

Síndrome de Wolfram e Catarata Congênita: relato de caso

Wolfram Syndrome and Congenital Cataract: case report

P. I. S. Oliveira¹; I. A. S. Oliveira¹; F. A. Pereira¹; R. S. Menezes Filho²;
M. R. Gois¹; L. P. L. Menezes³

¹Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, 49060-100, Aracaju-SE, Brasil

²Centro de Diabetes de Sergipe, 49020-270, Aracaju-SE, Brasil

³Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de Sergipe, 49400-000, Lagarto-SE, Brasil

pam_indira@yahoo.com.br

(Recebido em 19 de setembro de 2012; aceito em 18 de fevereiro de 2013)

A Síndrome de Wolfram (SW) é uma doença rara, neurodegenerativa, de herança autossômica recessiva, caracterizada pela presença de *diabetes mellitus* (DM), atrofia óptica, *diabetes insipidus* e surdez neurossensorial. Apresenta baixa expectativa de vida, em média 35 anos de idade e tem como principais causas de morte, insuficiência respiratória e apneia central. Objetivou-se relatar um caso de SW associado à catarata congênita. Trata-se de uma paciente de 30 anos, com diagnóstico de DM aos três anos de idade, filha de pais e avós maternos consanguíneos. Aos dez anos foram diagnosticadas atrofia óptica e perda auditiva neurossensorial bilaterais. Antecedente patológico de catarata congênita bilateral, diagnosticada aos oito anos de idade, incomum no caso da SW. Existem poucos relatos sobre a associação entre SW e catarata congênita e a relação entre essas duas condições clínicas ainda não se encontra bem elucidada. As manifestações clínicas da SW, em geral, seguem uma ordem cronológica de apresentação. No presente caso, as manifestações da SW surgiram em períodos previstos na literatura. A associação de DM, diminuição da acuidade visual e auditiva deve servir de alerta para o diagnóstico precoce da SW.

Palavras-chave: Síndrome de Wolfram; DIDMOAD; Catarata Congênita

Wolfram Syndrome (WS) is a rare and neurodegenerative disease, of autosomal recessive inheritance, characterized by *diabetes mellitus* (DM), optic atrophy, *diabetes insipidus* and sensorineural deafness. It has low life expectancy, on average 35 years old and the leading causes of death are respiratory failure and central apnea. This article intends to report a case of SW associated with congenital cataract. It is about a female patient of 30 years, diagnosed with diabetes at age three, daughter of consanguineous parents and maternal grandparents. At age ten were diagnosed bilateral optic atrophy and sensorineural hearing loss. Pathological history of bilateral congenital cataract, diagnosed at eight years old, unusual in the case of SW. There are few reports about the association between SW and congenital cataract and the relationship between these clinical conditions is not well understood yet. The clinical manifestations of this syndrome generally follow a chronological order of presentation. In this case, the manifestations of SW emerged in provided periods in the literature. The association of DM, decreased visual acuity and hearing should serve as a warning for the early diagnosis of WS.

Keywords: Wolfram Syndrome; DIDMOAD; Congenital Cataract

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Wolfram (SW), descrita inicialmente por Wolfram e Wager em 1938¹, é uma doença rara, neurodegenerativa, de herança autossômica recessiva, caracterizada pela presença de *diabetes mellitus* (DM), de origem não auto-imune, associado à atrofia óptica. Pode haver ainda, a presença de *diabetes insipidus* e surdez neurossensorial, sendo referida pelo acrônimo DIDMOAD (*Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness*). As manifestações associadas são alterações do trato urinário (incontinência e bexiga neurogênica), hipogonadismo primário, alterações neurológicas (ataxia cerebelar, mioclonia, neuropatia periférica) e transtornos psiquiátricos (depressão, demência)^{2,3}. Existem na literatura poucos trabalhos relatando a associação de catarata congênita à SW. Porém não é bem compreendida esta associação e parece que a catarata não contribui para a perda visual.

A prevalência da Síndrome de Wolfram foi estimada em 1:770000 no Reino Unido⁴ e 1:100000 nos EUA. Sua expectativa de vida é em média 35 anos, sendo as principais causas de morte, insuficiência respiratória e apneia central.

O presente artigo tem como objetivo relatar um caso de Síndrome de Wolfram associado a Catarata Congênita.

