

Síndrome de Wolfram

Wolfram's Syndrome

Alexandra Lopes*, Paulo Azinhais**, João Coucelo***, Manuel Miraldo§

Resumo

A síndrome de Wolfram é uma doença genética rara de transmissão autossómica recessiva ou ligada ao DNA mitocondrial, que se caracteriza pela associação de diabetes mellitus e atrofia óptica. Outras manifestações clássicas da doença são a diabetes insípida central e surdez neurosensorial. É uma doença progressiva e degenerativa, com sobrevida média de 35 anos.

Os autores apresentam o caso de uma doente com síndrome de Wolfram que se manifestou pelo aparecimento, na infância, de diabetes mellitus, diabetes insípida central, atrofia óptica e, posteriormente, surdez neurosensorial. É também realizada uma revisão sobre o conhecimento genético, epidemiologia, manifestações clínicas, métodos de diagnóstico e "follow up" desta doença, salientando a ausência de tratamento específico actualmente.

Palavras chave: Síndrome de Wolfram, DIDMOAD, doença neurodegenerativa progressiva.

Abstract

Wolfram's syndrome is a rare genetic disease with autosomal recessive transmission or linked with mitochondrial DNA, characterized by the association of diabetes mellitus and optical atrophy. Other classical manifestations of the disease are central diabetes insipidus and neurosensory deafness. This is a progressive and degenerative disease with a mean life survival of 35 years.

The authors report the case of a patient with Wolfram's syndrome manifested by the onset during childhood of diabetes mellitus, central diabetes insipidus, optical atrophy and subsequently neurosensory deafness. A review of the genetic knowledge, epidemiology, clinical manifestations, diagnostic methods and follow-up of this disease is made and the lack of specific treatment at present is highlighted.

Key Words: Wolfram's syndrome, DIDMOAD, Progressive Neurodegenerative Disease.

Introdução

Em 1938, Wolfram descreveu 4 irmãos com diabetes mellitus juvenil e atrofia óptica, que constituem os primeiros casos relatados de Síndrome de Wolfram (SW).^{1,2} A associação destas duas entidades, diabetes mellitus juvenil e atrofia óptica bilateral, é mandatória para o diagnóstico clínico desta doença.³

A prevalência da doença foi estimada em 1:770000 no Reino Unido⁴ e 1:100000 nos E.U.A., únicos países em que se efectuaram estudos epidemiológicos.

A SW pode também manifestar-se de forma típica pelo aparecimento de diabetes insípida, surdez neurosensorial, anomalias do sistema nervoso central, do tracto urinário e distúrbios psiquiátricos. A SW e a DIDMOAD (*diabetes insipidus, diabetes mellitus,*

optic atrophy and deafness) são a mesma entidade, embora só 54% dos doentes apresentem as quatro componentes no curso da doença. O que hoje sabemos da sua história natural deve-se à compilação de dados dos doentes conhecidos. Estes dados sugerem que a maioria dos doentes desenvolvem inúmeras complicações características deste distúrbio neurodegenerativo progressivo.²

Caso clínico

Doente do sexo feminino, de 15 anos de idade, que recorre ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar de Coimbra no dia 19/05/02, por parestesia do membro superior esquerdo associada a hipoglicemia matinal. Tinha diabetes mellitus e referia apresentar desde há algumas semanas desequilíbrio metabólico da doença, com alternância de hipoglicemias (predomínio matinal) e hiperglicemias. Após normalização da glicemia apresentou remissão da parestesia.

De acordo com informação da mãe, a doente sofria de diabetes mellitus desde os 3 anos de idade, sendo insulino tratada desde essa altura. Aos 8 anos de idade foi diagnosticada diabetes insípida central e

*Interna Complementar de Medicina Interna

**Interno Complementar de Urologia

***Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

§Director de Serviço de Medicina Interna do CHC (até 2003)

Recebido para publicação a 30.11.04

Aceite para publicação a 28.02.06

aos 9 anos de idade atrofia óptica bilateral associada a diminuição de acuidade visual. Estas patologias tinham sido diagnosticadas em instituições hospitalares diferentes.

