

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

DÉBORA COSTA SENA PEREIRA
LIDIAMARA SILVA MEDEIROS
PÂMELA PITTELKOW SILVA

**SÍNDROME DE WOLFRAM: RELATO DE CASO E REVISÃO DE
LITERATURA**

VITÓRIA
2012

DÉBORA COSTA SENA PEREIRA
LIDIAMARA SILVA MEDEIROS
PÂMELA PITTELKOW SILVA

SÍNDROME DE WOLFRAM: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Prof.^a Christina Cruz Hegner.

VITÓRIA
2012

DÉBORA COSTA SENA PEREIRA
LIDIAMARA SILVA MEDEIROS
PÂMELA PITTELKOW SILVA

SÍNDROME DE WOLFRAM: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em:

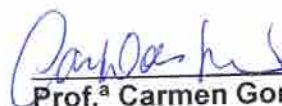
20 de novembro de 2012

COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof.^a Christina Cruz Hegner

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora



Prof.^a Carmen Gonçalves Dolores Brandão

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Prof. Marcos Sampaio Meirelles

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Dedicamos este trabalho a Deus sobre todas as coisas, aos nossos pais, que sempre nos incentivaram nesta caminhada e aos nossos mestres.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

Agradecemos primeiramente a Deus, que nos concedeu vida, por estar presente em todos os momentos, concedendo-nos sempre os seus benefícios.

Aos pais, que nessa caminhada foram mais do que companheiros e amigos, foram verdadeiros cuidadores amados, além de exemplos de caráter, ética e perseverança.

Faz-se necessário um agradecimento especial ao paciente e a sua família, que se apresentaram sempre solícitos e foram essenciais para realização deste trabalho.

Aos mestres, peças fundamentais na construção do conhecimento.

À Prof.^a Christina, nossa querida orientadora, sempre disposta a nos atender e que foi de fundamental auxílio na produção deste trabalho.

À Prof.^a Carmen e ao Prof. Marcos, pela amizade e disponibilidade, além do grande apoio e contribuição para nosso crescimento profissional e pessoal.

RESUMO

A síndrome de Wolfram (SW) é uma rara doença neurodegenerativa progressiva e com uma herança autossômica recessiva. Trata-se da constelação de diabetes mellitus e atrofia óptica, conhecido como DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, atrofia óptica e surdez). Os pacientes apresentam diabetes mellitus, acompanhados por atrofia óptica, na primeira década de vida, seguidos por surdez neurossensorial e diabetes insipidus na segunda década, e várias anormalidades neurológicas no início da quarta década. O presente trabalho visa revisar a literatura atual sobre o tema em relação aos seus aspectos clínicos, bem como relatar um caso de SW em um paciente brasileiro, sexo masculino, filho de pais consanguíneos e que reuniu em idade precoce quase todas as manifestações da SW, entre elas, diabetes mellitus, atrofia óptica, surdez, diabetes insipidus, alterações urológicas e psiquiátricas.

Palavras-chave: Atrofia Óptica, Anormalidades do Trato Renal, Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Síndrome de Wolfram.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 OBJETIVOS.....	11
1.1.1 Objetivo Geral	11
1.1.2 Objetivos Específicos.....	11
1.2 JUSTIFICATIVA.....	11
1.3 METODOLOGIA	12
2 BASES MOLECULARES	13
3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	17
3.1 ALTERAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS	17
3.1.1 Diabetes mellitus	17
3.1.2 Disfunção hipofisária e hipogonadismo	23
3.1.3 Diabetes insipidus	26
3.2 ALTERAÇÕES OFTÁLMICAS	27
3.3 ALTERAÇÕES AUDITIVAS.....	29
3.4 ALTERAÇÕES UROLÓGICAS	30
3.5 ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS.....	31
3.6 ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS	34
4 RELATO DE CASO	36
5 DISCUSSÃO	39
REFERÊNCIAS	42
ANEXO A – Folha de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	45
ANEXO B – Ultrassonografia de Vias Urinárias	47
ANEXO C – Estudo Urodinâmico	47
ANEXO D – Campimetria	49
ANEXO E – Exame Timpanométrico e Reflexo Estapédico	51
ANEXO F – Potencial Evocado Auditivo	53
ANEXO G – Estudo do Cariótipo	53

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Wolfram (SW), ou DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, atrofia óptica e surdez), é uma rara desordem neurodegenerativa autossômica recessiva, com uma expectativa de vida média de 30 anos (KESAVADEV et al., 2011). Outros componentes notáveis incluem uma variedade de manifestações neurológicas, incluindo disfunção gastrointestinal, doenças psiquiátricas, ataxia, epilepsia e apneia central. (BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011)

Pela primeira vez em 1938, Wolfram descreveu quatro irmãos com diabetes mellitus não autoimune e atrofia óptica. A manifestação inicial da SW é tipicamente, mas não invariavelmente, o diabetes mellitus insulino-dependente e atrofia óptica na primeira década, seguida por diabetes insipidus e surdez neurossensorial na segunda década; anormalidades do trato genitourinário no início da terceira década, e anormalidades neurológicas, como a ataxia cerebelar, mioclonia e doença psiquiátrica no início da quarta década. (MANAVIAT; RASHIDI; MOHAMMADI, 2009)

A mortalidade ocorre, em 65% dos casos, antes dos 35 anos, devido à insuficiência respiratória central como resultado da atrofia do tronco cerebral na sua terceira ou quarta década, ou em decorrência de falência renal secundária as infecções urinárias. (ALOI et al., 2012)

As estimativas de prevalência variam de 1:68.000 no Líbano e 1:770.000 no Reino Unido, com maior incidência nos países consanguíneos (BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011). Acredita-se que a SW ocorra em 1 a cada 150 casos de diabetes mellitus insulino-dependente de início juvenil. (GANIE et al., 2011)

O gene WFS1, relacionado ao desenvolvimento da SW, consiste de 8 éxons e estende-se por 33,4 Kbases do DNA. O início da tradução ocorre no segundo éxon e origina um peptídeo de 890 aminoácidos, com peso molecular de 100 kDa denominada proteína Wolframina, localizada no retículo endoplasmático (RE). O WFS1 tem sido implicado no desdobramento da proteína, uma resposta ao stress celular, dentro do lúmen do RE, o que é fundamental para a homeostase celular e

integridade. A perda da função do WFS1 acredita-se estar associada a apoptose das células beta-pancreáticas, neuroendócrinas, e células neuronais, levando a um declínio progressivo da função endócrina e neurodegeneração (ROHAYEM et al., 2011). Desde sua identificação, as mutações do gene WFS1 foram descritas na maioria dos pacientes de SW (GASPARIN et al., 2009). Mais de 50 mutações diferentes do gene WFS-1 têm sido relatadas, levando a diferentes apresentações clínicas e gravidade da doença. (BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011)

Ribeiro et al. (2006), definiu que o diagnóstico da SW é essencialmente clínico e baseado na presença obrigatória de diabetes mellitus juvenil insulino-dependente e atrofia do nervo óptico. Esses critérios dão valor preditivo positivo de 83% e valor preditivo negativo de 1% para SW. As investigações complementares mais úteis incluem anticorpos contra as células das ilhotas, que são negativos, ao contrário de muitos pacientes com diabetes mellitus tipo 1, além de eletrofisiologia, incluindo potenciais evocados visuais e eletrorretinograma para confirmar patologia do nervo óptico, e as avaliações periódicas de acuidade visual. Audiogramas devem ser realizados, pois a surdez é muitas vezes sub-diagnosticada. Cerca de 25% dos pacientes podem necessitar de próteses auditivas. A dosagem da osmolaridade plasmática pareada à osmolaridade da urina é útil para diagnosticar diabetes insipidus.

O diagnóstico do diabetes insipidus algumas vezes é demorado, principalmente se os sintomas de sede e poliúria forem erroneamente atribuídos à diabetes mellitus mal controlado. Ultrassom do trato renal e estudos urodinâmicos são úteis para diagnosticar a dilatação do trato renal e bexigas neuropáticas. Imagens do crânio por exames de ressonância magnética podem mostrar alterações características de atrofia, particularmente do tronco cerebral. (RIBEIRO et al., 2006; BUENO e TRUJILLO, 2006)

Segundo Fontes et al. (2004), o diagnóstico diferencial inclui síndrome da rubéola congênita, atrofia óptica hereditária de Leber e anemia tiamino-responsiva com diabetes mellitus e surdez. A associação de diabetes mellitus e atrofia óptica também ocorre na ataxia de Friedreich, doença de Refsum, síndrome de Alstrom,

síndrome de Lawrence-Moom, síndrome de Kearn-Sayre, e surdez e diabetes na 3, 2, 4, 3 "mutação do DNA mitocondrial". (RIBEIRO et al., 2006; BUENO e TRUJILLO, 2006)

Devido à variabilidade dos sintomas, a SW não pode ser negligenciada. A condição deve ser avaliada de uma forma multidisciplinar e testes específicos são necessários para fazer um diagnóstico preciso e divulgar todos os componentes da síndrome. Sua gestão requer uma cooperação entre vários especialistas, incluindo um endocrinologista, neurologista, oftalmologista e urologista.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Revisar a Síndrome de Wolfram através da literatura disponível dos últimos dez anos.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Revisar as manifestações clínicas;
- Relatar caso de um paciente brasileiro com Síndrome de Wolfram.

1.2 JUSTIFICATIVA

Casos de atrofia óptica e diabetes mellitus juntos precisam ser avaliados com relação a Wolfram. 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 (ZEN, 2002). Nestes casos, a reabilitação para uma vida social normal é possível com bom acompanhamento e tratamento. O transtorno deve ser mantido em mente por todos os especialistas por se tratar de síndrome com múltiplas manifestações sistêmicas e necessidade de tratamento multidisciplinar.

1.3 METODOLOGIA

Para a obtenção dos artigos, adotou-se a técnica de revisão sistemática da literatura mais recente sobre a Síndrome de Wolfram.

Foram coletados dados, a partir de artigos publicados nos últimos dez anos do início da pesquisa (2012), nas revistas indexadas nos mecanismos de busca Pubmed, Scielo, MedLine e Portal da CAPES.

Foram obtidos dados do prontuário médico de um paciente atendido no ambulatório de endocrinologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. A coleta de dados foi realizada no primeiro semestre de 2012, através da entrevista com o paciente e seus familiares e com os profissionais que o assistiram. Os exames de imagem do paciente foram cedidos pelos seus familiares.

O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição EMESCAM (Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória), tendo sido aprovado no dia 27/09/2011 com número de protocolo 092/2011 (**ANEXO A**).

2 BASES MOLECULARES

A Síndrome de Wolfram é uma doença genética autossômica recessiva, ligada em 90% dos casos às mutações no gene denominado WFS1, localizado em 4p16.1 (CONART et al., 2011; MANAVIAT; RASHIDI; MOHAMMADI, 2009; CHAUSSENOT et al., 2011). O gene WFS1 é composto de 8 éxons e codifica uma proteína transmembrana com massa molecular de 100 kDa, a Wolframina, expressa em pâncreas (células beta), cérebro e músculos (cardíaco e esquelético) e localizada no retículo endoplasmático, onde participa da homeostase do cálcio (CONART et al., 2011; ROHAYEM et al., 2011; KESAVADEV et al., 2011). A ausência dessa proteína ou a sua disfunção conduz a apoptose destas células que explicam, por exemplo, o aparecimento do diabetes (CONART et al., 2011). Aloï et al. (2012), em seu artigo, acrescentam que a Wolframina é também expressa em placenta, pulmão, fígado e rim.