2. CASO CLÍNICO

Paciente de 30 anos, gênero feminino, branca, filha de pais e avós maternos consanguíneos (primos). Teve diagnóstico de *diabetes mellitus* aos três anos de idade, quando apresentou quadro de poliúria, polidipsia e perda de peso, além de um episódio de coma por cetoacidose diabética. Entre 10 e 12 anos, apresentou progressiva redução da acuidade visual e disacusia, sendo diagnosticadas a atrofia ótica e a perda auditiva neurosensorial bilaterais. Menarca aos 14 anos, sem alterações. Polineuropatia periférica diagnosticada aos 19 anos. Atualmente, apresenta polaciúria, enurese, descontrole da defecação e marcha atáxica. Até o momento, a paciente não apresentou quadro clínico e laboratorial compatíveis com *diabetes insipidus*.

Tem antecedente patológico de catarata congênita, diagnosticada aos oito anos de idade. História familiar de hipertensão arterial em mãe e distúrbio psiquiátrico em pai. Não há relato de diabetes, catarata congênita e quadro similar ao da paciente em outros membros da família.

Ao exame físico, paciente apresentava-se em bom estado geral, face atípica, com índice de massa corpórea 27 kg/m² e cintura abdominal de 89cm. À ausculta cardíaca, bulhas rítmicas, normofonéticas em dois tempos; ausência de sopros ou desdobramentos. À ausculta respiratória, murmúrio vesicular presente em ambos os hemitórax, ausência de ruídos adventícios. Ao exame do abdome, ausência de dor ou massas palpáveis; ausência de visceromegalias. Extremidades bem perfundidas, ausência de edemas, pulsos pediosos palpáveis e sincrônicos.

Em relação à história oftalmológica da paciente, a mesma foi diagnosticada com catarata congênita bilateral aos oito anos de idade, sendo submetida à cirurgia de extração extra-capsular sem implante de lente, aos 10 anos de idade, sequencialmente em ambos os olhos. Sendo submetida, meses depois, à capsulectomia com *Yag Laser*. Na época da realização da cirurgia, a paciente fez uso de lente corretiva, porém permaneceu com baixa acuidade visual, abaixo de 1/10. Na investigação atual da redução da acuidade visual, foi realizada retinografia bilateral que evidenciou degeneração vítrea em ambos os olhos e sinais de atrofia do nervo óptico bilateralmente (figura 1). Até o momento, a paciente não desenvolveu retinopatia diabética.

A avaliação audiológica revelou perda auditiva neurosensorial, bilateral de grau profundo, na audiometria. Ao exame neurológico, a eletroneuromiografia confirmou a presença de polineuropatia sensitivo-motora, leve a moderada, crônica, distal, de padrão axonal.

A avaliação laboratorial mostrou hemoglobina glicada 9,8%, colesterol total 184 mg/dl, HDL-c 39 mg/dl, LDL-c 158 mg/dl, triglicérides 115 mg/dl, creatinina 1,3, ureia 17 mg/dl, Na sérico 142 mEq/L, AST 24 unFR/ml, ALT 18 unFR/ml; rotina de urina: densidade 1010, glicose, proteínas e corpos cetônicos ausentes.

Na ocasião da última consulta, a paciente fazia uso de insulina glargina, metformina e sitagliptina para controle do diabetes, além de sinvastatina para tratamento da dislipidemia.

O relato de caso foi realizado segundo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

3. DISCUSSÃO

A SW é uma condição rara, relacionada a alterações no braço curto do cromossomo 4, no gene WFS1 ou Wolframina, na posição 4p16.1, ou no DNA mitocondrial. Mutações neste gene levam à falência das células beta pancreáticas, sendo diretamente responsáveis pelo *diabetes mellitus* nestes pacientes. Outro *locus* descrito para a doença foi mapeado no gene CISD2, na posição 4q24. A herança a partir de mutações em WFS1 é autossômica recessiva, com risco de recorrência de 25%⁵.

Várias síndromes recessivas raras em que diabetes está associado a outras manifestações clínicas tem sido descritas, incluindo síndrome de Wolfram, síndrome de Wolcott-Rallison e

anemia megaloblástica tiamino-responsiva. Embora essas síndromes sejam muito raras em populações caucasianas não aparentadas, sua incidência pode ser aumentada em algumas populações ou contextos, devido à alta frequência de casamentos consanguíneos⁶.

A expectativa de vida dos pacientes com SW é de 35 anos, com variações entre 14 e 49 anos. As principais causas de morte nesta doença são insuficiência respiratória e apneia central relacionadas com atrofia cerebral⁷.

As manifestações clínicas da SW, em geral, seguem uma ordem cronológica de apresentação. O *diabetes mellitus* (DM) surge, em média, na primeira década de vida, podendo surgir na fase adulta. Em cerca de 85% dos pacientes é a primeira manifestação da SW, possuindo características peculiares, como etiologia não auto-imune e tendência a hipoglicemia recorrente⁸. Complicações crônicas do DM não são comuns na SW, sendo motivo de discussão atual, se isso não se deve ao mais fácil controle glicêmico nos pacientes com SW do que nos pacientes com DM tipo 1 auto-imune⁹.