A doente referia episódios de cefaleias frontais intensas e sensação de desequilíbrio, ausência de sede, diminuição da acuidade auditiva desde há um ano e sensação de micções incompletas. Negava alteração do olfacto, tacto ou paladar.

Nos antecedentes ginecológicos referia telarca aos 12 anos de idade, menarca aos 14 anos e, posteriormente, irregularidades menstruais com períodos de amenorreia.

Em ambulatório encontrava-se medicada com insulina mista (70% de acção intermédia, 30% de acção rápida): 24U + 10U e desmopressina: 10µg 3id.

Havia história de consanguinidade entre os pais (primos em primeiro grau). A mãe tinha síndrome depressiva e antecedentes de tentativa de suicídio; o pai sofria de etilismo crónico. Os dois irmãos, um irmão de 21 anos e uma meia irmã (com a mesma mãe) de 4 anos, eram saudáveis. Presença de diabetes mellitus de tipo 2 na avó materna.

Exame objectivo:

Bom estado geral, idade aparente correspondente à idade real, bom nível intelectual e cognitivo. Pele e mucosas normais. Sem adenopatias palpáveis nas principais cadeias ganglionares periféricas. Tiróide não palpável. Apirética. TA:120-70mmHg, AC: rítmica, sem sopros, AP: normal, sem ruídos adventícios. Abdómen mole e depressível, sem hepatoesplenomegalia ou massas. Pulsos periféricos palpáveis e simétricos. Ausência de edema periférico. Pés sem soluções de continuidade, sinais de hiperqueratose ou deformação neuropática. Fundo ocular com atrofia óptica bilateral, acuidade visual inferior a 1/10 em ambos os olhos; restante exame neurológico sem alterações.

A doente foi internada no serviço de Medicina pelo desequilíbrio metabólico de diabetes mellitus e para esclarecimento das diferentes queixas referidas.

Os exames complementares de diagnóstico revelaram hemograma normal, bioquímica com ionograma, função renal, transaminases, LDH e CK sem alterações. A pesquisa de anticorpos anti-células-β e anti-GAD (relacionados com diabetes mellitus tipo 1A) foi negativa. Verificou-se ausência de lesões de retinopatia diabética e microalbuminúria (24h), apesar do tempo de evolução da diabetes mellitus e



RMN-CE: ausência do normal hipersinal em T1 da neurohipófise.

FIG. 1

de valor bastante elevado de HbA1C:13,17%. O do-seamento de hormonas pituitárias, nomeadamente, FSH, LH, TSH, ACTH, GH e prolactina foi normal; a RMN encefálica (contrastada com gadolínio) revelou ausência de hipersinal em T1 da neuro-hipófise, compatível com diabetes insípida central e excluiu a presença de lesões expansivas ou vasculares malformativas endocranianas ou alterações a nível do quiasma óptico, dimensão dos nervos ópticos, da região hipofisária e hipotalâmica (Fig. 1); o EEG revelou ritmo de base lentificado e actividade paroxística generalizada e nas regiões rolândicas, embora a doente não apresentasse episódios convulsivos; a EMG foi normal. O teste audiométrico evidenciou surdez de tipo neurossensorial para frequências altas (Fig. 2). A ecografia reno-vesical mostrou rins com discreto apagamento da relação cortico-medular, bexiga sem alterações morfológicas, com volumes em repleção e pós-esvaziamento de 217cc e 147cc, o último dos quais, compatível com retenção urinária (Fig. 3). O estudo polissonográfico foi normal.

Discussão

Inicialmente foi colocada a hipótese de a doente apresentar tumor da base do crânio que justificasse a associação de diabetes insípida central, diminuição

