Psychiatry* 1998;3(1):86-91.