

Síndrome de Wolfram: reporte de casos

Daniela Welschen^a, María del Carmen Peralta Alejandro^b, María Estela Arroyo Yllanes^b, Anselmo Fonte-Vázquez^b

^aHospital "Pedro Elizalde" ex Casa Cuna, Buenos Aires.

^bHospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México DF.

Recibido: 15 de enero de 2015.

Aceptado: 16 de febrero de 2015.

Correspondencia

Dra. Daniela Welschen
Avenida Gaona 1237
Buenos Aires
Tel. 4588-3012
dra.welschen@gmail.com

Oftalmol. Clin. Exp. (ISSN 1851-2658)
2015; 8 (1): 29-38.

Resumen

Objetivo: Presentar el caso de una niña y sus dos hermanos que se diagnosticaron de síndrome de Wolfram a partir del examen oftalmológico y se realizó una revisión de la literatura.

Materiales y métodos: Es fundamental la realización de fondo de ojos a todos los pacientes jóvenes que debuten con DM ya que el diagnóstico precoz puede ayudarnos a prevenir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. En la actualidad se puede realizar el diagnóstico genético en estadios presintomáticos e incluso prenatales en hijos de pacientes portadores de la enfermedad.

Discusión: El SW es una rara enfermedad genética con mal pronóstico que se manifiesta durante la infancia. Es de carácter degenerativo, progresivo y con elevada mortalidad.

Requiere de una alta sospecha clínica en pacientes jóvenes que debutan con diabetes mellitus y atrofia óptica.

Conclusión: El manejo de estos pacientes tiene que ser multidisciplinario.

Palabras clave: DIDMOAD, síndrome de Wolfram, diabetes mellitus, atrofia óptica, amenorrea, alteraciones urinarias, sordera.

Wolfram syndrome: case reports

Abstract

Objective: To present the case of a girl and her two brothers diagnosed with Wolfram syndrome (WS) detected upon ophthalmologic examination, and to review the literature.

Materials and methods: All young patients newly diagnosed with DM should undergo funduscopy, since early diagnosis can help us prevent its complications and improve the quality of life of these patients. Currently, genetic diagnosis can be made at presymptomatic stages and even before birth in children born to carriers of the disease.

Discussion: WS is a rare genetic disorder with bad prognosis that becomes manifest during childhood. It has a degenerative and progressive nature and high mortality rates. It requires high clinical suspicion in young patients newly diagnosed with DM and having optical atrophy.

Conclusion: These patients should be managed in a multidisciplinary fashion.

Keywords: DIDMOAD, Wolfram syndrome, diabetes mellitus, optical atrophy, amenorrhea, urinary disorders, deafness.

Síndrome de Wolfram: reporte de casos

Resumo

Objetivo: Apresentar o caso de uma menina e seus dois irmãos que foram diagnosticados com síndrome de Wolfram (SW) a partir do exame oftalmológico e se realizou uma revisão da literatura.

Materiais e métodos: É fundamental a realização de fundo de olhos a todos os pacientes jovens que debutem com DM já que o diagnóstico precoce pode ajudar a prevenir as complicações e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Na atualidade é possível realizar o diagnóstico genético em estádios pré-sintomáticos e até pré-natais em filhos de pacientes portadores da doença.

Discussão: O SW é uma rara doença genética com mal prognóstico que se manifesta durante a infância. É de caráter degenerativo, progressivo e com elevada mortalidade. Requer de uma alta suspeita clínica em pacientes jovens que debutam com diabetes mellitus e atrofia óptica.

Conclusão: O atendimento médico desses pacientes tem de ser multidisciplinar.

Palavras chave: DIDMOAD, síndrome de Wolfram, diabetes mellitus, atrofia óptica, amenorreia, alterações urinárias, surdez.

Introducción

En 1938, Wolfram y Wagener describieron el síndrome en cuatro de ocho hermanos gemelos en los que se asociaba diabetes mellitus juvenil y atrofia óptica¹. Desde entonces se han descrito 200 casos en la literatura médica.

Desde su descripción original —conocido con el acrónimo DIDMOAD (por sus siglas en inglés: diabetes insípida [DI], diabetes mellitus [DM], atrofia óptica [AO], sordera [D])²—, algunos autores han reconocido otras manifestaciones clínicas originando una nueva denominación: DIDMOADUA al incorporar las alteraciones urinarias (UA). En algunos casos se suman alteraciones del sistema nervioso central, problemas psiquiátricos y atrofia gonadal (tabla 1).