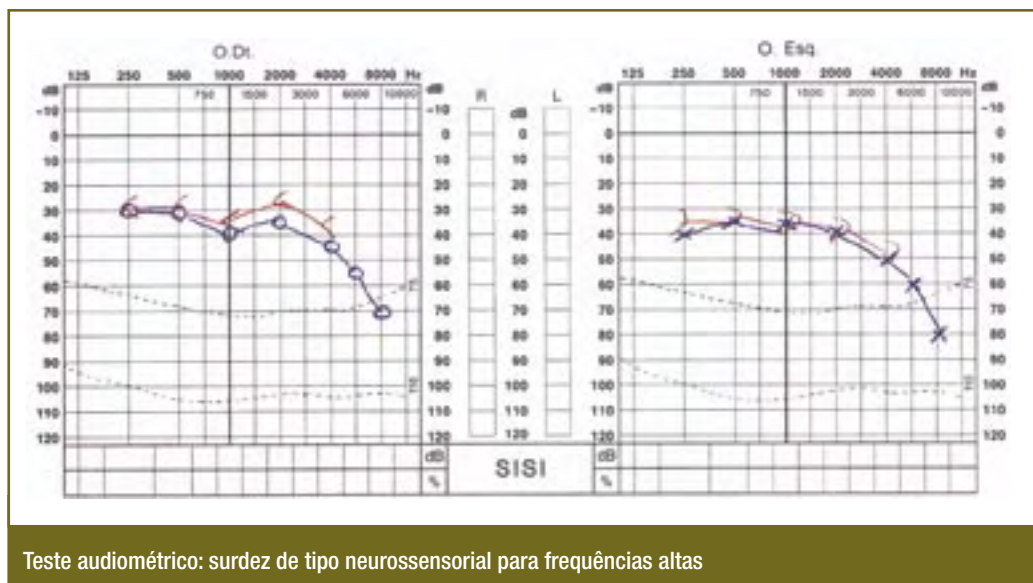


FIG. 2

de acuidade visual, episódios de cefaleias e amenorreia (de acordo com a mãe a doente teria realizado TC-CE apenas aos 7 anos de idade). O resultado da RMN encefálica excluiu esta hipótese e a ausência de hipersinal em T1 da neuro-hipófise, evidenciada neste exame, é compatível com diabetes insípida central.

Foram revistas as síndromas poliglandulares genéticas, entre as quais a auto-imune tipo 1, a síndrome de rubéola congénita, neuropatia óptica hereditária de Leber, anemia com resposta a tiamina e síndrome de Wolfram.

A síndrome poliglandular auto-imune tipo 1 caracteriza-se por aparecimento de candidíase mucocutânea, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal na primeira década de vida. A síndrome de Kearns-Sayre manifesta-se pela associação de diabetes mellitus juvenil, hipogonadismo primário, hipoparatiroidismo e pan-hipopituitarismo. A síndrome de MEN, como o próprio nome indica, está relacionada com o aparecimento de múltiplas neoplasias endócrinas; na de tipo 1 há associação de hiperplasia ou adenoma das paratiróides e hipófise e hiperplasia, adenoma ou carcinoma das células dos ilhéus pancreáticos; na de tipo 2A pode haver presença de feocromocitoma, carcinoma medular da tiróide e hiperplasia ou adenoma das paratiróides; a de tipo 2B também se caracteriza por feocromocitoma e carcinoma medular da tiróide associados a neuromas mucosos gastro-intestinais e características marfanóides. Nenhuma destas doenças reúne as manifestações descritas neste caso clínico.

A síndrome da rubéola congénita foi excluída pela sequência de aparecimento das diferentes manifestações clínicas e pelo estado cognitivo normal da doente.