A Wolframina é um componente da resposta da proteína desdobrada (RPD) e promove a sobrevivência celular por sinalização do estresse do retículo endoplasmático (RE) e atenuação do mesmo. A deficiência dessa proteína, causada por mutações no gene WFS1, conduz a uma ativação insuficiente da RPD, em resposta a um acúmulo de proteínas desdobradas dentro do lúmen do RE, especialmente nos tecidos com elevadas exigências de secreção, o que resulta em morte celular apoptótica. (ROHAYEM et al., 2011; LIEBER et al., 2012; BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011; KESAVADEV et al., 2011; CHAUSSENOT et al., 2011)

Isto ocorre especialmente nas células beta pancreáticas, no nervo óptico e nas células produtoras de vasopressina da hipófise, resultando em diabetes mellitus não autoimune, neuropatia óptica progressiva e diabetes insipidus central, respectivamente. O aumento da apoptose também afeta o tronco cerebral, causando outras complicações, incluindo disfunção gastrointestinal e da bexiga, ataxia do tronco, epilepsia, anosmia, nistagmo, distúrbios comportamentais, e apneia central. (BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011)

Alterações na Wolframina também perturbam o equilíbrio dos íons cálcio no ouvido interno, o que interfere na audição. (GANIE et al., 2011)

Dada a característica de disfunção de múltiplos órgãos da SW, foi inicialmente pensada por certo número de médicos como uma desordem mitocondrial. O que sustentou essa hipótese foi a observação de deleções do DNA mitocondrial (mtDNA) em alguns pacientes com síndrome de Wolfram. No entanto, em 1998, o gene WFS1 foi identificado, assim como a proteína transmembrana.

Nessa ocasião, o gene foi apontado como o responsável pela maioria dos casos da SW, assim contra argumentando a teoria de uma etiologia mitocondrial (LIEBER et al., 2012; BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011; GANIE et al., 2011). No entanto, devido as características clínicas comuns entre SW e muitas doenças mitocondriais, assim como a presença de deleções do mtDNA em alguns doentes, muitas questões permanecem não respondidas sobre a biologia do WFS1 e seu impacto sobre a função mitocondrial e manutenção do mtDNA (LIEBER et al., 2012). Teorias mais recentes sustentam a hipótese de que as mutações no genoma nuclear poderiam predispor a disfunção mitocondrial, o que contribuiria para o fenótipo global. (BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011)

Strom et al. (1998), usaram sequências genômicas inacabadas de um projeto de sequenciamento do cromossomo 4 para identificar os possíveis genes mutados encontrados nos pacientes com SW. A sua análise separada em famílias autossômicas recessivas levou a um refinado intervalo crítico de 600 Kb que mostrou conter pelo menos quatro genes, sendo que um deles foi o gene que seria posteriormente conhecido como WFS1. Foi observado ainda mutações do tipo "perda de função" em dois alelos, apresentadas em cinco das 12 famílias estudadas, então, concluiu-se que a falta do gene produtor de Wolframina era o causador da doença.

Segundo os achados de d' Annunzio et al. (2008), pacientes homocigotos para uma mutação do tipo missense parecem ter um prognóstico melhor do que pacientes

portadores de uma mutação do tipo inserção ou deleção. Uma vez que, em seu estudo, embora os sintomas clínicos tenham sido diferentes, os pacientes que apresentam características mais graves, tinham uma mutação severa de inativação. Os autores ainda ratificam que todas as mutações descritas estão localizados no éxon 8, correspondente à região transmembrana e da cauda carboxila da proteína wolframina.

Segundo uma meta-análise de Cano et al. (2007), citada por Rohayem et al. (2011), a presença de duas mutações de deleção predispõe para um início mais precoce de diabetes mellitus (DM) e atrofia óptica (AO). Num estudo de Chausset et al. (2011), a idade de ocorrência de DM e AO foi significativamente atrasado quando pacientes carregavam 1 ou 2 mutações missense. Em contraste, a idade de aparecimento de sintomas neurológicos não se correlacionou com genótipo. Os autores apontam também que homozigotia ou heterozigotidade para a mutação missense não parece influenciar o desenvolvimento de complicações neurológicas.

Ainda na série de Chausset et al. (2011), a presença de pelo menos uma mutação que alterasse a cauda hidrófila-carboxi da proteína pareceu ser mais frequente em pacientes com sinais neurológicos. Além disso, a presença de pelo menos uma mutação na região N-terminal foi significativamente correlacionada com a ausência de complicações neurológicas. Deste modo pode-se supor que a localização das mutações pode influenciar a função da proteína Wolframina através de suas interações.

Estima-se que 1 em cada 350 pessoas têm o gene para SW (GANIE et al., 2011). O estado de portador do gene WFS1 foi anteriormente considerado de pouco significado clínico, mas várias séries já relataram uma maior associação com transtornos de humor (depressão e transtorno bipolar) no gene mutante carregado (WAKE et al., 2005). Se a mutação que causa a síndrome em uma família é conhecida, é possível oferecer aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

O diagnóstico pré-natal é possível através da análise do DNA fetal, extraído por amniocentese, com aproximadamente 15-18 semanas de gestação ou por biópsia de vilo corial, com cerca de 10-12 semanas de gestação. (ALOI et al., 2012)

Dietas ricas em gordura, privação de aminoácidos, toxinas ambientais, hipóxia, ou outras radiações são estressores do RE. Assim, o reconhecimento desses fatores de estresse pode ser importante no manejo clínico de pacientes com SW. (ROHAYEM et al., 2011)

3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

3.1 ALTERAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS

3.1.1 Diabetes mellitus

O Diabetes Mellitus refere-se a um grupo de distúrbios metabólicos comuns que compartilham o fenótipo da hiperglicemia e possui duas principais categorias¹. O primeiro representa o resultado de uma insuficiência completa ou quase total de insulina, já o segundo é um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por graus variáveis de resistência a insulina, menor secreção de insulina e maior produção de glicose. (FAUCE et al., 2009)

Seu aparecimento é precoce e ocorre, em geral, antes dos 10 anos de idade² (ALOI et al., 2012). Segundo Gasparin et al. (2009), o diabetes é diagnosticado em uma idade média de 6,7 anos³ (intervalo: 1,5-27 anos) e em 88,9% dos pacientes do estudo, foi diagnosticado na primeira década de vida e em apenas um paciente na terceira década, sendo que não houve diferença significativa na idade de início do diabetes entre irmãos. (BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011)

O diabetes associado à SW (DSW) mostra diferenças claras quando comparado ao diabetes tipo 1 autoimune (ALOI et al., 2012) a principal diferença é a ausência de imunidade específica e marcadores genéticos de diabetes autoimune (CANO et al., 2007). Isto é, há relativa ausência de auto-anticorpos para insulina no DSW, em oposição ao clássico DM tipo 1, quando os anticorpos são encontrados em 93% dos pacientes. Já o HLA-DR2 é relativamente comum em pacientes com SW (44%), em contraste com a clássica apresentação dos pacientes com DM tipo 1 autoimune, que tipicamente apresentam HLA-DR3 e / ou HLA-DR4 e só raramente – em 6% dos

¹ Geralmente designadas como tipo 1 e tipo 2.

² Apesar de poder ter início na vida adulta (RIBEIRO et al., 2006)

³ Conart et al. (2011), ratificaram em seus estudos a idade média de 6 anos de aparecimento do DM.

casos - com teste positivo para HLA-DR2. (BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011).

O DSW e o tipo 1 clássico diferem pelos mecanismos que conduzem a perda específica de células pancreáticas. O diabetes ligado a SW é devido à homeostase prejudicada das células (apoptose aumentada e/ou falha de processos regenerativos) divergente do diabetes tipo 1 clássico, onde a perda de células é secundária a uma reação autoimune órgão-específica. Em um estudo comparando características clínicas de populações altamente correspondentes, evidenciou-se que o controle glicêmico é mais fácil de ser obtido no DSW do que no diabetes tipo 1, com menores doses diárias de insulina como aponta Cano et al. (2007).

Nesse mesmo estudo os autores mostraram que, surpreendentemente, apesar de um melhor valor de hemoglobina glicosilada, o grupo DSW paradoxalmente exibiu um regime de insulina menos sofisticado, no qual menos de 50% dos pacientes eram submetidos a um esquema basal-bolus. A hipótese mais provável é que pode haver uma diferença na reserva de insulina em ambas as doenças, mesmo sendo os dados referentes à secreção do peptídeo C em DSW controversos, variando de grave deficiência de insulina, a pequena, mas significativa, reserva secretora.

Na literatura, resultados em relação à incidência de complicações microvasculares do DSW têm sido controversos. Em conclusão, Cano et al. (2007) mostram que há algumas diferenças sutis na apresentação clínica de diabetes entre DSW e diabetes tipo 1 comum. O diabetes na SW é controlado mais facilmente, apesar da presença de outras desvantagens. Este melhor controle glicêmico poderia explicar a tendência para uma diminuição de incidência de complicações microvasculares observada em alguns estudos.

Cano et al. (2007), citado por Conart et al. (2011), em um de seus estudos comparou 26 pacientes com SW contra 52 pacientes com diabetes tipo 1 clássica quanto à duração do diabetes e idade. Eles mostraram que há melhor controle glicêmico e uma quantidade menor de insulina necessária para manter o equilíbrio de glicose no sangue do grupo de SW e que a taxa de complicações microvasculares foi duas

vezes mais baixa no grupo de SW, porém sem diferenças significativas. Além disso, Rohayem et al. (2011), descreveram pacientes com SW com peptídeo C mensurável 8 anos após o início do diabetes.

Estes achados sugerem que a progressão da diabetes em direção à deficiência total de insulina pode ser mais lenta no DSW do que no diabetes tipo 1 clássico. Assim, DSW pode ser considerado se o diabetes ocorre sem cetoacidose diabética em uma criança pré-escolar com auto-anticorpos negativos e um período de remissão impressionantemente⁴ longo. (ROHAYEM, 2011)

Segundo Rohayem et al. (2011), o DSW ocorre mais cedo na vida do que o DM tipo 1 clássico. Uma das possíveis explicações para este fato se encontra no processo de estresse mediado pelo retículo endoplasmático, que promove um declínio de células pancreáticas nos pacientes com SW, já no início de vida, enquanto que a destruição autoimune de células- β no diabetes do tipo 1 é ativada depois. Além da perda de células β , a secreção de insulina tem demonstrado ser prejudicada em ratinhos *WFS1 knockout*⁵. Assim, a secreção de insulina defeituosa pode contribuir para o aparecimento de diabetes no início da SW.

O DM da SW ocorre devido a uma perda em função e número das células beta-pancreáticas (ALOI et al., 2012). Como bem colocou Ribeiro et al. (2006), o DSW é o resultado de uma deficiência de insulina de etiologia não autoimune. Estudos post-mortem mostram uma perda seletiva das células β pancreáticas com preservação das células produtoras de glucagon e somatostatina. Entretanto, como já mencionado, a cetoacidose não é frequente na apresentação inicial do diabetes ou durante a evolução. (RIBEIRO et al., 2006)

Sobre a evolução do DSW, Bueno e Trujillo (2006), em seus estudos encontraram que cerca de 78% dos casos, tiveram diabetes com apresentação de início lento, com níveis de glicemia que se elevavam progressivamente, sem sintomas notáveis, e em 22% dos casos foi de forma aguda (início clássico desta doença). Apenas 2,7% das formas agudas apresentaram cetoacidose.

⁴ Tempo superior a cinco anos.

⁵ Técnica genética que consiste em bloquear a expressão de um gene específico num organismo.

Assim como Medlej et al. (2004), em seu estudo, ao investigar pacientes libaneses com SW, dosou anticorpos anti-GAD e anti-células das ilhotas que foram negativos em todos os sete pacientes que tiveram o diagnóstico de DM com menos de 5 anos, além dos níveis de peptídeo C (basal e estimulado) que foram baixos [$<0.1\text{ng/ml}$ ($<0.03\text{ nmol/liter}$)] em todos os pacientes.

Em se tratando de abordagem terapêutica, Bueno e Trujillo (2006) basearam-se fundamentalmente na idade do paciente e assumiram o diagnóstico de diabetes tipo 1. Desta forma, todos os pacientes foram insulinizados após seu diagnóstico, mesmo sem um diagnóstico da síndrome. As necessidades insulínicas se situaram em $0,72$ ($0,63- 0,81$) UI/kg/dia, administradas em 2 ou 3 doses/dia (30% e 70% dos pacientes, respectivamente), de insulinas comerciais, antes do café da manhã e jantar, com suplementos de insulina rápida antes das refeições dos pacientes com 3 doses/dia. O controle glicêmico era deficiente com uma hemoglobina glicosilada no último ano de $8,17\pm 1,42\%$ superando os níveis recomendados (6,5%-7%) como meta terapêutica. (BUENO e TRUJILLO, 2006)

Em geral, os pacientes são tratados com insulina, não havendo relatos de tratamento bem sucedido a longo prazo com agentes orais. (RIBEIRO et al., 2006)

Em relação às complicações crônicas do diabetes, uma baixa prevalência é reportada nos pacientes com SW, especialmente de retinopatia e nefropatia, mesmo com controle metabólico inadequado. Entretanto, em um caso reportado por Ribeiro et. al. (2006), foi verificada a presença de retinopatia incipiente após 7 anos de diagnóstico da doença e controle metabólico inadequado.

