

Síndrome de Wolfram. A Propósito de Um Caso Clínico

ANA CRISTINA FIGUEIREDO *, EDUARDA PINTO *, SIMÃO FRUTUOSO *, JORGE DORES **,
RUI CARVALHO **, VALTER ALVES *

*Serviço Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos
Departamento de Pediatria – Hospital Geral de Santo António*

Resumo

A síndrome de Wolfram, inicialmente descrita em 1938, caracteriza-se pela associação de Diabetes Mellitus, atrofia óptica e de forma mais inconstante surdez, Diabetes Insípida, alterações urinárias e neurológicas. Esta síndrome, frequentemente familiar, tem uma transmissão autossómica recessiva, tendo sido descrita recentemente uma ligação a marcadores no braço curto do cromossoma 4.

Descreve-se o caso de uma menina de 12 anos, com antecedentes de défice visual, que se apresentou no Serviço de Urgência com um quadro de cetoacidose diabética e retenção urinária. Após a instituição da terapêutica apropriada para a cetoacidose diabética, a diurese manteve-se extremamente elevada e surgiu uma desidratação hipernatrémica severa. Concluiu-se haver uma Diabetes Insípida associada. Na observação do fundo ocular verificou-se uma atrofia óptica. Posteriormente o estudo urodinâmico revelou um detrusor hipocontractil.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus, Atrofia Óptica, Diabetes Insípida, Surdez.

Summary

Wolfram Syndrome: A Case Report

Wolfram syndrome, first described in 1938, is the association of Diabetes Mellitus, optic atrophy and in more inconstant manner deafness, Diabetes Insipidus, renal-tract abnormalities and neurological complications. This syndrome, often familial, has

an autosomal recessive inheritance. A nuclear gene has recently been linked to markers on the short arm of chromosome four.

The authors describe the case of a 12 years old girl, with a previous history of visual difficulties, who presented with diabetic ketoacidosis and urinary retention. With the institution of adequate therapy, the diuresis remained extremely elevated and severe hypernatremic dehydration occurred. An associated Diabetes Insipidus was diagnosed. The observation of the optic fundi revealed an optic atrophy. The urodynamic study revealed a weakness of the detrusor.

Key-Words: Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Diabetes Insipidus, Deafness.

Introdução

A primeira descrição da doença foi em 1938, quando Wolfram et al. publicou um artigo sobre 4 irmãos com Diabetes Mellitus e atrofia óptica ⁽¹⁻⁵⁾.

Mais tarde, nos anos 50, foram descritos casos com Diabetes Insípida e Surdez associada tendo surgido o acrónimo DIDMOAD – *Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness* ⁽¹⁻⁵⁾.

A alta incidência de alterações do tracto urinário associadas, levou vários autores a defender a sua introdução na descrição da doença ^(2, 6). Recentemente foi também reconhecida a alta incidência de alterações neurológicas nesta síndrome ⁽²⁾.

A síndrome de Wolfram é considerada uma doença genética de transmissão autossómica recessiva ^(1, 2, 4, 5, 7). Estão descritos muitos casos familiares e vários casos em filhos de pais consanguíneos. Ambos os sexos são igualmente afectados.

Recentemente foi descrita uma ligação da síndrome de Wolfram a marcadores no braço curto do cromossoma 4 (4p16) ⁽²⁾.

Especula-se que esta doença seja causada por uma disfunção mitocondrial (muitas das proteínas mitocondriais são codificadas por genes nucleares) ^(2, 4, 7). As doenças

Correspondência: Ana Cristina Páscoa Figueiredo
Serviço de Pediatria
Hospital Geral de Santo António
Largo Prof. Abel Salazar
4050 Porto

* Serviço de Pediatria, HGSA.

** Serviço de Endocrinologia, HGSA.

Entregue para publicação em 06/05/98.

Aceite para publicação em 11/01/99.

mitocondriais são frequentemente associadas a Diabetes Mellitus, surdez e neurodegenerescência^(2,4,7). Em 3 casos de síndrome de Wolfram foi identificada uma deleção no DNA mitocondrial, mas em vários casos estudados não foi encontrada qualquer alteração no DNA mitocondrial^(4,7).

A Diabetes Mellitus (D.M.) e a atrofia óptica surgem mais frequentemente na primeira década de vida^(1,2). Diabetes Insípida (D.I.) e Surdez surgem mais tarde, na 2.^a década de vida⁽²⁾. As alterações do tracto urinário e os sintomas neurológicos tendem a surgir na 3.^a e 4.^a décadas de vida⁽²⁾.