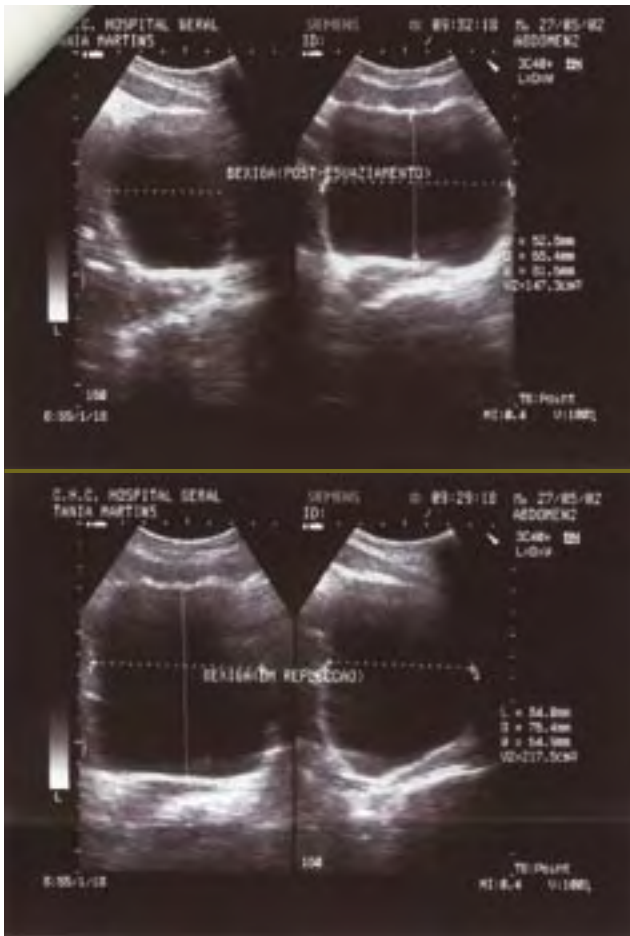
A neuropatia óptica hereditária de Leber é uma doença genética transmitida por DNA mitocondrial, que se caracteriza por perda sub-aguda ou aguda da visão central relacionada com atrofia óptica severa.

Em alguns casos há

associação a doença desmielinizante semelhante à esclerose múltipla. A doente apresentava, além de atrofia óptica, diminuição da acuidade auditiva, distúrbios hormonais e metabólicos e tinha uma EMG normal, que não são compatíveis com esta hipótese.

A síndrome de anemia com resposta à tiamina é uma doença autossômica recessiva causada por mutações do gene SLC19A2 que codifica uma proteína transmembranar transportadora de tiamina. Manifesta-se pela associação de anemia megaloblástica, diabetes mellitus e surdez neurosensorial e ausência de sinais de deficiência sistémica de tiamina como no béri-béri, em que há um déficit de ingestão desta vitamina (cardiomegália, taquicardia, sinais de insuficiência cardíaca, hepatomegália, neuropatia periférica, parestesias, cefaleias, irritabilidade, rouquidão, afonia, entre outros). A doente apresentava, além de diabetes mellitus e surdez neurosensorial, diabetes insípida central, atrofia óptica bilateral e ausência de anemia que não são características da síndrome de anemia com resposta a tiamina.

A síndrome de Wolfram é compatível com o quadro clínico apresentado pela doente, por se manifestar tipicamente pela associação de diabetes mellitus juvenil (100%), atrofia óptica (100%) e diabetes insípida central (70%). Associa-se também de forma frequente a surdez de tipo neurosensorial preferencialmente para frequências altas (66%), anomalias do tracto urinário (66%), distúrbios do sistema nervoso central, como ataxia e convulsões (<60%), anoma-



Reno-Vesical: “Rins de contornos, dimensões e topografia normais, embora com discreto apagamento da relação córtico-medular. A bexiga apresenta-se com contornos regulares, paredes finas e volumes em repleção e pós-esvaziamento respectivamente 217cc e 147cc.”

FIG. 3

lias do desenvolvimento sexual (>50%) e distúrbios psicológicos (<50%).³ É uma doença genética com transmissão autossômica recessiva ou ligada ao DNA mitocondrial, e neste caso clínico há história de consanguinidade entre os pais.

A diabetes mellitus presente nesta síndrome surge durante a infância e decorre habitualmente sem as complicações tardias de retinopatia e nefropatia, que constatamos não estarem presentes nesta doente, apesar dos anos de evolução de diabetes mellitus e do valor elevado de HbA1C. É também comum o aparecimento de hipoglicémias^{2,3} como as descritas neste caso clínico.

Foram realizados alguns exames dirigidos à detecção precoce de manifestações clínicas descritas nesta

doença, como o estudo polissonográfico para avaliar a presença de apneia central do sono, que não se confirmou, e o EEG que mostrou actividade paroxística encefálica sem tradução clínica.

O estudo genético desta doente foi realizado em Birmingham, no Centro “The Children’s Hospital”, com pesquisa de mutação no exon 8 do gene WFS1 localizado no cromossoma 4, que foi negativa; no entanto, de acordo com o Dr. Timothy Barret, responsável pela realização do estudo, em 15% dos doentes com síndrome de Wolfram não são detectadas mutações neste exon e actualmente não se realiza o estudo dos restantes exons do gene, pela baixa frequência de mutações. A doença também pode ser transmitida através de DNA mitocondrial, mas neste caso a presença de 2 irmãos saudáveis não é compatível com esta hipótese.