La prevalencia varía en diferentes partes del mundo. Se ha estimado una prevalencia en los Estados Unidos de uno cada cien mil habitantes, en el Reino Unido de uno cada 77 mil y de uno cada 68 mil en el Líbano³.

La frecuencia de portadores es de 1/354⁴. En niños su prevalencia es de 1/550000⁵.

Ocurre en 1/175 pacientes con diabetes juvenil⁶. Es una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva con penetrancia incompleta⁷⁻⁹.

Presenta una mortalidad elevada estimada en un 65% a los 35 años debido a insuficiencia respiratoria central o por insuficiencia renal terminal¹⁰⁻¹¹.

En la actualidad existen criterios clínicos para su diagnóstico (tabla 2)⁴.

En 1994 Polymeropoulos encontró el locus del gen responsable en el brazo corto del cromosoma 4¹². Luego, en 1998, Inoue lo denominó WFS1¹³ y su producto fue nombrado como wolframina por Strom¹⁴.

El gen WFS1 está compuesto por 8 exones y codifica una glicoproteína llamada wolframina. Esta se localiza en el retículo endoplasmático (RE) de las células del cerebro, páncreas, corazón, huesos, pulmón, hígado y riñón. Se cree que su función es la de favorecer la supervivencia celular disminuyendo las señales del estrés generadas en el RE, y también juega un rol en

la homeostasis del calcio. Por lo que cuando se produce una alteración de la wolframina hay apoptosis celular que se traduce en la aparición de diabetes mellitus por apoptosis de las células B del páncreas y atrofia óptica por degeneración de los axones del nervio óptico.

No existe una correlación clara entre fenotipo-genotipo como se demostró en el estudio realizado por López de Heredia¹⁵. Se han descrito más de 178 mutaciones diferentes del gen WFS1.

En el año 2000 El-Shanti encontró un segundo locus en el cromosoma 4 q22-24 que lo llamó WFS2 en tres familias jordanas consanguíneas¹⁶. Este gen codifica una proteína llamada ERIS que se localiza en el retículo endoplasmático de las mitocondrias y se cree que puede jugar un rol en la homeostasis del calcio en forma similar a como lo hace la wolframina¹⁷. En estas familias se observó la ausencia de diabetes insípida, pero presentaron una tendencia al sangrado con alteración de la agregación plaquetaria y úlceras gastrointestinales¹⁸.

Casos clínicos

Se describe el caso de tres hermanos, niños sanos al nacimiento que a la edad de 3 años se diagnosticaron de diabetes mellitus juvenil.

La paciente 1 (hermana mayor), femenino de 16 años acude a consulta por mala visión. Como antecedentes refiere que a la edad de 3 años comenzó una DM requiriendo insulina para su control; años después tuvo una disminución progresiva de visión y cuadros de infecciones urinarias a repetición. Presentaba amenorrea primaria, baja estatura y falta de caracteres sexuales secundarios. Al examen oftalmológico presentó una agudeza visual (AV) de 20/200 en ambos ojos (AO) que no mejoraba con corrección óptica. Su refracción fue esfera -1,00 AO.

A la biomicroscopía se observaron opacidades puntiformes distribuidas en la periferia de la corteza y en el espesor del cristalino (tabla 3). Al fondo de ojos se evidenciaron papilas pálidas y atróficas, con marcada esclerosis vascular sin signos de retinopatía diabética y ligera alte-

Tabla 1 Manifestaciones clínicas del síndrome de Wolfram.

Manifestación clínica	Prevalencia	Edad de inicio
DM no autoinmune	100%	6 años (3er sem.-26 años)
Atrofia óptica	100%	11 años (6to. sem.-30 años)
Diabetes insípida	50-70%	14 años (3 meses-41 años)
Sordera neurosensorial	50-62%	16 años (1-39 años)
Alteraciones urinarias (incontinencia de orina, dilatación uretral, vejiga neurogénica).	50%	Variable
Anomalías neurológicas (ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, disfunción bulbar)	30-69%	30 años
Alteraciones psiquiátricas (depresión, comportamiento agresivo, suicidio)	60%	Sin datos
Hipogonadismo primario	35-70%.	Sin datos
Otras (déficit de hormona de crecimiento, alteraciones gastrointestinales)	Sin datos	Sin datos

ración del epitelio pigmentario a nivel macular (tabla 3).