Existe uma grande variação fenotípica nos casos descritos, sendo sugeridas várias explicações – associação inconstante de genes muito próximos, expressão pleiotrópica de um único gene ou descrição preponderante de casos muito jovens, com o quadro clínico ainda incompleto^(1,3).

A Diabetes Mellitus é frequentemente a primeira manifestação da Síndrome de Wolfram e está descrita em 100% dos casos^(2,3). A idade média de apresentação varia nos vários estudos entre os 6 e os 9 anos. Em geral não se apresenta com cetoacidose⁽²⁾. A maioria dos doentes inicia imediatamente tratamento regular com insulina⁽²⁾.

A sua patogênese não está esclarecida. A pesquisa de anticorpos autoimune é negativa⁽²⁾. Várias hipóteses foram colocadas – neurodegenerescência hipotalâmica, morte selectiva, geneticamente programada das células β , atingimento frequente das células β nas doenças mitocondriais^(2,4).

A frequência de retinopatia e nefropatia diabética parece ser substancialmente mais baixa que na Diabetes Mellitus tipo I clássica^(2,6). Poderá ser característico desta doença ou ser simplesmente por a maioria dos doentes descritos ser jovem, não tendo ainda desenvolvido estas complicações⁽⁶⁾.

Estão descritas outras alterações endócrinas nesta síndrome, nomeadamente atrofia gonadal primária e irregularidades menstruais^(2,3).

Os familiares de um doente com Síndrome de Wolfram poderão ter uma frequência aumentada de D.M. tipo 2⁽²⁾.

A atrofia óptica surge numa idade média, descrita nos vários estudos, dos 9 aos 12 anos, sendo relatada em 98 a 100% dos casos^(2,3,4). Apresenta uma evolução muito rápida inicialmente, mas mais tarde tende a estabilizar, sendo a cegueira total rara⁽⁶⁾. O fundo ocular apresenta palidez do disco óptico⁽⁴⁾. O exame da retina é normal^(2,4). O exame anatomopatológico (A.P.) revela destruição axonal e desmielinização do nervo óptico, quiasma e radiação óptica⁽⁴⁾.

A Diabetes Insípida está descrita em 37 a 73% dos casos, apresentando uma idade média de início aos 14

anos⁽²⁾. Os estudos confirmam que a sua patogênese é central^(3,4). No exame A.P. é descrita degenerescência do núcleo supraóptico e paraventricular hipotalâmico.

A surdez está descrita como tendo início a uma idade média de 16 anos⁽²⁾. Apesar de as anomalias audiométricas serem frequentes – 39 a 62%, a sua progressão é muito lenta sendo a surdez sintomática rara (12%)^(2,4,6). A etiopatogenia é retrococlear, tendo sido verificada atrofia do núcleo vestibulococlear e degenerescência da stria vascularis⁽⁶⁾.

As alterações do tracto urinário são muito frequentes, sendo descritas em 46 a 58% dos casos^(2,6). As alterações mais vulgares são atonia da bexiga, hidroureteres e hidronefrose^(2,6). Os estudos urodinâmicos revelam fraqueza ou paralisia do detrusor, hipotonia do trígono vesical e do esfíncter interno⁽⁶⁾. Inicialmente pensava-se que poderia ser uma consequência da D.I., de obstrução, ou resultar de uma neuropatia autonómica diabética^(2,4,5,6). Os últimos estudos sugerem que será devida a uma combinação de disreflexia do esfíncter e hiperreflexia da bexiga, com desnervação progressiva da parede de bexiga e perda das fibras sensitivas^(4,5,6). Pode complicar-se com incontinência neurogénica, refluxo vesicoureteral, infecções urinárias e insuficiência renal^(2,4,5,6).

Estão também descritos sintomas gastrointestinais em alguns doentes, nomeadamente diarreia crónica e obstipação com impactação fecal⁽²⁾.

Alterações neurológicas são descritas com frequência (62%)^(2,6). Os sintomas mais frequentemente descritos são ataxia, mioclonos, nistagmo, alterações pupilares, hiporeflexia, anosmia, neuropatia autonómica, vertigem episódica, alterações cognitivas e/ou psiquiátricas, apneias centrais e insuficiência respiratória neurogénica, eventualmente fatal^(2,3). São descritas alterações do EEG em cerca de 16% dos casos e convulsões em 5%.