Tratamento

Infelizmente, no momento presente a medicina apenas pode oferecer tratamento das diversas manifestações desta síndrome, sem travar o seu carácter crónico degenerativo.

No caso clínico descrito foi suspensa a administração de insulina mista pelo maior risco de hipoglicemia inerente a esta síndrome, que parece ser a principal responsável pelas manifestações neurológicas a longo prazo. Introduziu-se insulina de acção intermédia, toma única matinal, com suplementos de insulina rápida de acordo com os valores de glicemia. Verificámos que o aparecimento de hipoglicemia matinal estava relacionado com o tempo de duração de jejum nocturno, e era independente do valor de glicemia antes de dormir. Desta forma, a doente cumpre não só as 6 refeições diárias, entre as quais a ceia, mas também refeição ligeira no meio do período nocturno.

Foi introduzida antibioterapia profilática de infecções urinárias, tamsulosin 0,4mg 2id, para diminuição de retenção urinária, tiamina e manutenção de terapêutica já efectuada com desmopressina 10µg 3id.

Actualmente a doente usa prótese auditiva e iniciou aprendizagem de Braille, após ter frequentado vários anos o ensino público com apoio de telulapa.

Revisão bibliográfica

A Síndrome de Wolfram é classificada como uma doença neurodegenerativa progressiva. Trata-se de um distúrbio genético com duas possibilidades de herança: autossômica recessiva com mutações nos loci

4p16.1 ou 4q22-24⁵ ou herança não mendeliana por DNA mitocondrial.^{6,7} A mutação no locus 4p16.1,^{8,9,10} posição de um gene denominado WFS1, parece ser a mais frequente e codifica uma proteína chamada wolframina. Segundo estudos laboratoriais com ratos, a wolframina será uma proteína transmembranar, mais propriamente uma endoglicosidase,¹¹ com importância determinante na integridade das membranas celulares, particularmente do sistema nervoso central e ilhéus pancreáticos.

Os portadores de um gene alterado^{2,3} num dos cromossomas 4, apresentam risco relativo aumentado de distúrbios psiquiátricos em relação à população geral e parecem apresentarem susceptibilidade aumentada para diabetes mellitus tipo 2. Estima-se que 1 em cada 354 pessoas é portador de genes para a SW no Reino Unido.⁴

Existem dois grandes grupos de estudo desta síndrome: um do Dr. Timothy Barrett (The Children's Hospital, Birmingham, UK) e o outro do Dr. Brendan T. Kinsley (Joslin Diabetes Center, Harvard, Boston).³ A eles se deve a descrição da história natural da doença. Pelas suas casuísticas concluíram que a maioria dos doentes desenvolve diabetes mellitus tipo 1 e atrofia óptica bilateral na primeira década de vida. Pela progressão da doença surgirão, em muitos casos, diabetes insípida central e surdez neurossensorial, eventualmente com outras complicações. Por esta razão, a SW é também conhecida por DIDMOAD (*diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness*).

Com pequenas variações, ambos os grupos de estudo concluem que a maioria dos doentes morre antes dos 35 anos, sendo 14 e 49 anos as idades mais precoce e tardia de morte por SW registadas. As causas principais de morte nesta doença^{2,3} são a insuficiência respiratória e apneia central relacionadas com atrofia cerebral. As outras causas de falecimento são: pielo-nefrite complicada com sépsis e insuficiência renal, hipoglicémia, epilepsia, asfixia ou pneumonia de aspiração relacionada com disfunção bulbar e epilepsia, e em alguns casos, suicídio na sequência de síndrome depressiva grave.

As manifestações clínicas seguem uma ordem cronológica comum de apresentação (*Quadro I*).