Cano et al. (2007), sugerem, a partir de estudos prévios ao deles, que os pacientes que sofrem de SW podem ser relativamente preservados da retinopatia e nefropatia. No entanto, os dados por ele analisados não foram conclusivos porque as observações foram apenas anedóticas ou não eram combinadas com uma população controle do diabetes tipo 1. Para resolver esta questão, estudaram uma população de 26 pacientes franceses com SW, que foi submetida à análise

molecular para o gene da SW, e comparou-os com os pacientes que sofrem com diabetes tipo 1 convencional. Os dois grupos foram pareados para idade do início do diabetes e duração da doença. Estes foram comparados em termos de qualidade de controle da glicemia, doses diárias de insulina, e a prevalência da retinopatia diabética, nefropatia (microalbuminúria ou albuminúria), e pressão arterial elevada.

Concluiu-se que o DSW e o diabetes tipo 1 clássico, compartilham algumas características clínicas tal como cetoacidose juvenil e diabetes na ausência de obesidade. (CANO et al., 2007)

Entretanto BUENO e TRUJILLO (2006), em seu estudo, apontam complicações microvasculares em 3 pacientes (13% da amostra): 2 de retinopatia diabética (uma muito evoluída e outra detectada precocemente em um exame periódico, aos 26 anos, após 19,6 anos de evolução do diabetes) e 1 de neuropatia sensitivo motora (mal perfurante plantar).

A neuropatia diabética foi detectada num paciente de 27 anos de idade (após 20,5 anos de evolução do diabetes). Contudo, 87% dos pacientes não apresentavam complicações microvasculares, ainda que 97% deles já apresentassem mais de 10 anos do diagnóstico de diabetes. (BUENO e TRUJILLO, 2006)

No estudo de Medlej et al. (2004) todos os estágios de retinopatia (não proliferativo e proliferativo) foram encontrados em 16.6% dos pacientes com diabetes há 5-10 anos, 42.8% dos pacientes com diabetes há 10-20 anos, e em todos os pacientes com diabetes há mais de 20 anos. Segundo os autores, a retinopatia proliferativa foi detectada somente em pacientes pertencentes ao último grupo. A prevalência de nefropatia (incipiente ou manifesta) nesses três subgrupos foi de 16.6%, 57.1%, e 75%, respectivamente, e de neuropatia periférica 33.3%, 57.1%, e 100%, respectivamente. Seus resultados quanto à incidência de complicações microvasculares diabéticas na SW foram controversos, em contraste com o que foi relatado por outros autores, visto que seu estudo não comprovou a falta de tais complicações na SW. Na verdade, a incidência global de neuropatia, retinopatia, e

nefropatia neste estudo não foi inferior à incidência normalmente descrita no diabetes tipo 1 autoimune. (MEDLEJ et al., 2004)

Foi observado por Rohayem et al. (2011), que a privação de glicose transitória grave em pacientes com DSW foi acompanhada por uma deterioração aguda, parcialmente reversível, neurológica ou visual. Tal fato é sustentado pelo conhecimento de que a hipoglicemia é sabidamente capaz de perturbar a função do retículo endoplasmático.

Conforme os autores, seus dados confirmam a menor prevalência de complicações microvasculares em DSW. Esta é, segundo Rohayem et al. (2011), uma descoberta intrigante, pois a hiperglicemia ocorre devido ao estresse no retículo endoplasmático na síndrome de Wolfram. Embora os mecanismos moleculares subjacentes continuem a ser investigados, tal dado sugere um efeito protetor da deficiência de wolframina no desenvolvimento de complicações do diabetes clássico.

Isto indica que o estresse devido a deficiência de wolframina no retículo endoplasmático pode contribuir apenas parcialmente para a progressão da doença após o início da DSW. Como os sintomas adicionais da síndrome de Wolfram são mais propensos a se desenvolver em pacientes com controle glicêmico inadequado, a hiperglicemia pode estar envolvida também do mesmo modo que os efeitos deletérios da glicose nos tecidos, coletivamente descritos como toxicidade da glicose, envolvem estresse oxidativo por espécies reativas de oxigênio o que indica que a atividade das enzimas antioxidantes nas ilhotas de Langerhans é relativamente baixa em comparação com outros tecidos. (ROHAYEM et al., 2011)

Ainda segundo o artigo de Rohayem et al. (2011), há evidências de que indivíduos com deficiência de wolframina com início na infância e experiência de diabetes mal controlada apresentem uma progressão mais rápida da doença neurodegenerativa do que aqueles com bom controle do diabetes. A partir desses achados, a hipótese de que o estresse no retículo endoplasmático em pacientes com DSW seria reforçado pelo estresse oxidativo crônico adicional resultante da hiperglicemia crônica. Assim, os tecidos com expressão elevada de wolframina seriam postos em

perigo duplo, e o processo de morte celular seria acelerado. Isso ressalta a importância do bom controle do diabetes na síndrome de Wolfram para retardar o curso de degenerações, neurológico e endócrino, da doença.

3.1.2 Disfunção hipofisária e hipogonadismo

O hipopituitarismo refere-se à produção diminuída de um ou mais hormônios da adeno-hipófise. Embora o reconhecimento do hipopituitarismo completo ou pan-hipopituitarismo seja habitualmente direto, a detecção de deficiências hormonais parciais ou seletivas é mais desafiante. As deficiências de hormônios hipofisários podem ser causadas pela perda da estimulação do hipotálamo (deficiência hormonal terciária) ou pela perda direta da função hipofisária (deficiência hormonal secundária). (GOLDMAN e SCHAFER, 2009)

A hipófise divide-se nos lobos anterior (adeno-hipófise) e posterior (neuro-hipófise). Ela integra as influências de uma série de sinais positivos e negativos para modular a secreção hormonal dentro de uma estreita faixa. Os principais eixos hipotálamo-hipófise-glândula-alvo incluem o eixo hormônio de liberação da tireotropina (TRH)-TSH-hormônio tireoideo; o eixo hormônio de liberação da corticotropina (CRH)-ACTH-cortisol; o eixo hormônio de liberação das gonadotrofinas (GHRH)-GH-fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1). (GOLDMAN e SCHAFER, 2009)

A prolactina é o único hormônio hipofisário importante que não está sujeito a inibição por retroalimentação por meio dos hormônios produzidos nos tecidos-alvo. Entretanto, é controlada por estímulos positivos e negativos provenientes do hipotálamo, sendo o último dominante. (GOLDMAN e SCHAFER, 2009)

Os sinais e sintomas são variáveis e dependem da causa, do tipo e da gravidade da deficiência hormonal. A reserva funcional da glândula é grande, e as manifestações clínicas do hipopituitarismo são evidentes quando ocorre comprometimento de pelo menos 75% do seu parênquima. (ISOTTON; WENDER; CZEPIELEWSKI, 2008)

Recentemente, a disfunção de hipófise anterior tem sido reportada na SW. Segundo Medlej et al. (2004), em estudo realizado em portadores da SW na população libanesa, anormalidade de uma ou mais secreções pituitárias foi encontrada em 75% dos pacientes que foram investigados. Resposta somatotrófica deficiente, isto é, pico de GH após hipoglicemia menor que 7ng/ml (<325 pmol/L) em crianças e menor que 3ng/ml (<140 pmol/L) em adultos, foi encontrada em 45% dos pacientes, e um paciente apresentou resposta *boderline* [pico GH= 7,75 ng/ml (360 pmol/L)]. O nível plasmático de IGF1 encontrava-se diminuído em todos os pacientes com resposta deficiente, em comparação com o normal para a idade e sexo, mas foi dentro da normalidade no paciente com resposta *boderline*. Todos os pacientes com resposta de GH deficiente tiveram altura abaixo do percentil 5, no entanto, atraso grave do crescimento (estatura baixo do percentil 3) não foi encontrada em qualquer um deles.

A função de corticotropina era deficiente, ou seja, cortisol no plasma inferior a 20µg/dl após hipoglicemia, em 20% dos pacientes, os níveis de ACTH desses pacientes também estavam baixos (<20 pg/ml). Secreção anormal de prolactina foi encontrada em 30% dos pacientes, entre eles, duas pacientes do sexo feminino tiveram um aumento da PRL basal (40 e 95 ng /ml), com aumento da resposta ao TRH [$\Delta > 120$ ng / ml (5,5nmol / L)]. Além destes, três pacientes adicionais (dois homens e uma mulher) tiveram prolactina basal normal, mas resposta aumentada ao TRH ($\Delta > 120$ ng/ml (5,5 nmol / l)]. Galactorréia não foi observada em nenhum paciente, e nenhum desses paciente relatou tomar medicamentos que poderiam influenciar a secreção de PRL. Nenhum paciente foi diagnosticado com hipotireoidismo clínico, no entanto, quatro pacientes (20%) tiveram baixo nível de T4 livre com TSH normal e não exagerada resposta do TSH ao TRH. (MEDLEJ et al., 2004)

Outra alteração endocrinológica comumente encontrada na SW é o hipogonadismo, que se refere a baixos níveis circulantes de testosterona no homem, e estrogênio e progesterona na mulher. O hipogonadismo pode ser primário, representando processo patológico no testículo (homem) ou ovário (mulher), constituindo o hipogonadismo hipergonadotrófico. O hipogonadismo secundário constitui uma

deficiência na secreção de gonadotrofinas (LH E FSH), devido a alguma anormalidade intrínseca ou funcional do hipotálamo ou hipófise, constituindo o hipogonadismo hipogonadotrófico. (GOLDMAN e SCHAFER, 2009)

Em estudo realizado por Bueno e Trujillo (2006), no qual foram avaliados 23 pacientes espanhóis com SW, sendo 16 homens e 7 mulheres, 75% dos homens mostraram atrofia gonadal, com significativa diminuição de consistência e volume testicular e 25% estavam recebendo terapia de reposição hormonal (1 injeção / mês de depósito de testosterona 100 -200 mg / dose). Nas mulheres avaliadas na série 87,5% tiveram menarca entre 15 e 16 anos, 62,5% apresentavam ciclos irregulares e 37,5% tomavam anticoncepcionais orais do tipo sequencial e/ou terapia hormonal complementar. Em pacientes com suspeita clínica de hipogonadismo (exceto um caso) as gonadotrofinas estavam elevadas. A paciente restante apresentava uma amenorreia primária com 22 anos de idade e gonadotrofinas em nível normal-baixo. Houve uma gestação que chegou ao final com um filho hígido.

Na série estudada por Medlej et al. (2004), sinais de hipogonadismo e níveis de testosterona menor que 300 ng/dL (10 nmol/L) foram encontrados em quatro pacientes com idade superior a 17 anos. Na avaliação clínica, todos tinham alcançado a puberdade, mas tiveram leve a moderada redução do tamanho testicular, e dois tinham ginecomastia. Em todos os quatro, os níveis de gonadotrofinas estavam elevados, compatível com hipogonadismo primário.

A alta incidência de alterações em uma ou mais secreções pituitárias nos pacientes portadores de SW não é surpreendente considerando a natureza neurodegenerativa da síndrome. O grau de disfunção (hipotalâmico ou hipofisário) é difícil determinar com certeza, no entanto, a resposta exagerada da prolactina ao TRH e a presença dos sintomas, que são normalmente associados com lesão hipotalâmica como desregulação da temperatura e intolerância ao frio, falam a favor da origem hipotalâmica.

A disfunção hipotálamo-hipofisária está correlacionada com a idade mais avançada dos pacientes e a presença de complicações neurológicas e alterações de

ressonância magnética, particularmente atrofia do tronco cerebral e dilatação do terceiro ventrículo. Secreção deficiente de GH é a alteração mais frequente documentada nos pacientes; o início tardio da deficiência de GH pode explicar a ausência de baixa estatura grave nestes pacientes. Se a suplementação de GH é benéfica para estes pacientes continua a ser estudada. Deficiência de corticotropina também é encontrada numa significativa proporção dos pacientes. O conhecimento que essa deficiência pode estar associada com a SW é de importância vital. (MEDLEJ et al., 2004).