Por los hallazgos encontrados se llegó al diagnóstico clínico de síndrome de Wolfram (DM+AO). Se derivaron al servicio de endocrinología, genética, otorrinolaringología y urología para su estudio y seguimiento.

La ecografía renal muestra hidronefrosis bilateral con predominio izquierdo, con datos analíticos de insuficiencia renal y signos de vejiga neurogénica (fig. 1).

En la imagen de resonancia magnética aparecieron cambios muy sutiles compatibles con atrofia cortical leve y atrofia de los nervios ópticos (fig. 2).

En la audiometría se informó una corticopatía incipiente bilateral con caída selectiva a partir de los 6DBS.

Se citaron a sus hermanos para control (caso 2 y 3). En ellos se observaron AV acordes con la edad, reflejos pupilares normales, visión de colores conservados. En la BMC presentaban también opacidades puntiformes distribuidas en la corteza cristalina pero en menor cuantía que su hermana mayor (tabla 3) y al fondo de ojos en ambos existían cambios en el epitelio pigmentario macular y marcada esclerosis vascular (tabla 3). En el resto de las exploraciones no mostraron otros síntomas del SW por lo que siguieron en estricto control.

A la paciente 1 se le diagnosticó sospecha de síndrome de Wolfram y se confirmó mediante estudio genético molecular (extracción de DNA

de sangre periférica, PCR de 7 exones de región codificante, visualización en gel de agarosa al 2% y secuencia tipo Sanger). Se encontró mutación puntual en sentido equivocado en el sitio DNA 1080, en donde se sustituyó una timina por una citosina (c.1080C>T), dando como resultado en la proteína un cambio en el aminoácido 361 de la proteína, sustituyendo isoleucina por una treonina (p.T361I), lo cual predice una proteína (wolframina) con función disminuida. Se realizó el estudio a los dos hermanos y a los padres. La mutación es de carácter homocigoto en los afectados y los padres fueron heterocigotos para la mutación.

Discusión

La *diabetes mellitus* es en general el primer síntoma del SW en aparecer antes de los 10 años en el 85% de los casos¹⁹. Se trata de una diabetes insulino-pénica de inicio temprano, no autoinmune, debido a una degeneración progresiva de las células B del páncreas y a una alteración en el plegado de la proinsulina como consecuencia de una mutación de la wolframina.

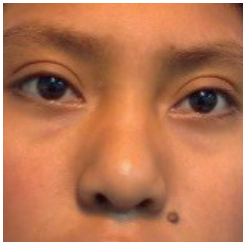
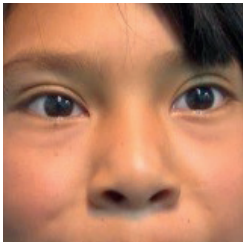

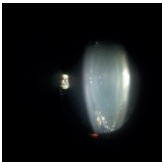
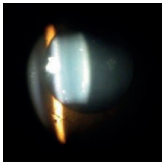
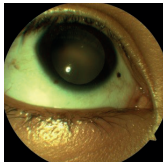
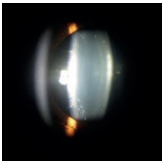
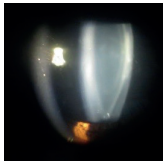


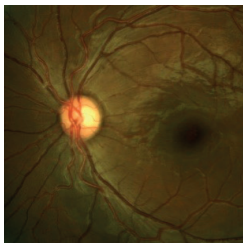

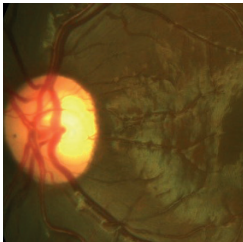

Como lo demostró Cano en su estudio, la DM de los pacientes con SW —a diferencia de DM tipo 1 clásica— no se relaciona con el HLA, muy rara vez produce cetoacidosis y pocas veces presenta alteraciones microvasculares²⁰. Para su tratamiento se requiere insulina pero en esquemas no muy estrictos.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome de Wolfram.

Criterios mayores	Criterios menores
DM de inicio en la infancia (<16 años)	Diabetes insípida
AO de inicio en la infancia (<16 años)	DM en >16 años
Mutación genética en 2 alelos (WFS4 y CISD2)	AO en >16 años
Historia familiar de SW	Sordera neurosensorial Mutación de un alelo (WFS4 o CISD2) Alteraciones neurológicas

Criterio diagnóstico definitivo de SW: 3 criterios > o 2 > con 2 < Criterio diagnóstico probable de SW: 2 criterios > o 1 > y 2 <.