Actualmente pensa-se que a Síndrome de Wolfram é essencialmente uma doença neurodegenerativa^(4,6). A neurodegeneração explicaria a atrofia óptica, a Diabetes Insípida, a surdez, as alterações do tracto urinário e os sintomas neurológicos descritos⁽⁴⁾. Apenas a Diabetes Mellitus ainda não tem etiopatogenia esclarecida neste quadro⁽⁵⁾.

A Tomografia computadorizada cerebral geralmente é normal^(1,3), mas na Ressonância Magnética cerebral podem ser notadas atrofia do tronco cerebral, cerebelo e hipotálamo, ausência do hipersinal na região posterior da hipófise, redução de sinal do quiasma óptico e nervos ópticos e, em alguns casos, alterações atróficas em todo o cérebro^(3,4). A RNM pode fazer suspeitar das complicações neurológicas tardias, anos ou décadas antes delas surgirem⁽³⁾.

Não existe nenhum marcador diagnóstico de Síndrome de Wolfram. Diabetes Mellitus associada a Atrofia

Óptica permanecem o melhor critério existente ^(2, 4, 6). Scolding fez uma proposta de critérios de diagnóstico que associa estes 2 a outro critério de diagnóstico (Quadro I) ⁽⁴⁾.

QUADRO I

Crítérios de Diagnóstico (Scolding):
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Mellitus • Atrofia Óptica
+ 1 dos seguintes:
<ul style="list-style-type: none"> - Surdez - Diabetes Insípida - Dilatação do tracto urinário / Incontinência neurogénica - Sinais do tronco cerebral - Ataxia - Rigidez axial - Hipo ou Areflexia - Convulsões / Mioclonus - Respostas plantares em extensão - Anosmia - Alterações cognitivas / Neuropsiquiátricas - História familiar

Nos diagnósticos diferenciais são consideradas as doenças em que podem surgir associadas a Diabetes Mellitus e a atrofia óptica (Quadro II) ⁽²⁾. A exclusão destas doenças é geralmente fácil por critérios clínicos ⁽²⁾. Na síndrome de Rubeola Congénita o atingimento ocular quando existe é precoce, sendo característica retinopatia pigmentar e frequentes as cataratas ⁽⁸⁾. A Diabetes é uma manifestação tardia em cerca de 20% dos casos ⁽⁸⁾. Na Anemia megaloblástica responsiva à Tiamina, a anemia é invariável e a surdez é profunda e precoce, sendo a atrofia óptica variável ⁽²⁾. A doença de Refsum diferencia-se pelo atraso mental marcado, a ataxia precoce e a neuropatia sensitivo-motora ⁽⁹⁾. A síndrome de Kearns-Sayre é caracterizada pela oftalmoplegia externa progressiva e a retinopatia pigmentar ⁽⁹⁾. Estudos laboratoriais e metabólicos poderão excluir casos em que surjam dúvidas.

QUADRO II

Diagnósticos Diferenciais:
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia Óptica Hereditária de Leber * • Síndrome de Rubéola Congénita • Anemia megaloblástica responsiva à Tiamina, com Diabetes e Surdez • Ataxia de Friedrich • Doença de Refsum • Síndrome de Alstrom • Síndrome de Bardet-Biedl • Síndrome de Kearns-Sayre *

* doenças de origem mitocondrial

O prognóstico depende da gravidade das complicações da D.M., da rapidez da degenerescência do SNC e das sequelas das neuropatias autonómicas (ITUs, hipoglicemias assintomáticas) ⁽⁶⁾. A história natural sugere que a maioria dos doentes desenvolverá eventualmente a maioria das complicações desta doença neurodegenerativa progressiva ⁽²⁾.

Caso Clínico

I.A.P.C.B., sexo feminino, 12 anos, internada de 21/12/96 a 24/01/97.

Motivo de Internamento – Cetoacidose diabética.

Antecedentes – Filha única de pais não consanguíneos. Antecedentes perinatais irrelevantes. Desenvolvimento psico-motor adequado. Sarampo aos 11 meses. Calendário vacinal actualizado.

História da Doença Actual – Evolução sem particularidades até aos 6 anos, altura em que no contexto de uma gastroenterite é detectada glicosúria. Apresentava excesso ponderal. Foi seguida durante 2 anos, em consultas de Endocrinologia no H. S. João, sem ser confirmada a Diabetes Mellitus.