3.1.3 Diabetes insipidus

O diabetes insipidus é uma síndrome clínica que se caracteriza por incapacidade de concentração do filtrado urinário, com conseqüente desenvolvimento de urina hipotônica e aumento do volume urinário. Pode ocorrer por deficiência do hormônio antidiurético (ADH) ou por resistência à sua ação nos túbulos renais. Quando há deficiência na síntese de ADH, o diabetes insipidus é dito central, neurohipofisário ou neurogênico, e quando há resistência a sua ação nos túbulos renais é dito renal ou nefrogênico. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010)

A primeira manifestação do diabetes insipidus costuma ser noctúria, pela perda de capacidade de concentração da urina no período da noite. A apresentação clínica ocorre com poliúria (volume urinário em 24 horas acima de 3 litros [mais que 40 mL/Kg] em adolescentes e adultos e acima de 2 litros/m² de superfície corporal [mais que 100 mL/Kg] em crianças), e conseqüente aumento da ingestão de água (polidipsia)⁶.

O diabetes insipidus na SW é de origem central, podendo ser parcial ou total. Ribeiro et al. (2006), verificaram uma prevalência de DI de 73%, com uma idade média ao diagnóstico de 14 anos. Muitas vezes o diagnóstico é retardado pela semelhança da sintomatologia com o diabetes mellitus, sendo a poliúria e a polidipsia atribuídas a um controle inadequado do diabetes mellitus em vez de manifestações do diabetes

⁶ Portaria SAS/MS nº 710 (2010)

insipidus. Estudos histopatológicos mostram que o diabetes insipidus ocorre devido a atrofia e gliose do sistema neuro-hipofisário. (RIBEIRO et al., 2006)

Segundo Manaviat, Rashidi e Mohammadi (2009), o diabetes insipidus estava presente em 40,7% dos pacientes. Todos foram controlados com hormônio antidiurético intranasal. Já Medlej et al. (2004) estudando a população libanesa, realizaram testes de restrição hídrica em todos os pacientes e encontrou diabetes insipidus parcial ou completa em 87% dos casos, com média de idade de início de poliúria aos 9 anos (4-26 anos). (GASPARIN et al., 2009)

3.2 ALTERAÇÕES OFTÁLMICAS

As duas alterações oculares encontradas nos pacientes com SW são a atrofia óptica (AO) e a retinopatia diabética (RD). A retinopatia diabética é raramente observada, no entanto, a AO é extremamente comum e ocorre, por definição, em todos os pacientes com SW em uma idade média de 11 anos sendo um dos componentes primários da Síndrome. (ALOI et al., 2012)

Segundo Manaviat, Rashidi e Mohammadi (2009), apenas cinco casos com Wolfram foram relatados sem atrofia óptica. Nesse estudo, a acuidade visual de ambos os olhos foram de 20/80 e 20/120, respectivamente. Exame de fundo de olho revelou atrofia óptica, mas nenhum sinal de retinopatia diabética foi visto.

Aloi et. al. (2012), reportou que 100% dos pacientes, numa amostra de 9, tiveram AO e sua identificação foi concomitante ou depois do diagnóstico de diabetes, salvo em 2 dos 9 casos.

A patogênese da AO poderia resultar dos efeitos de mutação sobre a sobrevivência de células ganglionares da retina que ocorreriam na SW. Nesse caso, a mutação levaria à atrofia anterógrada de axônios da retina e retração do nervo óptico. (ALOI et al., 2012)

Estudo anatomopatológico demonstrou destruição axonal e desmielinização em todo o sistema óptico. Embora potenciais visuais evocados revelem comprometimento na

via máculo-occipital, o resultado de eletrorretinografia é tipicamente normal. (RIBEIRO et al., 2006)

Numerosos efeitos sobre o sistema visual foram relatados na SW. Quando sintomáticos, os pacientes costumam apresentar queixas de visão turva, perda de visão periférica, ou dificuldade em distinguir cores. Começa com a diminuição da acuidade visual e, posteriormente, até os $12,19 \pm 5,37$ anos, evolui para discromatopsia. No momento do estudo 44% apresentavam cegueira total, 26% viam escotomas, 30% viam vultos e 100% dos pacientes apresentava midríase arreativa, evidente aos $12,5 \pm 5,06$ anos. (BUENO e TRUJILLO, 2006)

Diminuição de reflexos pupilares, constrição do campo visual, cataratas (30 a 67%), nistagmo, e retinose pigmentar periférica (30%) foram também descritos. A deterioração visual geralmente é 20/200 ou pior com a evolução completa da doença ocorrendo em uma média de oito anos depois do diagnóstico. A prevalência de maculopatia pigmentar em SW é atualmente desconhecida e tem sido relatado minimamente (3 casos até o presente momento). (BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011)

Diagnósticos diferenciais para atrofia óptica em jovens com DM1 deverão centrar inicialmente em mecanismos convencionais mais comuns neste grupo de idade: compressão (intraorbitária, hipófise / hipotálamo), causas inflamatórias, nutricionais [folato, hipovitaminose (B1, B12)], e tóxicas (chumbo, tálio, medicação induzida). (BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011)

Diagnósticos diferenciais para os casos herdados e sindrômicos de atrofia óptica na diabetes tipo 1 devem incluir : Atrofia óptica hereditária de Leber, Atrofia autossômica dominante, Ataxia de Friedreich, Kearns-Sayre, doença de Refsum, Síndrome de Alstrom, Lawrence-Moon-Biedl, rubéola congênita, neuropatia , anemia Tiamino-responsiva. (BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011)

Atrofia óptica é o componente mais grave e intratável da síndrome sendo primária, bilateral, geralmente progressiva e levando eventualmente à cegueira.

Ocasionalmente, pode preceder o aparecimento das perturbações endócrinas. (GANIE et al., 2011)

3.3 ALTERAÇÕES AUDITIVAS

Achado comum nos pacientes portadores de SW, que inclusive compõe o acrônimo DIDMOAD (díabetes insipidus, díabetes mellitus, optic atrophy, deafness) é a surdez neurossensorial. Esta se deve a lesão coclear ou retro-coclear e está associada a uma distorção dificilmente compensável da sensação auditiva. Constitui causa frequente de surdez profunda, sendo necessária uma readaptação específica. Este tipo de hipoacusia é habitualmente subdividida em genética e não genética. As situações de causa genética são responsáveis por um terço a metade dos casos e, de acordo com a data de aparecimento, podem ser congênicas (pré-natais) ou pós-natais. (OLIVEIRA; CASTRO; RIBEIRO, 2002)

Na SW a perda auditiva é bilateral, envolvendo inicialmente sons de alta frequência com perda progressiva até as baixas frequências (RIBEIRO et al., 2006). Na série de casos relatada por Bueno e Trujillo (2006), 96% dos pacientes apresentaram alteração audiométrica bilateral, 21 com repercussão clínica e um com doença subclínica evidenciada por audiometria. Em três pacientes se estudou o ouvido interno, destacando uma lesão coclear avançada (células ciliadas externas).

Segundo estudo realizado por Manaviat, Rashidi e Mohammadi (2009), a perda auditiva neurossensorial ou audiograma anormal foi observado em 62% dos pacientes. Vinte e três pacientes foram submetidos a audiograma com resultados anormais em todos os casos. Apesar disto, sete pacientes não apresentaram evidências clínicas de perda auditiva, enquanto 11 necessitaram de aparelhos auditivos.

A perda auditiva nem sempre é relatada pelos pacientes, podendo ser encontrada em exames audiométricos de rotina realizados durante a avaliação da doença (CONART et al., 2011). A prevalência de audiograma anormal ou perda auditiva tem sido reportada na literatura de maneira geral entre 39 a 100%, sendo, porém,

cl clinicamente evidente em apenas 12% dos casos, sua ausência não altera o diagnóstico. (RIBEIRO et al., 2006)

A perda auditiva inicia-se nas três primeiras décadas de vida, mas poucos pacientes tornam-se completamente surdos. Muitos pacientes se beneficiam de próteses auditivas. (RIBEIRO et al., 2006)

3.4 ALTERAÇÕES UROLÓGICAS

Uma vasta gama de manifestações urológicas tem sido observada na SW, incluindo vários graus de dilatação do trato urinário superior e dilatação da bexiga. (RIBEIRO et al., 2006)

Estima-se que o envolvimento do trato urinário ocorra em até 90% dos pacientes na adolescência ou idade adulta. A patogenia dessa complicação foi inicialmente atribuída ao débito urinário elevado, na presença de um obstáculo funcional, no entanto, outros autores aventam a hipótese de que a disfunção urinária é também devido à degeneração neuronal em vários níveis do trato urinário. As mudanças relatadas são variadas, mas a dilatação difusa do trato urinário é frequente e geralmente bilateral. (ALOI et al., 2012)

Ribeiro et al. (2006), reportou anormalidades urológicas em 58% de seus pacientes. Em estudo realizado por Bueno e Trujillo (2006), 61% dos pacientes apresentaram bexiga neurogênica em uma idade média de $20,9 \pm 7,33$ anos, 57% apresentou hidronefrose bilateral coexistindo ou não com bexiga neurogênica, idade média de diagnóstico de 24 ± 9 anos. Outras alterações encontradas no mesmo estudo foram de dois casos de refluxo vesico ureteral e um caso de insuficiência renal.

Segundo Chausseot et al. (2011), anormalidades do trato renal foram encontradas em 31 de 59 pacientes (53%) em uma idade média de 12 anos. Já Ganie et al. (2011), observaram hidronefrose e hidroureter em 5 dos 7 pacientes. Em

contrapartida, Aloï et al. (2012) encontraram apenas 1 paciente de 9 com anormalidades do trato renal.

De acordo com Medlej et al. (2004), a presença de manifestações urológicas em três de trinta e um pacientes que não tinham nenhuma evidência de diabetes insipidus, bem como o achado de uma bexiga hiperreflexa e não atônica em alguns pacientes, contribui para confirmar o papel da neuropatia diabética na patogênese dos distúrbios urológicos. A possibilidade de uma disfunção primária da bexiga também tem sido sugerida na SW.

O acometimento patológico do sistema nervoso no diabetes mellitus é muito amplo e, frequentemente, bastante grave. A prevalência de neuropatia diabética atinge níveis elevados com a evolução temporal do diabetes, chegando, geralmente, a frequências acima de 50% de lesão neurológica em diferentes grupos de pacientes. A lesão neurológica nesta situação patológica é extensa no organismo humano diabético, envolvendo amplamente todo o sistema nervoso periférico nos seus componentes sensitivo-motor e autonômico com clínica característica e concordante com as hipóteses patogênicas de natureza metabólica e/ou microvascular. (MANAVIAT; RASHIDI; MOHAMMADI, 2009)

O sistema nervoso autonômico é o elemento fundamental na regulação da função da maior parte dos sistemas ou órgãos no organismo, portanto, a sua lesão pode trazer importantes alterações para as funções cardiovascular, respiratória, digestiva, urinária e genital, podendo influir na função vital de alguns desses órgãos ou sistemas. (MANAVIAT; RASHIDI; MOHAMMADI, 2009)

3.5 ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

As alterações neurodegenerativas relatadas na literatura, segundo Rohayem et al. (2011), são ataxia, mioclonus, neuropatia periférica, retardo mental, demência e doença psiquiátrica. Ribeiro et al. (2006), haviam descrito anteriormente ataxia de tronco gerando marcha instável e quedas, crises de apneia de origem central, perda

de olfato e paladar, hemiparesia devido a infartos cerebrais, mioclonias e nistagmo. Complementarmente Zen et al. (2002), encontraram ataxia cerebelar, mioclonias, neuropatia periférica, anosmia, epilepsia, retardo mental, doenças psiquiátricas e anormalidades cognitivas, sendo que o nistagmo horizontal foi visto em pacientes com outros sinais de degeneração cerebelar.