Tabla 3. Casos clínicos.

Datos generales		
V. 16 años	S. 10 años	E. 8 años
		
Agudeza visual		
AO 20/200 -1,00	OD 20/40 -1,50 -1,50 x 180 OI 20/50 -1,50 -200 x 180	OD 20/20 -0,25 -0,25 x 0 OI 20/40 +1,50 -3,00 x 180
Reflejos pupilares		
DPAR AO	Normales	Normales
Visión colores		
Nula	Normales	Normales
Biomicroscopía		
		
Opacidades puntiformes en todo el espesor cristalino	Opacidades puntiformes en todo el espesor cristalino	
		
Fondo de ojos		
		
		
Atrofia de papilas. Marcada esclerosis vascular.	Atrofia papilar Cambios en el epitelio pigmentario macular.	Ligera palidez papilar y alteraciones pigmentarias en mácula.

En pacientes tratados la DM se diagnosticó a la edad de tres años en los tres hermanos y en la actualidad reciben insulina en régimen de dos aplicaciones por día.

La atrofia óptica es progresiva, bilateral y lleva a la ceguera entre las 2 y 3 décadas de la vida. Como sus síntomas son poco específicos al comienzo de la enfermedad su diagnóstico se realiza aproximadamente en la segunda década^{4,11}.

La wolframina se expresa en las células de la retina; especialmente en las células de Müller y en las amácrinas como así también en los astrocitos del nervio óptico. Su disfunción puede ser la responsable de la atrofia óptica en estos pacientes²¹⁻²².

Otras manifestaciones oftalmológicas reportadas son la presencia de cataratas (29,6 al 66,6%)²³⁻²⁴, retinosis pigmentaria (30%), retinopatía diabética (7,6-34,6%), maculopatía pigmentaria²⁵, glaucoma²⁶, reflejos pupilares anormales y nistagmus²⁷.

En estos enfermos solo la hermana mayor presentaba atrofia óptica manifestada por mala visión junto con nula visión de los colores y defecto pupilar aferente relativo en ambos ojos; mientras que sus dos hermanos presentaban

alteraciones en el epitelio pigmentario a nivel macular y marcada esclerosis vascular. Los tres hermanos tenían opacidades puntiformes distribuidas en todo el espesor del cristalino. Esto concuerda con los reportes encontrados en la literatura (figs. 1 y 2).

La *sordera neurosensorial* es bilateral, simétrica y progresiva. Aparece habitualmente en la segunda década en el 60% de los pacientes²⁸. La causa puede ser consecuencia de la alteración de las vías centrales de la audición junto con alteración de las vías auditivas internas y externas, ya que la wolframina está ampliamente distribuida en las células cocleares. La mayoría de las mutaciones que causan sordera se han localizado en el exón 8 del gen WFS1²⁹.

La *diabetes insípida* (DI) es otra complicación grave y de aparición tardía. Se da en el 73% de los pacientes en una edad promedio de 20 años. Es de tipo central y se cree que puede deberse a anomalías en el lóbulo posterior de la hipófisis o a una atrofia del hipotálamo como se puso en evidencia por los estudios neurorradiológicos³⁰⁻³⁵.

Otra teoría postula que sería causada por una disfunción de las neuronas que producen arginina-vasopresina en el núcleo supraóptico

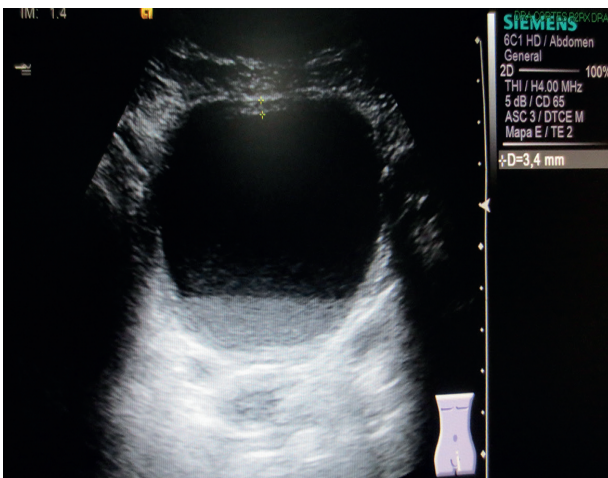


Figura 1. Vejiga neurogénica.