A partir de 10 anos de idade é notada dificuldade em aumentar de peso apesar de ter bastante apetite. Cerca de um ano antes do internamento inicia queixas de diminuição da acuidade visual, tendo o oftalmologista concluído por «lesões das fibras ópticas congénitas». Não foi notada diminuição da acuidade auditiva. Três meses antes do internamento, inicia perda ponderal gradual, associada a polidipsia e poliúria.

Três dias antes do internamento inicia quadro gripal em contexto familiar, com febre alta, odinofagia, tosse seca, cefaleias e vômitos, tendo sido medicada com amoxicilina/ác. clavulânico.

Nos dias seguintes é notado agravamento da poliúria e polidipsia e agravamento do estado geral pelo que recorre ao serviço de urgência do H. G. S. António.

Exame Objectivo – Apresentava estado de consciência estuporoso com mucosas secas e olhos encovados. Temp. ax. – 36°C Pulso – 150 ppm., T.A. – 106/66 mmHg., Freq. Resp. – 42 cpm.

Aspecto emagrecido com atrofia das massas musculares. Peso – 24 Kg (< p.5); Altura – 1,35 cm (< p.5). Estadio de Tanner – T1P1. Pupilas isocóricas, 4 mm Ø, reactivas. A.C.P. – Normal. Abdómen – mole e depressível, globo vesical volumoso (drenados 1600 ml de urina). Orofaringe – rubor faríngeo sem exsudados. Otoscopia – Normal. Microadenopatias cervicais.

Os exames iniciais revelaram glicemia capilar > 600, cetonúria +++ e acidose metabólica (pH – 6,9; HCO₃ – 5,6). Decidiu-se pelo internamento em Unidade de Cuidados Intensivos.

Foi iniciada volemização com SF e insulino-terapia (bólus inicial seguido de perfusão contínua – 0,2 U/Kg/h).

Cerca de 3 horas após o internamento apresentou movimentos convulsivos focais (face) cerca de 1 a 2 minutos. Pouco depois repetiu estes movimentos com diminuição da frequência respiratória e afundamento do estado de consciência.

Iniciou ventilação mecânica e fez dose de carga de fenitoína.

Durante as primeiras 12 horas verificou-se melhoria progressiva da cetoacidose, mantendo glicemias elevadas, com necessidade de doses crescentes de insulina. A diurese apresentou-se extremamente elevada – 20 ml/Kg/h (500 ml/hora). Registou-se um aumento muito rápido da natrémia que atingiu 173 mEq/dl.

Nas horas seguintes manteve diurese de 17 a 20 ml/Kg/h com densidade urinária de 1.005, glicemias > 500, hipernatrémia – 166 – 170 e acidose metabólica moderada. O aporte hídrico era de 600 a 650 ml/h (150 ml/h de correcção + reposição da diurese da última hora).

A observação do fundo ocular (Oftalmologista) mostrou atrofia óptica.

O quadro clínico presente levou que fosse posta a hipótese de Diabetes Insípida, num quadro de Síndrome de Wolfram. Decidiu-se fazer prova terapêutica com DDAVP (1 µg IM).

Nas horas seguintes verificou-se diminuição franca da diurese (1 ml/kg/h), descida gradual da natrémia e controle das glicemias – 250 a 400 – mantendo insulina em perfusão.

O aporte hídrico foi reduzido para 175 ml/h.

Evolução posterior – Manteve ventilação mecânica de suporte durante 3 dias. Nos dias seguintes foram notadas dificuldade respiratória e crepitações bilaterais, apresentando a radiografia pulmonar infiltrado hilo-basal bilateral. Foi isolado o *Enterobacter cloacae*, nas secreções de tubo endo-traqueal. A evolução foi favorável com antibioterapia apropriada.

Manteve perfusão contínua de insulina até ao 7.º dia, com redução progressiva até 0,05 U/Kg/h, iniciando depois esquema de insulina intermitente e dieta apropriada. O estudo hormonal revelou função tiroideia normal, cortisol normal, peptídeo C < 0,3 ng/ml, ICA's negativo e GAD negativo. Fez redução progressiva da dose de DDAVP até 0,5 µg/dose intranasal 1x/dia.

Por íleo paralítico marcado, só ao 7.º dia foi possível iniciar dieta oral.

