

Síndrome de Wolfram (DIDMOAD) – Um Caso Clínico

CARLA MOÇO¹, MARGARIDA SILVA¹, ANA LOPES², ANA MOREIRA¹

Hospital Distrital de Faro

Abstract

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança do sexo feminino 8 anos de idade com Diabetes Mellitus insulino-dependente com poliúria acentuada e diminuição da acuidade visual, cuja investigação levou ao diagnóstico de Atrofia óptica, Diabetes Insípida e Surdez neurosensorial. Perante o diagnóstico de Síndrome de Wolfram (DIDMOAD) e dada a raridade desta patologia os autores fizeram uma revisão bibliográfica sobre este tema.

Palavras-Chave: Síndrome Wolfram, Criança, Atrofia Óptica, Diabetes Insípida, Surdez Neurosensorial, Diabetes Mellitus, Caso Clínico.

Summary

Wolfram Syndrome (DIDMOAD) - A Case Report

The authors present the clinical case of an 8 year old girl with insulin dependent Diabetes Mellitus, marked polyuria and diminished visual acuity. Investigation led to the diagnosis of Optic atrophy, Diabetes Insipidus and sensorial Deafness. The diagnosis of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome is made, and given the rarity of this pathology the authors include a supporting literature review.

Key-Words: Wolfram Syndrome, Child, Optic Atrophy, Diabetes Insipidus, Sensorial Deafness, Diabetes Mellitus, Case Report.

Introdução

Em 1938, Wolfram descreveu a associação de Diabetes Mellitus com Atrofia óptica em 4 irmãos⁽¹⁾. Desde esta data vários casos têm sido descritos na literatura⁽²⁾.

^{3, 4)}, sendo actualmente utilizado o acrónimo DIDMOAD quando à Diabetes Mellitus (DM) e Atrofia óptica (AO) se associam a Diabetes Insípida (DI) e Surdez neurosensorial.

É uma doença familiar rara, autossómica recessiva⁽⁵⁾ com uma prevalência de 1/770.000 (3). Estudos recentes demonstram que a grande maioria dos casos estão associados à mutação de um gene localizado no braço curto do cromossoma 4⁽⁷⁾, preenchendo por outro lado os critérios de uma doença resultante de um defeito genético mitocondrial.

- *envolvimento de órgãos não relacionados embriologicamente*
- *início precoce de sintomas*
- *curso rapidamente progressivo*

O defeito genético mitocondrial pode ser primário⁽⁸⁾, o que se verifica numa minoria de doentes, ou pode surgir por influência na função mitocondrial de uma alteração do genoma nuclear^(6, 7). História familiar de DM não insulino-dependente⁽³⁾ assim como consanguinidade dos pais⁽⁵⁾ está associada a uma maior probabilidade de transmissão por defeito genético nuclear.

A evolução clínica habitual é de DM tipo I e AO nos primeiros dez anos de vida, sendo esta associação o melhor critério diagnóstico⁽³⁾. A Diabetes Insípida e a Surdez neurosensorial surgem habitualmente na segunda década de vida⁽³⁾. As alterações do tracto urinário relacionadas com a poliúria ou resultantes de um processo neurodegenerativo^(9, 10) surgem na terceira década, sendo as manifestações neurológicas como ataxia, mioclonias, atrofia do cerebelo, neuropatia axonal ou alterações electroencefalográficas mais tardias⁽³⁾. Estão ainda descritas alterações endócrinas nomeadamente hiposecreção de hormona de crescimento (HC) responsável pela baixa estatura encontrada numa percentagem significativa destes doentes⁽¹¹⁾.

A mortalidade desta doença está principalmente relacionada com as alterações neurológicas e do aparelho

Correspondência: Carla Moço
Serviço de Pediatria – Hospital Distrital de Faro
8000 Faro

¹ Serviço de Pediatria.

² Serviço de Medicina Interna e Consulta de Diabetes.

Entregue para publicação em 07/09/98.

Aceite para publicação em 15/02/99.

urinário ⁽²⁾. Curiosamente há uma menor incidência de complicações relacionadas com a DM como a acetoacidose, glomerulosclerose e retinopatia ⁽¹²⁾. A mortalidade é de 65% aos 35 anos ⁽¹²⁾.

Caso Clínico

T.M.E.M., sexo feminino, 8 anos de idade, 2.^a filha de pais jovens saudáveis consanguíneos (primos em primeiro grau), tendo como antecedente familiar relevante avó materna com Diabetes Mellitus não insulino-dependente.

Gestação vigiada, de termo, sem intercorrências tendo o parto sido eutócico no Hospital de Tomar, com IA de 9-10 respectivamente ao 1.^o e 5.^o minutos de vida. Apresentava somatometria adequada à idade gestacional. Período neonatal sem intercorrências e desenvolvimento psicomotor normal.

Aos dois anos e meio, quando residia com a família em França, é detectado estrabismo convergente e diminuição da acuidade visual sendo medicada com lentes correctivas. Alguns meses depois, inicia queixas de poliúria, polidipsia e polifagia associadas a emagrecimento. Cerca de 3 meses depois regressa a Portugal sendo à chegada internada no Hospital de Tomar por cetoacidose e candidíase vaginal. É diagnosticado DM insulino-dependente e inicia insulino-terapia. Após a alta regressa a França persistindo sempre poliúria acentuada apesar da terapêutica. Em Dezembro de 1989 regressa a Portugal sendo seguida pela Associação de Diabetes Portuguesa mantendo glicémia capilar entre 180-200 mg/dL com insulina insulatard 10 U de manhã.