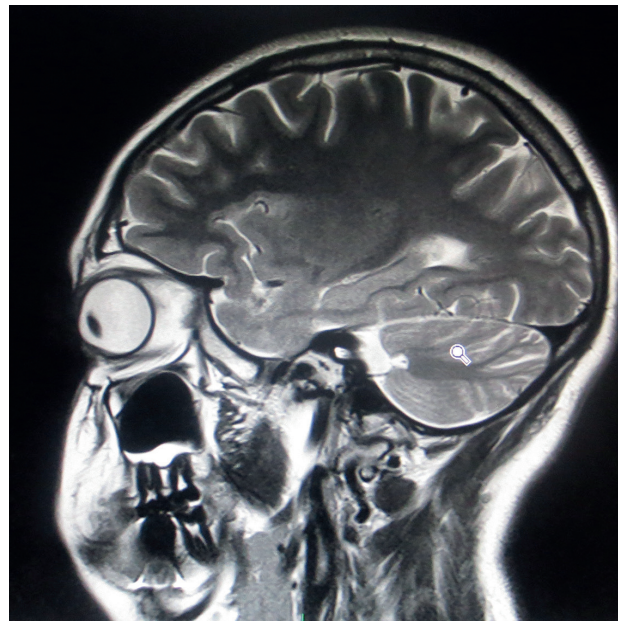


Figura 2. RNM.

y un defecto en el proceso de síntesis de sus precursores³⁶⁻³⁷.

Las *alteraciones urinarias* están presentes en hasta un 90% de los casos, pero en su mayoría cursan de manera asintomática. La afectación típica consiste en hidronefrosis bilateral con dilatación ureteral en ausencia de obstrucción.

La vejiga neurogénica es otra alteración muy frecuente del SW, se acompaña de incontinencia de orina debido a incompetencia del esfínter. Se cree que su causa sería secundaria a una neuropatía autonómica selectiva. Es fundamental su investigación periódica ya que su tratamiento oportuno puede ayudar a mejorar la calidad de vida y las posibilidades de supervivencia en estos pacientes.

En esta paciente se presentaron los problemas urinarios a una edad temprana de 10 años y en la actualidad necesita de autosondajes diarios. Sus hermanos no presentan síntomas urológicos aún.

Las *manifestaciones neurológicas* están presentes en el 62% de los pacientes, aparecen en la cuarta década y el síntoma más común es la ataxia del tronco⁴. Otros síntomas descriptos son: pérdida de los reflejos, pérdida del olfato, mioclonus, epilepsia, nistagmus y la más grave y causa de muerte, apnea de origen central³⁸⁻³⁹.

Los *trastornos psiquiátricos* aparecen también durante la cuarta década y se trata de alteraciones del comportamiento con episodios de severa depresión, en su mayoría. También se han reportado casos de psicosis, síndrome cerebral orgánico y agresión⁴⁰. Según Swift, los portadores heterocigotos del gen poseen más probabilidad de presentar episodios psiquiátricos⁴¹⁻⁴² y de internación por intentos de suicidio⁴³.

El *hipogonadismo primario* ha sido comunicado más frecuentemente en los hombres^{3, 44-46}. En las mujeres se ha descrito que tienen una adecuada función ovárica y que presentan leves trastornos en la menstruación. Sin embargo, en la paciente de este caso se evidenció la presencia de amenorrea primaria y falta de desarrollo de los caracteres sexuales.

Aunque la corta estatura se observa comúnmente en los pacientes con DIDMOAD, la defi-

ciencia de la hormona del crecimiento fue raramente informada⁴⁷ y esto podría ser importante ya que algunos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con su reemplazo. En estos tres casos presentaban baja estatura.

Otras alteraciones menos frecuentes que se describieron son las alteraciones gastrointestinales tales como gastroparesias (29%) e incontinencia intestinal debido a debilidad del esfínter⁴⁸. En los portadores homocigotos se han reportado casos de enfermedad cardíaca congénita como estenosis pulmonar, defectos septales del ventrículo, tetralogía de Fallop y arritmias paroxísticas⁴⁹. Además se observó limitación de la movilidad de articulaciones⁵⁰, espina bífida y malformaciones de los miembros⁵¹.