A atrofia do nervo óptico é bilateral e progressiva, com início da redução da acuidade visual ocorrendo, em geral, na segunda década de vida, com idade média de 14 anos¹⁰. O DM e a atrofia óptica são os critérios mínimos para o diagnóstico da SW. Os quais dão um valor preditivo positivo de 83% e valor preditivo negativo de 1% para a SW¹¹.

O diabetes insípido (DI) ocorre em cerca de 70% dos pacientes, sendo de causa central, e surge em média aos 14 anos de idade¹¹. As anormalidades urológicas presentes na SW são diversas e incluem graus variáveis de dilatação do trato urinário superior e disfunção vesical. Estas alterações surgem, em média, aos 15 anos de idade¹².

Cerca de dois terços dos pacientes desenvolvem disacusia neurosensorial bilateral, entre as três primeiras décadas de vida. A perda auditiva é progressiva, iniciando-se tipicamente para altas frequências, podendo evoluir para baixas frequências. A prevalência de perda auditiva ou audiograma anormal tem sido relatada entre 39 a 100% dos casos, sendo, porém, clinicamente evidente em apenas 12% deles¹³. Muitos pacientes podem se beneficiar de próteses auditivas.

Sintomas neurológicos centrais ocorrem em geral, após a segunda década de vida e constituem as mais graves manifestações da doença. Alguns sintomas neurológicos descritos na SW são: ataxia da marcha, anosmia, perda do paladar, hemiparesia, mioclonia, epilepsia e nistagmo. A degeneração do tronco cerebral conduz a apneia central, a principal causa de morte na SW⁸.

Anormalidades na maturação sexual não estão presentes em todos os indivíduos. Provavelmente relacionam-se com disfunção hipotalâmica. Hipogonadismo tem sido reportado em pacientes com SW do sexo masculino e atraso de menarca e irregularidade menstrual em pacientes do sexo feminino¹³.

Alterações psiquiátricas podem estar presentes em todas as idades e manifestar-se como depressão grave, psicose, entre outros. Sendo necessário internamento em casos mais graves.

No presente caso, as manifestações clínicas da SW surgiram em períodos previstos na literatura. Estando a paciente, atualmente, na terceira década de vida, apresentando marcha atáxica e mioclonia de susto. Alterações psiquiátricas, *diabetes insipidus* e manifestações de hipogonadismo não foram encontradas. Vale salientar que a mesma possui histórico de consanguinidade na família.

A importância da descrição desse caso clínico refere-se à associação de catarata congênita à SW, tendo em vista que existem poucos relatos na literatura e a compreensão da associação destas duas condições clínicas ainda não se encontra bem elucidada. Há descrições breves, mas que não especificam um tipo definido de opacidade do cristalino. Al-Till e col.¹⁵, ao pesquisar anormalidades oftalmológicas em 15 pacientes com SW, encontrou uma prevalência de 93,3% de atrofia óptica e 66,6% de catarata entre os estudados; chegando a conclusão de que diferentemente de outros relatos da literatura, a catarata apresentou-se altamente prevalente, mas esta não contribuiu significativamente para a perda da visão.

Mets e col.¹⁶ em um relato sobre dois irmãos gêmeos com SW e catarata congênita, afirmou que existem várias condições associadas à SW relatadas na literatura, mas as cataratas congênitas e da infância não estão entre elas. Ao fazer análise genética, conclui que a SW deve ser considerada entre os diagnósticos diferenciais de síndromes genéticas associadas à catarata congênita e da infância.

Recentes dados da literatura apontam que catarata pode ser um marcador fenotípico para uma mutação no WFS1, o gene da SW, ao ser encontrada esta mutação em mãe e filha com catarata bilateral, mas apenas a filha portadora de SW. Podendo a catarata ser um marcador de heterozigiosidade nesta família¹⁷.

4. CONCLUSÃO

A SW é uma condição rara que deve ser suspeitada sempre que for detectada uma criança ou jovem com *diabetes mellitus* e perda visual progressiva bilateral. A associação com catarata congênita parece ser um achado não tão raro e que pode ser utilizado como um marcador de característica clínica para a síndrome descrita.

Atualmente apenas é possível tratar cada manifestação clínica da SW separadamente e prevenir as complicações secundárias¹⁴. Acredita-se que a SW seja sub-diagnosticada em nosso meio, devido ao desconhecimento dos profissionais de saúde da relação entre o *diabetes mellitus* e síndromes genéticas raras.