A função renal manteve-se sempre conservada. Foi necessária algaliação até ao 32.º dia de internamento. O estudo urodinâmico revelou «Detrusor hipocontractil. Micção ineficaz com as manobras de Crede e Valsalva».

A cistoureterografia miccional seriada foi normal. Iniciou Alfuzocina e 4 dias depois reiniciou micções voluntárias.

Ao 8.º dia apresentou sinais inflamatórios da perna esquerda com dor à palpação dos gêmeos, sendo diagnosticada por eco/doppler «trombose venosa profunda não oclusiva poplíteo-distal esquerda». O estudo da coagulação (anti-trombina III, proteína C+S e factor V-DNA) foi normal. Foi tratada inicialmente com enoxaparina e mais tarde com anticoagulantes orais.

Por não apresentar novos episódios convulsivos suspendeu a fenitoína ao 4.º dia.

Em termos hematológicos apresentou-se com parâmetros normais à entrada, cursando com trombocitopenia transitória ao 3.º dia e anemia progressiva (valor mínimo de 8,3 g/dl ao 8.º dia) com posterior recuperação gradual.

Os potenciais evocados auditivos demonstraram integridade funcional da via auditiva, no sector periférico e central.

A Ressonância Magnética Cerebral revelou ausência de hipersinal da hipófise posterior, nervos ópticos relativamente finos (não o suficiente para afirmar atrofia) e discreto alargamento dos ventrículos laterais.

Teve alta medicada com 2 injeções de Insulina de acção intermédia por dia, DDAVP intra-nasal ao deitar, Alfuzocina 12/12h e Warfarina.

Discussão

Este foi um caso de cetoacidose diabética de abordagem muito complexa e de muito difícil controle, nomeadamente da desidratação.

A diurese extremamente elevada foi inicialmente interpretada como diurese osmótica. No entanto a dificuldade no seu controle, a baixa densidade urinária e a gravidade da hipernatrémia fez pensar noutras etiologias.

O quadro de Diabetes Mellitus, a história de défice visual, inicialmente não valorizada, e a hipótese colocada de Diabetes Insípida, fizeram pensar na possibilidade de se estar perante um quadro clínico de síndrome de Wolfram. O quadro clínico respondeu excepcionalmente bem à administração de DDAVP.

A apresentação do quadro de Diabetes Mellitus com cetoacidose diabética não é típica da síndrome de Wolfram, mas está descrito em vários casos.

O estudo urodinâmico, mostrou um detrusor hipocontractil tal como é descrito em muitos casos.

Apesar de jovem, foram pesquisadas alterações da acuidade auditiva que não foram encontradas.

Os autores chamam a atenção para a necessidade de pensar na existência desta síndrome, durante uma situa-

ção emergente de cetoacidose diabética, quando existir na história um déficit visual de início antes da 3.^a década de vida.

Bibliografia

1. Carvalho R, Borges F, Pinheiro J, Cruz R, Martins B. Wolfram Syndrome: The importance of Magnetic Resonance Imaging. *Arquivos de Medicina* 1994; 8: 296-298.
2. Barret TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1458-63.
3. Rando T, Horton JC, Layzer RB. Wolfram syndrome: Evidence of a diffuse neurodegenerative disease by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42: 1220-1224.
4. Scolding NJ, Kellar-Wood HF, Shaw C, Shneerson JM, Antoun N. Wolfram Syndrome: Hereditary Diabetes Mellitus with Brainstem and Optic Atrophy. *Ann Neurol* 1996; 39: 352-360.
5. Thanos A, Farmakis A, Sami Z, Davillas E, Davillas N. Three cases of DIDMOAD or Wolfram's Syndrome: Urological Aspects. *Jour Urol* 1992; 148: 150-152.
6. Aldenhovel HBG, Gallenkamp U, Sulemana CA. Juvenile Onset Diabetes Mellitus, Central Diabetes Insipidus and Optic Atrophy (Wolfram Syndrome) – Neurological Findings and Prognostic Implications. *Neuropediatrics* 1991; 22: 103-106.
7. Bu X, Rotter JI. Wolfram Syndrome: a mitochondrial-mediated disorder? *Lancet* 1993; 342: 598-600.
8. Diaz PG. Temas de Infecçiology Pediátrica. 2.^a ed. Litomarcos, 1993: 29-37.
9. Behrman, Kliegman, Arvin et al. Nelson Tratado de Pediatria. 15.^a ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan SA, 1997: 2028-2034.