Medlej et al. (2004), estudaram 31 casos de SW na população libanesa e encontrou anormalidades neurológicas em 70,9%. A característica neurológica mais comum era a ausência do reflexo nauseal, seguido por ataxia troncular, intolerância ao frio, e nistagmo. A ausência do reflexo nauseal não havia sido relatada anteriormente e é uma alteração que pode predispor a aspiração pulmonar e desempenhar um papel nas complicações respiratórias da SW. A incidência encontrada por Bueno e Trujillo (2006), foi de 15 casos apresentando ataxia e 3 apneia do tipo central.

Em termos de frequência, de acordo com Chausseot et al. (2011), as complicações neurológicas estão em terceiro lugar na SW, aparecendo depois de diabetes mellitus e atrofia óptica. As manifestações neuropsiquiátricas são relatadas na terceira década, no entanto os autores mostram o início de sintomas neurológicos, com uma idade mediana de 15 anos, o que é muito mais cedo do que relatado anteriormente (ALOI et al., 2012). Esta diferença é provavelmente devido ao fato de os estudos anteriores terem focado principalmente em ataxia cerebelar e comprometimento do tronco cerebral, os quais se desenvolvem com a idade. (CHAUSSENOT et al., 2011)

A evolução dos sinais neurológicos é importante para a avaliação prognóstica. Chausseot et al. (2011), em sua série, demonstraram que todos os pacientes mortos ($n = 6/59$) apresentaram complicações neurológicas. Na mesma série a complicação neurológica mais comum foi ataxia cerebelar, enquanto disfunção cognitiva foi classificado em terceiro lugar (32%), após ataxia cerebelar e neuropatia periférica.

Quanto à deficiência mental com atraso psicomotor e dificuldades de aprendizagem, foram encontrados principalmente em pacientes que desenvolveram sintomas neurológicos antes dos 15 anos de idade. A epilepsia também foi mais frequente em

pacientes que apresentavam complicações neurológicas durante a infância. Dois pacientes com retardo mental e epilepsia apresentaram malformações do desenvolvimento cortical apresentados em ressonância magnética cerebral. Estas características em imagens do cérebro de pacientes com SW nunca haviam sido descritas. (CHAUSSENOT et al., 2011)

Os achados ao exame de ressonância magnética cerebral, inicialmente descritos por Ribeiro et al. (2006), são ausência de sinal de alta intensidade da neuro-hipófise, atrofia da região hipotalâmica, cerebelo, tronco e córtex cerebral, além de atrofia do nervo e quiasma óptico. Dados de necropsia mostraram uma perda de neurônios com distrofia e edema axonal, frequentemente associados com gliose e áreas de desmielinização sem sinais de inflamação. Medlej et al. (2004), encontraram em todos os 19 pacientes que tinham ressonância magnética do cérebro (de uma amostra de 31 pacientes libaneses), moderada a grave atrofia do trato óptico (detectada em todos os casos por fundoscopia), ausência de sinal pós-hipófise, atrofia do cerebelo e tronco cerebral, e em casos avançados atrofia cortical.

Vale ressaltar que atrofia moderada, especialmente do cerebelo e tronco cerebral, foi encontrada na ressonância magnética mesmo em pacientes sem evidência clínica de distúrbios neurológicos, no momento do estudo (MEDLEJ et al., 2004). Ito, Sakakibara e Hattori, (2007) descrevem marcantes anormalidades na imagem de ressonâncias magnéticas de crânio afetando o trato pontocerebelar, sugerindo disfunção cerebelar e observou notável discrepância entre achados neurológicos e radiológicos e pacientes com SW.

Estudiosos sugerem que anormalidades do neurodesenvolvimento podem ocorrer durante a migração neuronal, com um possível papel da wolframina durante o desenvolvimento do sistema nervoso central. Além disso, Chausseot et al. (2011), também descreveu difusa leucoencefalopatia, a qual nunca havia sido relatada anteriormente, em 2 indivíduos que desenvolveram complicações neurológicas após os 15 anos de idade, o que sugere um processo neurodegenerativo.

Episódios de descompensação metabólica grave, com hipoglicemia levando ao coma ou a convulsões, foram mais frequentes em pacientes com complicações neurológicas do que na população sem sinais neurológicos. Estes episódios metabólicos parecem ser importantes elementos prejudiciais na evolução da doença, particularmente sobre o envolvimento neurológico. (CHAUSSENOT et al., 2011)

3.6 ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

Anormalidades neurológicas e psiquiátricas são componentes bem conhecidos da SW. Segundo Conart et al. (2011), tais alterações podem ter relação com os distúrbios neurodegenerativos encontrados nessa síndrome.

Na SW a prevalência de doença mental grave é de 25%, segundo Frances et al. (2008). Embora as alterações psicológicas sejam comuns em doenças crônico-degenerativas, diversos estudos sugerem que as doenças psiquiátricas na SW são, principalmente, resultado das modificações genéticas dessa síndrome. Embora os seus sintomas sejam complexos, os mais comuns são a depressão e psicose. Numa série de 68 pacientes homozigóticos, citada por Frances et al. (2008), 60% tiveram depressão maior, psicose e agressividade.

As alterações neuropsiquiátricas foram detectadas em uma elevada percentagem dos pacientes num estudo de Medlej et al. (2004), cerca de 70,9%, e sua frequência e severidade foi positivamente correlacionada com a idade do paciente. Segundo Ganie et al. (2011), mais de 50% dos pacientes com SW tiveram episódios de depressão grave, psicose orgânica ou comportamento agressivo e impulsivo.

Episódios psicóticos agudos e tentativas de suicídio, como em um dos pacientes relatados por Rohayem et al. (2011), estão bem documentados em estudos anteriores. Outras manifestações possíveis, citadas pelos autores, são delírios de cunho paranóide, demência progressiva, depressão, alucinações, e comportamento violento.

Ribeiro et al. (2006), citaram uma revisão de prontuários médicos de 68 pacientes portadores de SW dos Estados Unidos, que observou que 60% apresentavam depressão grave, psicose e outras condições. Em alguns casos, as manifestações eram tão importantes que necessitavam de internação em hospital psiquiátrico. Observou-se, ainda, que indivíduos carreadores de mutações em heterozigose no gene da SW são também predispostos a doenças psiquiátricas.

Num estudo com 31 pacientes libaneses com SW, Medlej et al. (2004), observou que 7 pacientes sofriam de doença psiquiátrica: três deles foram diagnosticados com transtorno bipolar, três tinham depressão, e um teve psicose franca. Esta proporção é maior do que a série de Ribeiro et al (2006); outros autores, no entanto, têm relatado até frequências mais altas. Apenas dois casos de doença psiquiátrica foram confirmados em parentes de primeiro grau desses pacientes, entretanto, nenhuma conclusão pode ser tirada a partir deste estudo porque testes psicológicos não foram realizados e o questionamento direto torna as pessoas relutantes em admitir seus problemas (MEDLEJ et al., 2004). Zen et al. (2002), também já haviam documentado esse aumento de susceptibilidade a doenças psiquiátricas em portadores de SW.

Em muitos casos, pode ser difícil diferenciar depressão reativa de uma verdadeira doença depressiva. É importante envolver um psiquiatra pediátrico, como parte da equipe multidisciplinar, já que características da síndrome podem ter devastadoras consequências psicológicas para um adolescente. (ALOI et al., 2012)

4 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, com 17 anos, pardo, filho único de pais consanguíneos, primos de primeiro grau, história familiar negativa para malformações e/ou retardo mental, diabetes e distúrbios psiquiátricos. Era hígido até 1º ano de vida, quando iniciou perda de peso e polidipsia, sendo diagnosticado com diabetes mellitus tipo 1. Mãe não soube informar sobre a presença de cetoacidose no momento do diagnóstico. Desde então, necessita de uso regular de insulina e dieta adequada para o controle do diabetes mellitus. Ainda na primeira década de vida, apresentou alterações do trato urinário e psiquiátricas.

O paciente apresentava sintomas de incontinência urinária e infecções urinárias de repetição. Há cerca de 4 anos foram realizados ultrassonografia de vias urinárias (**ANEXO B**), que evidenciou presença de uretero-hidronefrose com bexiga de paredes espessadas e irregulares compatível com bexiga neurogênica, e estudo urodinâmico (**ANEXO C**) que constatou baixa complacência vesical. Inicialmente tratado com cloridrato de oxibutinina (antiespasmódico urinário), mas sem resposta adequada. Foi submetido a tratamento cirúrgico, ampliação vesical com íleo, há cerca de 02 anos. Atualmente realiza sondagem vesical de alívio a cada 3 horas e faz uso regular de antibiótico como profilaxia para infecção do trato urinário.

A diminuição da acuidade visual foi notada pela dificuldade no desempenho escolar aos 6 anos. Foi realizada campimetria aos 8 anos de idade que mostrou importante restrição campimétrica (tubular) e acuidade visual corrigida de 20/60 (**ANEXO D**). Evoluiu com piora progressiva nos anos posteriores e realizou fundoscopia aos 13 anos que evidenciou alterações compatíveis com atrofia óptica bilateral.

Aos 9 anos apresentou alterações comportamentais, sendo iniciado acompanhamento psiquiátrico aos 13 anos, e diagnosticado quadro compatível com transtorno obsessivo-compulsivo, do tipo limpeza e verificação. Nesse período foi iniciado tratamento medicamentoso de primeira linha (antidepressivo inibidor seletivo de recaptção de serotonina), inicialmente sertralina e, posteriormente, fluoxetina, com aumento progressivo da dose, no entanto, com resposta diminuta, sendo

suspenso. Posteriormente, foi instituído o antidepressivo tricíclico, clomipramina, também com aumento progressivo da dose, mas novamente com resposta sutil. Por fim, com o uso das duas medicações associadas, após um aumento progressivo da dose, obteve-se melhor resposta, mas não remissão.

Aos 13 anos iniciou acompanhamento regular com endocrinologista pediátrica neste serviço. Em primeira consulta, queixou-se de xerostomia, polidipsia, tinnitus e insônia, além de incontinência urinária. Ao exame físico encontrava-se em bom estado geral, fâcies atípica, hidratado, corado, muito emagrecido (abaixo do percentil 3). À ausculta cardíaca o ritmo era regular em 2 tempos, sem sopros, à ausculta pulmonar murmúrio vesicular fisiológico e sem ruídos adventícios. À palpação abdominal não foi observada visceromegalia. A genitália era masculina com desenvolvimento adequado para idade e o exame neurológico não demonstrou alterações. Estava em uso de insulina 0,8UI/Kg/dia (insulina glargina 20 UI e insulina regular 3UI antes do café da manhã, almoço e ao deitar). Em consulta posterior foram avaliados os exames solicitados em primeira consulta (tabela 1).

Tabela 1- Exames laboratoriais da primeira consulta

<i>Exame</i>	<i>Resultado</i>	<i>Valor de referência</i>
Glicose	40 mg/dl	70 a 99 mg/dl
Glicose pós-prandial	44 mg/dl	< 140 mg/dl
Hemoglobina glicada	7,3%	< 8,5%
TSH	1,29 uUI/ml	0,4 a 5,0 uUI/ml
T4 livre	1,25 ng/dl	0,54 a 1,65 ng/dl

Fonte: Prontuário Médico

Pela associação entre diabetes mellitus e atrofia óptica o paciente foi diagnosticado como portador da Síndrome de Wolfram, visto que o diagnóstico da mesma é puramente clínico. O mesmo foi corroborado através da análise retrospectiva dos sintomas psiquiátricos e das alterações urológicas.

Paciente já em acompanhamento neste serviço há cerca de um ano, iniciou queixa de baixa acuidade auditiva. Foi encaminhado ao otorrinolaringologista e realizado exame audiométrico que evidenciou perda auditiva sensorial leve em 6 khz e moderada em 8 khz no ouvido esquerdo e rebaixamento moderado em 6 e 8 kHz no ouvido direito. Em exame timpanométrico, foi evidenciada curva do tipo "A" bilateral.

Reflexo estapédico contralateral presente em 500 e 1000 Hz do ouvido esquerdo e em 500, 1000 e 2000 Hz do ouvido direito (**ANEXO E**). O potencial evocado auditivo de tronco foi normal (**ANEXO F**).