Conclusión

El SW es una rara enfermedad genética y clínicamente heterogénea con mal pronóstico. Requiere de una alta sospecha clínica en aquellos pacientes que debutan con DM en edades jóvenes y se asocian con AO luego de descartar otras patologías que incluyan estas dos entidades como la neuropatía óptica de Leber, atrofia óptica dominante, síndrome anémico tiamina dependiente o ataxia de Friedreich.

Es muy importante la realización de fondo de ojos a todos los pacientes jóvenes que debuten con DM, ya que el diagnóstico precoz puede ayudar a prevenir las complicaciones y mejorar la calidad de vida.

Hoy es posible realizar diagnóstico genético de la enfermedad en estadios presintomáticos y en aquellos con antecedentes familiares de SW también es posible realizarlo en forma prenatal.

Se describió el caso de una familia con tres niños afectados con SW que se diagnosticaron por las manifestaciones clínicas oftalmológicas, confirmándose luego por el análisis genético.

El manejo de estos pacientes tiene que ser multidisciplinario con el endocrinólogo, pediatra, otorrinolaringólogo, oftalmólogo, psiquiatra, neurólogo, urólogo y gastroenterólogo.

Referencias

1. Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple atrophy among sibling: report of four cases. *Mayo Clin Proc* 1938; 13: 715-8.
2. Pena Outeiriño JM, Torrubia Romero FJ, Leal López A, Villodres Duarte A, Cruz Navarro N, Espinosa Olmedo FJ. Alteraciones urológicas en el DIDMOAD. *Urodinámica Aplicada* 1990; 2: 138-42.
3. Medlej R *et al.* Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1656-61.
4. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1458-63.
5. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologist. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 28-37.
6. Fraser FC, Gunn T. Diabetes mellitus, diabetes insipidus, and optic atrophy: an autosomal recessive syndrome? *J Med Genet* 1977; 14: 190-3.
7. Barret TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 838-41.
8. Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinckers AJ. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome): a review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 new patients. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1977; 264: 1-16.
9. Page MM, Asmal AC, Edwards CR. Recessive inheritance of diabetes: the syndrome of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness. *Q J Med* 1976; 45: 505-20.
10. Marshall BA *et al.* Washington University Wolfram Study Group. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 64.
11. Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1995; 18: 1566-70.
12. Polymeropoulos MH, Swift RG, Swift M. Linkage of the gene for Wolfram syndrome to markers on the short arm of chromosome 4. *Nature Genet* 1994; 8: 95-7.
13. Inoue H *et al.* A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998; 20: 143-8.
14. Strom TM *et al.* Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframina) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 2021-28.
15. López de Heredia M, Clèries R, Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med* 2013; 15: 497-506.
16. El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Genet* 2000; 66: 1229-36.
17. Amr S *et al.* A homozygous mutation in a novel zinc-finger-protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 673-83.
18. al-Sheyyab M *et al.* Bleeding tendency in Wolfram syndrome: a newly identified feature with phenotype genotype correlation. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 243-6.
19. Casey JA, Crock PA, King BR, Meldrum CJ, Scott RJ. Phenotype-genotype correlations in a series of Wolfram syndrome families. *Diabetes Care* 2004; 27: 2003-9.
20. Cano A *et al.* French Group of Wolfram Syndrome. Microvascular diabetes complications in Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness [DIDMOAD]): an age-and duration-matched comparison with common type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2327-30.