A partir de Dezembro de 1991 a família fixa residência no Algarve, sendo a criança referenciada à consulta de Diabetes do Hospital Distrital de Faro (HDF). Frequenta a consulta de forma irregular mantendo-se sempre poliúria e enurese que no entanto não é valorizado pela família. Em Agosto de 1994 é detectado na consulta de Oftalmologia do HDF atrofia óptica bilateral sem retinopatia diabética. É então referenciada pela consulta de Neuropediatria ao Serviço de Pediatria do HDF tendo sido internada para esclarecimento da situação clínica e otimizar o controle da DM.

O exame objectivo revelou uma criança com baixa estatura (<P5) sem outras alterações no exame físico e neurológico. Durante o internamento confirma-se poliúria (10L/24h), tendo sido feita prova com Desmopressina conseguindo-se de imediato redução do volume urinário. Perante a associação de DM, AO e DI é nesta altura realizado um audiograma que revelou surdez neurosensorial, confirmando-se assim a hipótese colocada de S. DIDMOAD.

Para despiste de alterações neurológicas é realizado EEG e RM que foram normais. O estudo metabólico com doseamento de lactato e piruvato no plasma, perfil cromatográfico dos aminoácidos plasmáticos e urinários e pesquisa de ácidos orgânicos na urina foi normal.

Fez estudo de genética molecular no Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães que não revelou deleções do DNA mitocondrial pelo método de «Southern-Blotting».

Os estudos do tracto urinário assim como doseamento de HC não chegaram a ser realizados por abandono da consulta e nova mudança de residência da família.

Discussão

Na ausência de um marcador diagnóstico, a associação de DM insulino-dependente e AO é considerado o melhor critério diagnóstico do S. Wolfram. O diagnóstico diferencial desta associação inclui o síndrome de Rubeola congénita, atrofia óptica hereditária de Leber e anemia que responde à tiamina associada a diabetes mellitus e surdez. O S. DIDMOAD, na sua expressão completa associa à DM e AO a DI e Surdez neurosensorial. Esta associação verifica-se nalgumas séries em 53% dos doentes ⁽³⁾.

Na nossa doente a cronologia dos sintomas é típica tendo no entanto sido mais precoce do que habitualmente é descrito ⁽³⁾. As quatro alterações estavam presentes aos 8 anos de idade e pelas queixas persistentes de poliúria podemos deduzir que o diagnóstico da DI poderia ter sido feito mais cedo. Estes atrasos no diagnóstico da DI e da AO estão referidos na literatura já que as queixas são muitas vezes atribuídas a um mau controle da DM.

A inexistência de queixas neurológicas e ausência de anomalias detectadas no EEG e RM não são de estranhar já que estas alterações surgem habitualmente na quarta década de vida. A baixa estatura poderá estar relacionada com hiposecreção da HC não tendo sido possível a realização deste estudo pelas razões acima apontadas.

O estudo de genética molecular efectuado não invalida o diagnóstico já que apenas uma minoria de doentes apresenta alterações do genoma mitocondrial. A consanguinidade é mais a favor de defeito genético nuclear.

Preocupou-nos o abandono da consulta desta criança e todos os esforços que fizemos para tentar localizar a família foram infrutíferos. Seria premente referenciá-la ao Hospital da sua nova área de residência já que estas crianças necessitam de vigilância regular para diagnóstico precoce e terapêutica das complicações que vão surgindo ao longo da vida.

Bibliografia

1. Wolfram DJ. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of 4 cases. *Mayo Clin Proc* 1938; 9: 715-18.
2. Lessell S, Rosman P. Juvenile diabetes mellitus and atopic atrophy. *Arch Neurol* 1977; 34: 759-65.
3. Barrett TG, Bundey SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346 (8988): 1458-63.
4. Okten A, Gedik Y, Demirci A, Mocan H, Erduran E, Aslan Y. Various clinical aspects of DIDMOAD (Wolfram) syndrom. *Turk J Pediatr* 1995; 37 (3): 235-40.
5. Bu X, Rotter JI. Wolfram syndrome: a mitochondrial-mediated disorder? *Lancet* 1993; 342: 698-600.
6. Barrientos A, Casademont J, Saiz A, Cardellach F, Volpini V, Solans A et al. Autosomal recessive Wolfram syndrome associated with an 8.5-kb mtDNA single deletion. *Am J Hum Genet* 1996; 58(5): 963-70.
7. Barrientos A, Volpini V, Casademont J, Genis D, Manzanares JM, Ferrer I et al. A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with Wolfram syndrome. *J Clin Invest* 1996; 97(7): 1570-6.
8. Rotig A, Cormier V, Chatelain P, Francois R, Saudubray J, Rustin P, Munnich A. Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset Diabetes Mellitus, optic atrophy and deafness. *J Clin Invest* 1993; 91(3): 1095-8.
9. Aboseif S, Gasparini M, Schmidt R, Tanagho E. Wolfram's (DIDMOAD) syndrome and its urological manifestations. *Br J Urol* 1993; 72: 106-11.
10. Thanos A, Farmakis A, Sami Z, Davillas E, Davillas N. Three cases of DIDMOAD or Wolfram's syndrome: urological aspects. *J Urol* 1992; 148: 150-2.
11. Soliman AT, Bappal B, Darwish A, Rajab A, Asfour M. Growth hormone deficiency and empty sella in DIDMOAD syndrome: an endocrine study. *Arch Dis Child* 1995; 73(3): 251-3.
12. Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1995; 18(12): 1566-70.