Em julho deste ano, foi solicitada a propedêutica para diabetes insipidus, em vigência da nictúria persistente e aumento progressivo da necessidade de sondagem vesical diária. O balanço hídrico aferido durante um dia foi de 650 ml positivo, e a osmolaridade plasmática de 423 mOsm/Kg (valor de referência: 275 a 300 mOsm/kg). Confirmada a presença de diabetes insipidus, foi prescrito desmopressina spray nasal.

O paciente ainda não foi submetido a mapeamento genético, mas foi encaminhado ao geneticista que confirmou o diagnóstico clínico e solicitou o cariótipo. Em estudo do cariótipo da banda G, células foram contadas e analisadas utilizando-se as técnicas de bandamento GTC (400/600 bandas). Todas as células analisadas apresentaram complemento cromossômico normal em número e estrutura e cariótipo masculino normal (46, xy). Em estudo da banda C, foi evidenciado que o paciente apresenta a região de heterocromatina do cromossomo Y aumentada (**ANEXO G**).

5 DISCUSSÃO

A SW é uma doença degenerativa, com incidência estimada de 1:770.000 nascidos vivos. Nem todos os pacientes com diabetes mellitus de início juvenil e atrofia óptica têm SW. (BUCCA; KLINGENSMITH; BENNETT, 2011)

Acredita-se que diabetes mellitus e atrofia óptica sejam as manifestações iniciais, tipicamente na primeira década, mas não invariavelmente, seguida por diabetes insipidus e surdez neurossensorial na segunda década; anormalidades do trato genitourinário no início da terceira década, e anormalidades neurológicas, como a ataxia cerebelar, mioclonia e doença psiquiátrica no início da quarta década. (MANAVIAT; RASHIDI; MOHAMMADI, 2009)

Em nosso caso, o diabetes mellitus (1 ano e 6 meses), atrofia óptica (alterações visuais iniciadas aos 6 anos, porém com diagnóstico definitivo de atrofia óptica aos 13 anos), surdez neurossensorial (14 anos) e diabetes insipidus (17 anos) se manifestaram na idade esperada. Por outro lado a alteração do trato genitourinário e psiquiátrica manifestaram-se na primeira década, o que vai de encontro a dados observados na literatura. Como esperado, as anormalidades neurológicas não foram encontradas em nosso paciente.

O diabetes mellitus na SW é do tipo insulín-dependente, não autoimune. Este fato foi confirmado no presente relato pela ausência dos anticorpos anti-insulina, anti-GAD e anti-ilhota. Assim como em estudos comparando características clínicas de populações altamente correspondentes mostraram que o controle glicêmico é mais fácil de ser obtido no diabetes da SW do que diabetes tipo1, o nosso paciente também mostrou necessidade de doses diárias menores de insulina para o controle glicêmico, mantendo-se durante os últimos 4 anos de tratamento com dose diária de insulina variando entre 0,8 – 1,05 UI/kg/dia, sempre com hemoglobina glicada entre 7 e 8%.

Pacientes com SW apresentam sinais oftalmológicos progressivos, que usualmente ocorrem após o diabetes mellitus. Observa-se uma deterioração da acuidade visual,

constricção periférica do campo visual, com ou sem escotomas centrais, e atrofia bilateral do disco óptico, entretanto, a retinopatia diabética é rara. (ZEN et al., 2002) No caso em questão, a acuidade de ambos os olhos era 20/60 e o exame de fundo de olho revelou atrofia óptica mas sem sinais de retinopatia diabética, o que é concordante com outros estudos que revelaram baixa incidência de complicações microvasculares do diabetes em pacientes portadores de SW.

Audiograma mostrou anormalidades em 100% dos pacientes que foram submetidos aos exames em estudo realizado por Gasparin et al. (2009). A deficiência auditiva que foi vista nestes pacientes foi uma perda neurossensorial bilateral progressiva, com perda primária nas altas frequências o que também foi observado no paciente em questão.

Nosso paciente, está atualmente realizando aulas de braille e libras. O braille consiste em um processo de escrita e leitura baseado em símbolos em relevo e utilizado por pessoas cegas ou com diminuição da acuidade visual e libras é a língua dos sinais destinada a pessoas com deficiência auditiva.

O diagnóstico do diabetes insipidus é em geral postergado devido a dificuldade de mensuração do débito urinário e pela semelhança da sintomatologia com o diabetes mellitus. No supracitado caso, o diagnóstico foi suspeitado pelo aumento progressivo da necessidade diária de sondagem vesical e do volume urinário, passando de 2000 ml de urina por dia, para 4000 ml/dia, no período de 30 dias.

Diversas manifestações urológicas tem sido observadas na SW, incluindo vários graus de dilatação do trato urinário superior e dilatação da bexiga (MANAVIAT; RASHIDI; MOHAMMADI, 2009). Alguns autores atribuem a dilatação das vias urinárias ao fluxo aumentado devido ao diabetes insipidus e melhora dessa condição com o uso de hormônio antidiurético. Contudo, há varias descrições de SW com dilatação das vias urinárias sem a presença de diabetes insipidus, indicando ser essa condição resultante primariamente de uma degeneração neural (RIBEIRO et al., 2006). No referido paciente, as alterações do trato urinário precederam em anos o diagnóstico de diabetes insipidus, o que fala a favor de causa degenerativa neural.

A disfunção hipofisária e o hipogonadismo foram reportados em outros relatos de caso, no entanto, nosso paciente não apresentou até o momento tais disfunções. Diversos estudos sugerem que as doenças psiquiátricas são, principalmente, resultado das modificações genéticas dessa síndrome. Embora os sintomas mais comuns sejam a depressão e a psicose, nosso paciente apresentou sintomas compatíveis com o diagnóstico de transtorno obsessivo-compulsivo. Após instituição do tratamento otimizado associando-se fluoxetina e clomipramina, o paciente apresentou melhor resposta, porém sem remissão, o que, de fato, é frequente nos pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo.

Como achados associados, podemos encontrar sinais neurológicos que incluem ataxia cerebelar, mioclonias, neuropatia periférica, anosmia, epilepsia, retardo mental, doenças psiquiátricas e anormalidades cognitivas. Aspectos relatados em ressonância magnética cerebral incluem ausência do sinal proveniente da porção posterior da hipófise; redução do sinal proveniente do nervo óptico; e atrofia da região hipotalâmica, do tronco cerebral, do cerebelo e do córtex cerebral (ZEN et al., 2002). Evidências de alterações neurológicas não foram identificadas em exame clínico-radiológico do paciente em estudo.

Em análise citogenética, a única alteração evidenciada foi aumento da heterocromatina do cromossomo Y, porém, esta é uma variante normal na população não acarretando alterações clínicas.

REFERÊNCIAS

- ALOI, C.; SALINA, A.; PASQUALI, L.; LUGANI, F.; PERRI, K.; RUSSO, C.; TALLONE, R.; GHIGGERI, G. M.; LORINI, R.; D'ANNUNZIO, G. Wolfram Syndrome: New Mutations, Different Phenotype. **PlosOne**, v. 7, n. 1, p. 1-6, jan. 2012.
- d'ANNUNZIO, G.; MINUTO, N.; d'AMATO, E.; TONI, T.; LOMBARDO, F.; PASQUALI, L.; LORINI, R. Wolfram Syndrome (Diabetes Insipidus, Diabetes, Optic Atrophy, and Deafness). **Diabetes Care**, v. 31, n. 9, p. 1743-1745, set. 2008. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/31/9/1743.long>>. Acesso em: 15 abr. 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 710, de dezembro de 2010, Aprova o **Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas-Diabetes Insípido**, Brasília, 2010.
- BUCCA, B. C.; KLINGENSMITH, G.; BENNETT, J. L. Wolfram Syndrome: A Rare Optic Neuropathy in Youth with Type 1 Diabetes. **Optometry and vision science**, v.88, n. 11, nov. 2011.
- BUENO, E; TRUJILLO, G. Manifestaciones clínicas y retraso diagnóstico en el síndrome de Wolfram. **Revista Clínica Española**, v. 206, n. 7, p. 332-335, 2006.
- CANO, A.; MOLINES, L.; VALÉRO R.; SIMONIN G.; PAQUIS-FLUCKLINGER V.; VIALETES, B.; Microvascular Diabetes Complications in Wolfram Syndrome (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness [DIDMOAD]). **Diabetes Care**, v. 30, n. 9, p. 2327-2330, set. 2007. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/30/9/2327.long>>. Acesso em: 23 jun. 2012.
- CHAUSSENOT, A.; BANNWARTH, S.; ROUZIER, C.; VIALETES, B.; MKADEM, S.A.; CHABROL, B.; CANO, A.; LABAUGE, P.; PAQUIS-FLUCKLINGER, V. Neurologic Features and Genotype- Phenotype Correlation in Wolfram Syndrome. **Annals of Neurology**, v. 69, n. 3, p. 501-508, jul 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22160/full>>. Acesso em: 15 jun. 2012.
- CONART J.; MAALOUF, T.; JONVEAUX, P.; GUERCI, B.; ANGLOI, K. Le syndrome de Wolfram: mise au point clinique et génétique à propos du cas de deux sœurs. **Journal français d'ophtalmologie**, v. 34, p. 543—546, may 2011.
- ELLER, P.; FÖGER, B.; GANDER, R.; SAUPER, T.; LECHLEITNER, M.; FINKENSTEDT, G.; PATSCH, J. Wolfram syndrome: a clinical and molecular genetic analysis. **Journal of Medical Genetics**, 2001. Disponível em: <<http://www.jmgjnl.com/cgi/content/full/38/37/e37>>. Acesso em: 18 set. 2012.
- FAUCE, A. S.; BRAUNWALD, E.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMENSON, J. L.; LOSCALZO, J. HARRISON, T. R. **Harrison Medicina Interna**. 17ª Edição. São Paulo: McGraw-Hill, 2009.

- FONTES, B. M., CHEN, J. PRÍNCIPE A. H.; SALLUM, J. M. F.; CHICANI, C. F. Síndrome de Wolfram Relato de caso. **Arq Bras Oftalmol**; 67:961-4. 2004.
- FRANCES, G.; Ruiz, S.; HERNÁNDEZ, M. J.; COSTA R.; RIGUAL, M. R. Síndrome de Wolfram. Estudio clínico y genético em dos famílias. **Anales da Pediatria**, v. 68, n. 1, p. 54-57, 2008.
- GANIE, M. A.; LWAY, B. A.; NISAR, S.; WANI, M. M.; KHURANA, M. L.; AHMAD, F.; AHMED, S.; GUPTA, P.; ALI, I.; SHABIR, I.; SHADAN, A.; AHMED, A.; TUFAIL, S. Presentation and clinical course of Wolfram (DIDMOAD) syndrome from North India. **Diabetic Medicine**, v. 28, p.1337-1342, jun. 2011.
- GASPARIN, M. R.; CRISPIM, F.; PAULA, S. L.; FREIRE, M. B.; DALBOSCO, I.S.; MANNA, T. D.; SALLES, J. E.; GASPARIN, F.; GUEDES, A.; MARCANTONIO, J. M.; GAMBINI, M.; SALIM, C. P.; MOISÉS, R.S. Identification of novel mutations of the WFS1 gene in Brazilian patients with Wolfram syndrome. **European Journal of Endocrinology**, n. 160, p. 309-316, nov. 2009. Disponível em: <<http://ejonline.org/content/160/2/309.long>>. Acesso em: 27 abr. 2012.
- GOLDMAN, L.; SCHAFFER, Andrew I. **Goldman's Cecil Medicine**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- ISOTTON, A. L.; WENDER, M. C. O.; CZEPIELEWSKI, M. A. The influence of estrogen and progestogen replacement on growth hormone activity in women with hypopituitarism. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 5, jul. 2008.
- ITO, S.; SAKAKIBARA, R.; HATTORI, T. Wolfram Syndrome Presenting Marked Brain MR Imaging Abnormalities with Few Neurologic Abnormalities. **American Journal of Neuroradiology**, v. 28, p. 305-306, fev. 2007.
- KESAVADEV, J.; KUMAR, A.; SHANKAR, A.; GOPALAKRISHNAN, G.; PERMUTT, M. A.; WASSON, J.; JOTHYDEV, S. An Asian Indian Woman with Wolfram Syndrome on Insulin Pump: Successful Pregnancy and Beyond. **Diabetes Technology and Therapeutics**, v. 13, n. 7, p. 781-785, 2011.
- LIEBER, D. S.; VAFAI, S. B.; HORTON, L. C.; SLATE, NANCY, G.; LIU, BOROWSKY, M. L.; CALVO, S. E.; SCHMAHMANN, J. D.; MOOTHA, V. Atypical case of Wolfram syndrome revealed through targeted exome sequencing in a patient with suspected mitochondrial disease. **BMC Medical Genetics**, 30:13, p. 1-7, 2012.
- MANAVIAT, M. R.; RASHIDI, M.; MOHAMMADI, S. M. Wolfram Syndrome presenting with optic atrophy and diabetes mellitus: two case reports. **Cases Journal**, v. 2, n. 9355, dez. 2009.
- MEDLEJ, R.; WASSON, J.; BAZ, P.; AZAR, S.; SALT, I.; LOISELET, J.; PERMUTT, A.; HALABY, G. Diabetes Mellitus and Optic Atrophy: A Study of Wolfram Syndrome in the Lebanese Population. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 4, p. 1656-1661, abr. 2004.