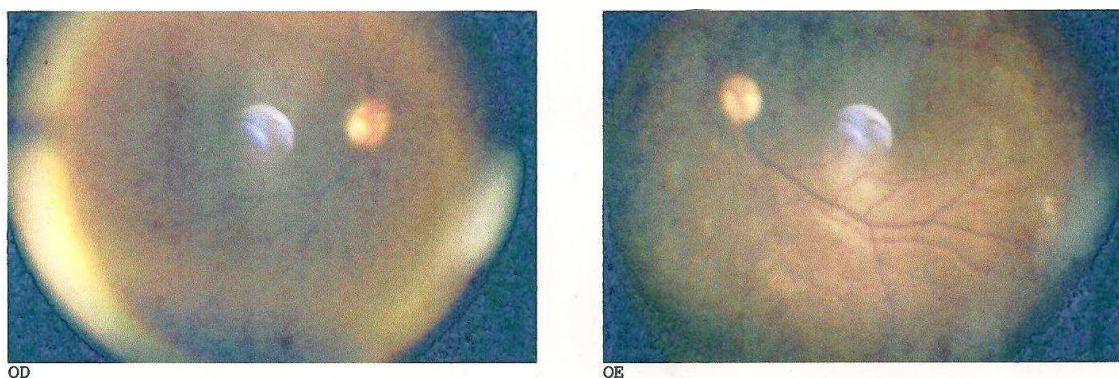


Figura 1: Retinografia simples de paciente com Síndrome de Wolfram e catarata congênita, demonstrando atrofia do nervo óptico bilateralmente (OD = olho direito; OE = olho esquerdo). Imagem cedida por M. R. Gois¹.

1. Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. *Mayo Clin Proc.* 1938;13:715-718.
2. Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB. *Endocrinologia.* São Paulo, SP: Atheneu, 2007.
3. Gasparin MRR, Crispim F, Paula SL, Freire MBS, Dalbosco IS, Manna TD, Salles JEN, Gasparin F, Guedes A, Marcantonio JM, Gambini M, Salim CP, Moisés RS. Identification of novel mutations of the WFS1 gene in Brazilian patients with Wolfram syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2009;160:309–316.
4. Barret TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *J Med Genet* 1997;34:838-841.
5. Minton JA, Hattersley AT, Owen K, McCarthy MI, Walker M, Latif F, et al. Association studies of genetic variation in the WFS1 gene and type 2 diabetes in U.K. populations. *Diabetes* 2002;51(4):1287-90.
6. Zalloua PA, Azar ST, Delépine M, Makhoul NJ, Blanc H, Sanyoura M, Lavergne A, Stankov K, Lemainque A, Baz P, Julier C. WFS1 mutations are frequent monogenic causes of juvenile-onset diabetes mellitus in Lebanon. *Human Molecular Genetics* 2008;17(24):4012–4021.
7. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and Diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *The Lancet* 1995;346:1458-1462.
8. Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1995;18:1566-70.
9. Cano A, Molines L, Valéro R, Simonin G, Flucklinger VP, Vialettes B. The French Group Of Wolfram Syndrome. *Microvascular Diabetes Complications in Wolfram Syndrome (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness [DIDMOAD]). Diabetes Care* 2007;30:2327–2330.
10. Megighian D, Savastano M. Wolfram syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:243-47.

11. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DID-MOAD) syndrome. *Lancet* 1995;346:1458-63.
12. Koenig J. Wolfram Syndrome. Self – published, July 1998.
13. Ribeiro MRF, Crispim F, Vendramini MF, Moisés RS. Síndrome de Wolfram: da Definição às Bases Moleculares. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(5):839-844.
14. Lopes A, Azinhais P, Coucelo J, Miraldo M. Wolfram's Syndrome. *Case Reports - Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna* 2006 Abr/Jun;13(2).
15. Al-Till M, Jarrah NS, Ajlouni KM. Ophthalmologic findings in fifteen patients with Wolfram syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2002 Mar/Apr;12(2):84-8.
16. Mets RB, Emery SB, Lesperance MM, Mets MB. Congenital cataracts in two siblings with Wolfram syndrome. *Ophthalmic Genet* 2010 Dec 31(4): 227-9.
17. Titah SM, Meunier I, Blanchet C, Lopez S, Rondouin G, Lenaers G, Amati-Bonneau P, Reynier P, Paquis-Flucklinger V, Hamel CP. Cataract as a phenotypic marker for a mutation in WFS1, the Wolfram syndrome gene. *Eur J Ophthalmol* 2012 Mar/Apr 22(2): 254-8.