21. Kawano J, Tanizawa Y, Shinoda K. Wolfram syndrome 1(Wfs1) gene expression in the normal mouse visual system. *J Comp Neurol* 2008; 510: 1-23.
22. Yamamoto H *et al.* Wolfram syndrome 1 (WFS1) protein expression in retinal ganglion cells and optic nerve glia of the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 2006; 83: 1303-6.
23. Al-Till M, Jarrah NS, Ajlouni KM. Ophthalmologic findings in fifteen patients with Wolfram syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 84-8.
24. Baz P, Azar ST, Medlej R, Bejjani R, Halabi G, Salti I. Role of early funduscopy for diagnosis of Wolfram syndrome in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1376-8.
25. Dhalla MS, Desai UR, Zuckerbrod DS. Pigmentary maculopathy in patient with Wolfram syndrome. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 38-40.
26. Bekir NA, Güngör K, Güran S. A DIDMOAD syndrome family with juvenile glaucoma and myopia findings. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 480-2.
27. Blasi C, Pierelli F, Rispoli E, Saponara M, Vingolo E, Andreani D. Wolfram's syndrome: a clinical, diagnostic, and interpretative contribution. *Diabetes Care* 1986; 9: 521-8.
28. Megighian D, Savastano M. Wolfram syndrome. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2004; 68: 243-7.
29. Cryns K *et al.* The WFS1 gene, responsible for low frequency sensorineural hearing loss and Wolfram syndrome, is expressed in a variety of inner ear cells. *Histochem Cell Biol* 2003; 119: 247-56.
30. Hadidy AM, Jarrah NS, Al-Till MI, El-Shanti HE, Ajlouni KM. Radiological findings in Wolfram syndrome. *Saudi Med J* 2004; 25: 638-41.
31. Pakdemirli E, Karabulut N, Bir LS, Sermez Y. Cranial magnetic resonance imaging of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Australas Radiol* 2005; 49: 189-91.
32. Galluzzi P, Fillosomi G, Vallone IM, Bardelli AM, Venturi C. MRI of Wolfram syndrome (DIDMOAD). *Neuroradiology* 1999; 41: 729-31.
33. Ito S, Sakakibara R, Hattori T. Wolfram syndrome presenting marked brain MR imaging abnormalities with few neurologic abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 305-6.
34. Genis D, Dávalos A, Molins A, Ferrer I. Wolfram syndrome: a neuropathological study. *Acta Neuropathol* 1997; 93: 426-9.
35. Shannon P, Becker L, Deck J. Evidence of widespread axonal pathology in Wolfram syndrome. *Acta Neuropathol* 1999; 98: 304-8.
36. Gabreëls BA *et al.* The vasopressin precursor is not processed in the hypothalamus of Wolfram syndrome patients with diabetes insipidus: evidence for the involvement of PC2 and 7B2. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4026-33.
37. Thompson CJ *et al.* Vasopressin secretion in the DIDMOAD (Wolfram) syndrome. *Q J Med* 1989; 71: 333-45.
38. Rando TA, Horton JC, Layzer RB. Wolfram syndrome: evidence of a diffuse neurodegenerative disease by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42: 1220-4.
39. Scolding NJ, Kellar-Wood HF, Shaw C, Shneerson JM, Antoun N. Wolfram syndrome: hereditary diabetes mellitus with brainstem and optic atrophy. *Ann Neurol* 1996; 39: 352-60.
40. Swift RG, Sadler DB, Swift M. Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. *Lancet* 1990; 336: 667-9.
41. Swift RG, Polymeropoulos MH, Torres R, Swift M. Predisposition of Wolfram syndrome heterozygotes to psychiatric illness. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 86-91.
42. Swift M, Swift RG. Wolframin mutations and hospitalization for psychiatric illness. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 799-803.
43. Sequeira A *et al.* Wolfram syndrome and suicide: evidence for a role of WFS1 in suicidal and impulsive behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 119B: 108-13.

44. Rigoli L *et al.* Mitochondrial DNA studies and clinical findings in Wolfram syndrome: an Italian multicenter survey. *Diab Nutr Metab* 1998; 11:114-20.
45. Homan MR, Mackay BR. Primary hypogonadism in two siblings with Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1987; 10: 664-5.
46. Gunn T, Bortolussi R, Little JM, Andermann E, Fraser FC, Belmonte MM. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, sensory nerve deafness, and diabetes insipidus: a syndrome. *J Pediatr* 1976; 89: 565-70.
47. Hofman M *et al.* Wolfram-Syndrom: Diabetes mellitus, Hypakusis, Optikusatrophie und Kleinwuchs bei STH-Mangel [The Wolfram syndrome: diabetes mellitus, hypacusis, optic atrophy and short stature in STH deficiency]. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 86-90.
48. Liu Z *et al.* Bowel dysfunction in Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 472-3.
49. Lou Frances G, Soto de Ruiz S, López-Madrado Hernández MJ, Macipe Costa R, Rodríguez Rigual M. Síndrome de Wolfram: estudio clínico y genético en dos familias. *Ann Pediatric (Barc)* 2008; 68: 54-7.
50. Seshiah V, Sanjeevi CB, Venkataraman S, Rao KV. Wolfram syndrome with limited joint mobility. *J Assoc Physicians India* 1987; 35: 528-9.
51. Lim MC, Thai AC. A Chinese family with Wolfram syndrome presenting with rapidly progressing diabetic retinopathy and renal failure. *Ann Acad Med Singapore* 1990; 19: 548-55.