OLIVEIRA, P.; CASTRO, F.; RIBEIRO, A. Surdez infantil. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 68, n. 3, p. 417-423, 2002.

RIBEIRO, M. R. F.; CRISPIM, F.; VENDRAMINI, M. F.; MOISÉS, R. S. Síndrome de Wolfram: da Definição às Bases Moleculares. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 05, p. 839-844, out. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000427302006000500003&script=sci_arttext>. Acesso em: 11 jul 2012.

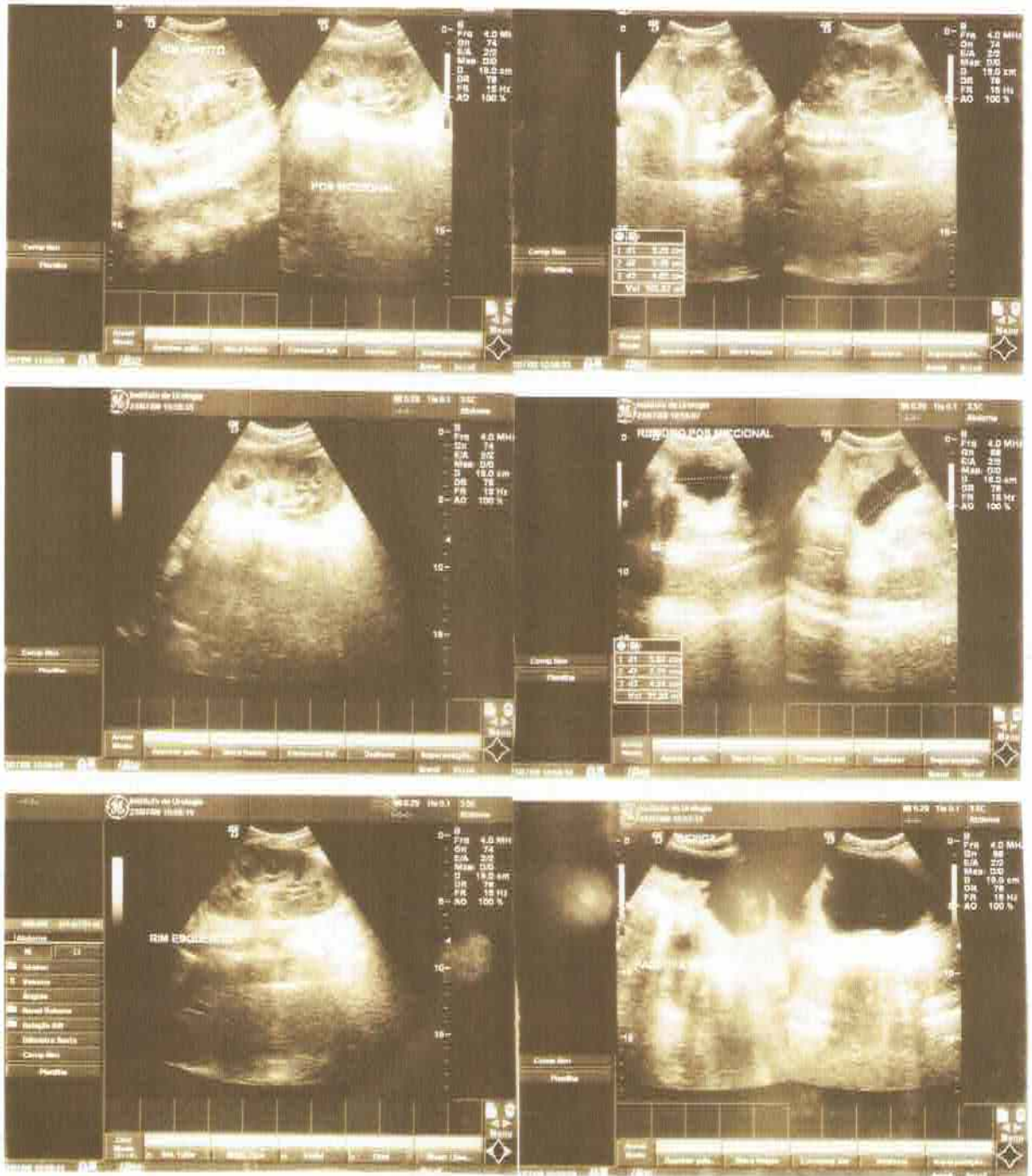
ROHAYEM, J.; EHLERS, C.; WIEDEMANN, B.; HOLL, R.; OEXLE, K.; KORDONOURI, O.; SALZANO, G.; MEISSNER, T.; BURGER, W.; SCHOBER, E.; HUEBNER, A.; LEE-KIRSCH, M. A. Diabetes and Neurodegeneration in Wolfram Syndrome: a multicenter study of phenotype and genotype. **Diabetes Care**, v. 34, n. 7, p. 1503-1510, jul 2011.

STROM, T.M.; HÖRTNAGEL, K.; HOFMANN, S.; GEKELER, F.; SCHARFE, C.; RABL, W.; GERBITZ, K. D.; MEITINGER, T. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. **Human Molecular Genetics**, v. 7, n. 13, p. 2021-2028, set. 1998. Disponível em: <<http://hmg.oxfordjournals.org/content/7/13/2021.long>>. Acesso em: 12 jan. 2012.

WAKE, D. J.; JADHAV, V.; WHITTAME, L. R.; CAMPBELL, I. W. Wolfram Syndrome: DIDMOAD. **The British Journal of Diabetes and Vascular Disease**, v. 5, n. 4, p. 236-237, jul/ago. 2005.

ZEN, P. R. G.; PINTO, L. L. C.; SCHWARTZ, I. V. D.; BARRETT, T. G.; PASKULIN, G. Relato de um paciente brasileiro com síndrome de Wolfram. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 6, p. 529-532, 2002.

ANEXO B – Ultrassonografia de Vias Urinárias



ANEXO C – Estudo Urodinâmico

Data de nascimento: 7/5/1995 Idade: 13ano(s) Sexo: Masculino
 Queixa principal: Hiperatividade do detrusor

Sintomas:

Exame controle 3 meses após injeção de 100ui BOTOX e em usode Oxibutinina 10mg/dia.
 CIL com retirada de até 400ml

Cistometria

Posição: Sentado
 Velocidade de infusão: 20ml/min. Capacidade cistométrica máxima(CCM): 350ml
 Pressão de perda: ---cm H2O Pressão do detrusor na CCM: 40cm H2O
 Sensibilidade: Normal Complacência: 8ml/cm H2O
 Desejo miccional: 100ml
 Catéteres: 2 SONDAS URETRAIS DE 6 E RETAL COM BALÃO.
 Infusão interrompida por: Forte desejo miccional/ pressão maior que 40cmH2O
 Contrações involuntárias: ausentes
 Perda urinária: ausente, mesmo sob valsalva e tosse

Estudo Pressão / Fluxo

Abertura: ---cm H2O Fluxo máximo: ---ml/s.
 Micção máxima: ---cm H2O Resíduo pós miccional: ml
 Fluxo máximo: ---cm H2O
 Eletromiografia:

Observações

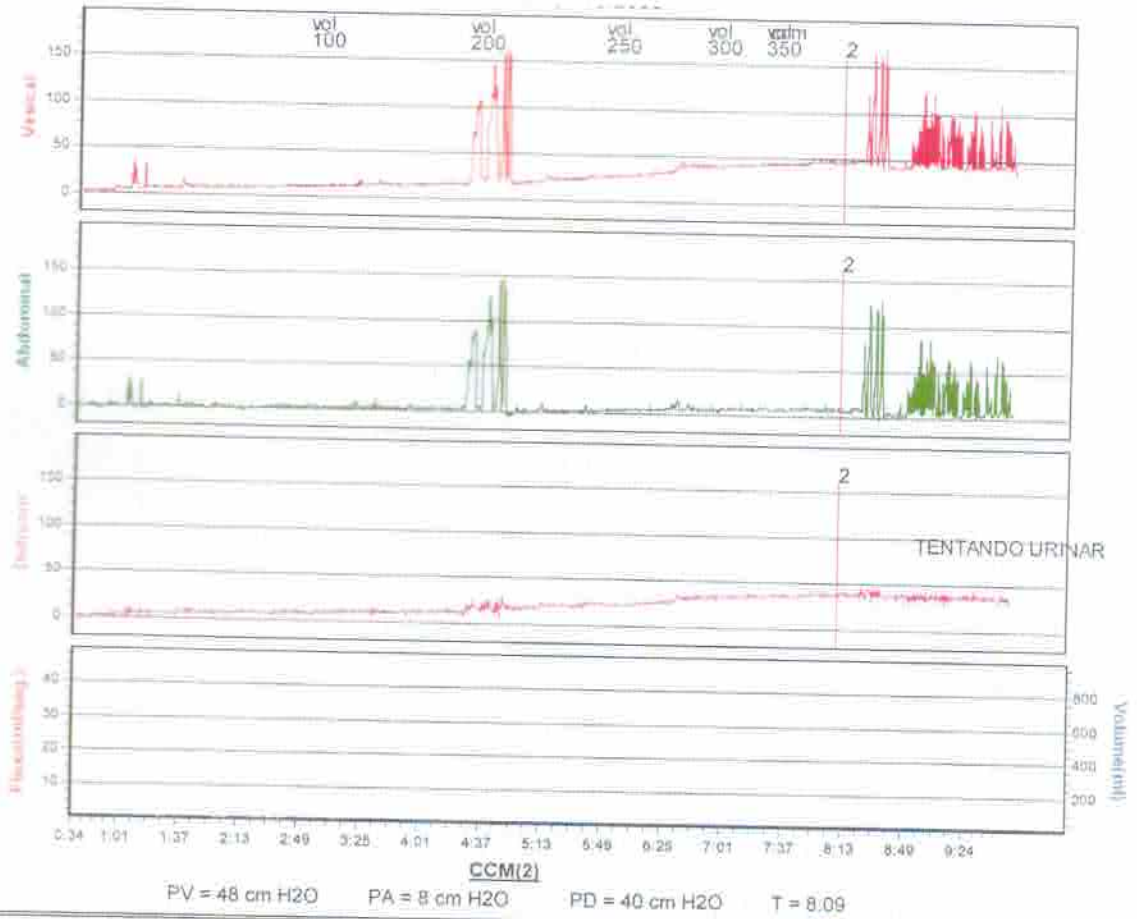
não gerou contração detrusora

Parecer

Bexiga estável em toda fase de cistometria
 Sensibilidade preservada
 Capacidade cistométrica preservada
 Complacência detrusora bastante reduzida
 Ausência de perdas sob esforço
 Arreflexia do detrusor devido ação medicamentosa
 Retenção de todo volume vesical

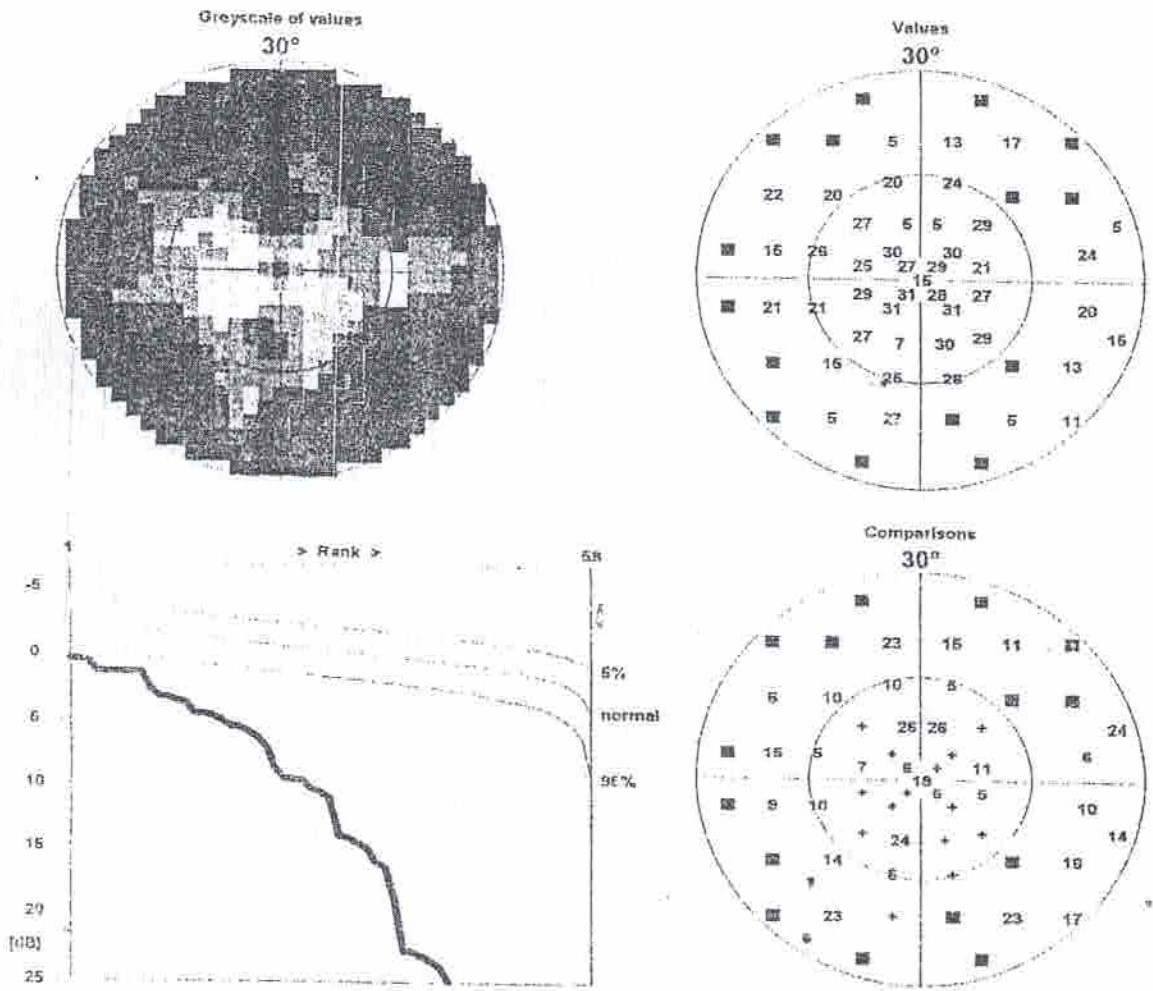
Diagnóstico

Baixa complacência detrusora. 1



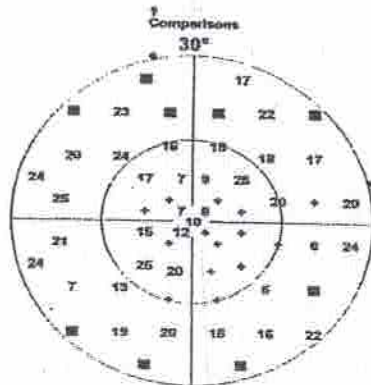
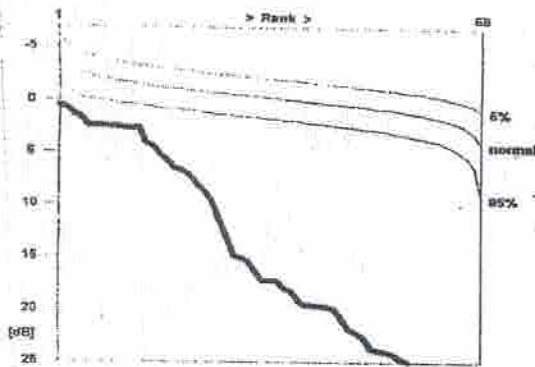
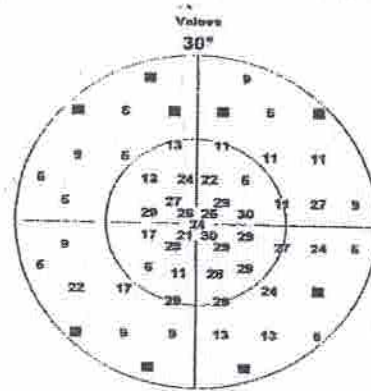
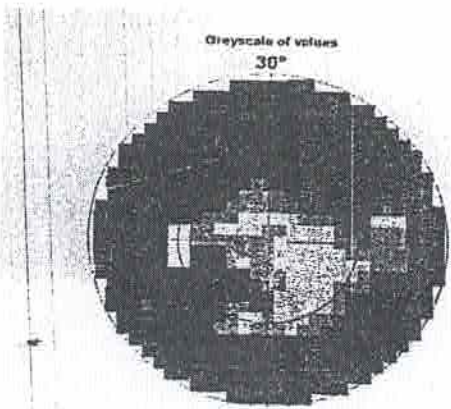
ANEXO D – Campimetria

Olho Direito



		Normal	Phase 1	Phase 2	Mean
Number of test locations			59	0	0
Mean sensitivity	MS [dB]		15,3		*
Mean defect	MD [dB]	-2,2	14,2		
Loss variance	LV [dB ²]	0,6	111,9		
Corrected loss variance	CLV [dB ²]	0,4			
Short term fluctuation	SF [dB]	0,2			
Reliability factor	RF [%]				10,0

Olho Esquerdo



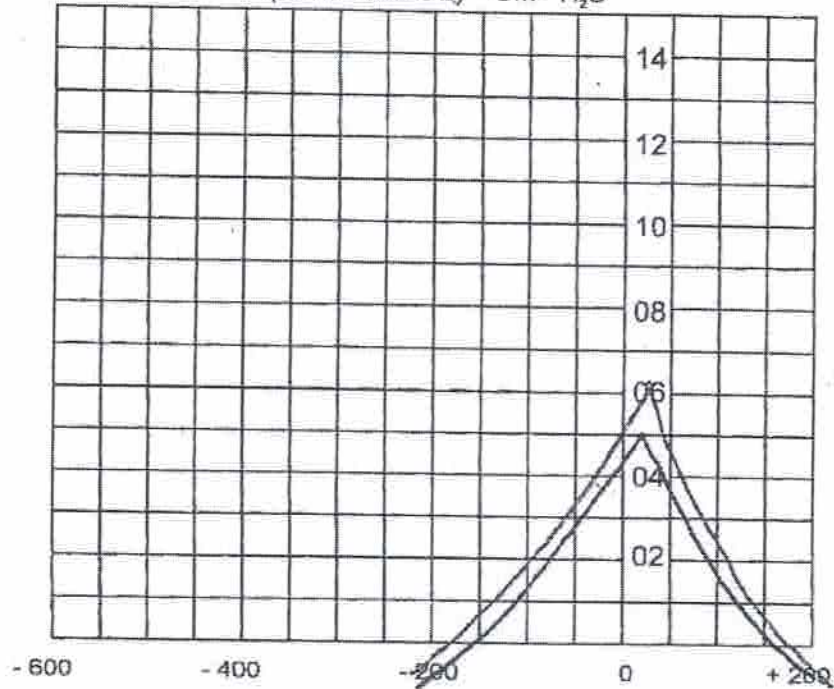
Number of test locations
 Mean sensitivity
 Mean defect
 Loss variance
 Corrected loss variance
 Short term fluctuation
 Reliability factor

	MS	MD	LV	CLV	SF	RF
	[dB]	[dB]	[dB ²]	[dB ²]	[dB]	[%]
Normal		-2.2	0.6	0.4	0.2	
Phase 1	59	14,5	89,0			
Phase 2	0					
Mean	0					5,3

ANEXO E – Exame Timpanométrico e Reflexo Estapédico

TIMPANOMETRIA

Aquiescência
(COMPLIANCE) $\text{Cm}^3 \text{H}_2\text{O}$



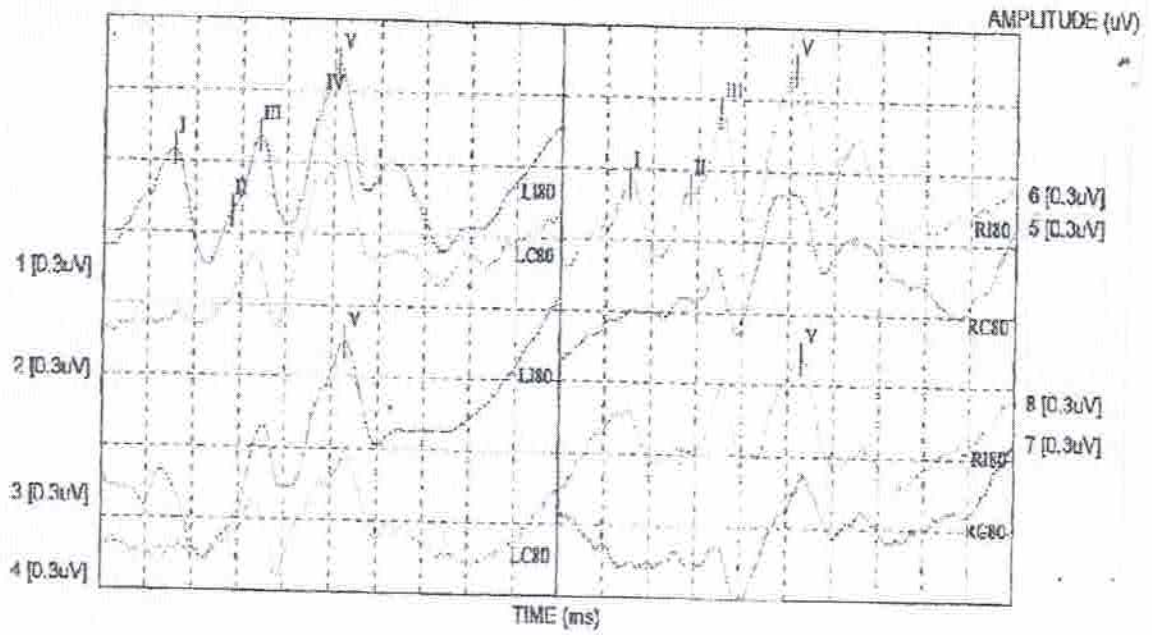
PRESSÃO $\text{mm H}_2\text{O}$

REFLEXO ESTAPÉDICO

- contralateral -

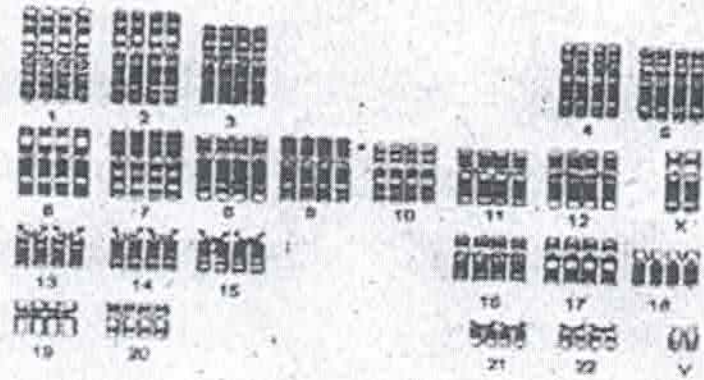
	500	1000	2000	3000	4000	Hz
O.E.	110	110	↓	↓	↓	dB
O.D.	100	110	110	↓	↓	dB

ANEXO F – Potencial Evocado Auditivo



ANEXO G – Estudo do Cariótipo

CARIÓTIPO MASCULINO NORMAL: 46,XY



Metáfase esquemática representativa do cariótipo 46,XY