Diabetes mellitus (DM)

Surge, em média, aos 6 anos de idade e é a forma mais comum de apresentação da SW. Em cerca de 85%

QUADRO I

Manifestações clínicas por ordem cronológica³

Idade 0-9 anos

Diabetes Mellitus 100%

Atrofia Óptica 100%

Idade 10-19 anos

Diabetes Insípida (70%)

Anomalias do Tracto Urinário (66%)

Anomalias do Desenvolvimento Sexual (>50%)

Surdez (66%)

Idade > 20 anos

Sintomas do SNC (<60%)

Todas as idades

Alterações Psiquiátricas (>50%)

Alterações do Ritmo Cardíaco (<10%)

Sintomas Digestivos (25%)

dos doentes com SW, a diabetes mellitus é o seu primeiro sintoma e apresenta características peculiares. As complicações tardias de retinopatia e nefropatia são extremamente raras, mesmo na presença de um intervalo de tempo considerado suficiente para que estas surjam. A DM não tem carácter auto-imune (os anticorpos anti-GAD e anti-células- β são negativos), no entanto, há destruição e desaparecimento das células β . Verifica-se uma certa tendência para hipoglicemias frequentes.^{2,3}

Atrofia óptica (AO)

Surge na primeira década ou pelos 12 anos de idade segundo a série de Kinsley et al. Os primeiros sintomas são diminuição rápida da acuidade visual e da percepção das cores. A maioria dos doentes manterá acuidade visual residual em pelo menos um dos olhos.^{2,3}

Diabetes insípida (DI)

Cerca de 70% desenvolve também este tipo de diabetes, incluindo-se a nossa doente neste grupo. A DI aparece em média aos 14,8 anos e é de causa central.^{2,3}

Anomalias do tracto urinário

Estas alterações surgem, em média, aos 15 anos (Kinsley et al.). No caso clínico descrito, foi detectada a presença de retenção urinária aos 15 anos de idade.

As anomalias do tracto urinário incluem: polaquiúria, incontinência, cistites de repetição e pielonefrites frequentes por atonia vesical e disautonomia do restante aparelho urinário. As pielonefrites complicadas de sépsis constituem a segunda causa de morte nesta síndrome.^{2,3}

Surdez

Cerca de dois terços dos doentes desenvolvem, pelos 15 anos de idade, perda de acuidade auditiva neurossensorial, tipicamente para altas frequências, embora estejam descritos casos de surdez para baixas frequências. O problema parece residir na falta de percepção do som e não no sistema de condução. Trata-se, frequentemente, de um achado após estudo audiométrico. Em 25% dos casos é necessária uma prótese auditiva^{2,3} (actualmente a doente usa prótese auditiva).

Atraso ou alterações da maturação sexual

Não estão presentes em todos os indivíduos. Provavelmente, relacionam-se com disfunção hipotalâmica. Nos indivíduos afectados, há maturação sexual tardia ou incompleta.^{2,3}

Sintomas neurológicos centrais

Constituem as mais graves manifestações da doença, sendo possível o desenvolvimento de: nistagmus, ataxia da marcha agravada por hipoglicemias frequentes, anosmia e perda do paladar, mioclonias de susto, epilepsia, disfunção bulbar e atingimento pântico. A afecção bulbar resulta em aspirações frequentes por distúrbio funcional da deglutição. A degeneração do tronco cerebral conduz a apneia central, a principal causa de morte na SW.^{2,3}

Alterações psiquiátricas^{3,12,13,14}

Os doentes com síndrome de Wolfram podem apresentar depressões graves com tentativas de suicídio, psicoses, síndrome cerebral orgânica e comportamentos compulsivos com tendência para agressão física e verbal; 25% destes doentes exigem internamento psiquiátrico. Nos E.U.A. verificou-se que os portadores de um gene alterado também apresentam maior propensão para patologia psiquiátrica e internamentos psiquiátricos (oito vezes mais frequentes comparativamente à população geral).

Existem outras manifestações mais raras, como disritmias e alterações dos hábitos intestinais com

QUADRO II

Recomendações de *follow up* na Síndrome de Wolfram

<i>Follow up</i>
Controlo anual da diabetes insípida com medição da osmolaridade sérica e urinária
Exames anuais da acuidade visual e auditiva
RMN encefálica inicial
Vigilância de disfunções do tracto urinário
Vigilância de apneias de sono
Acompanhamento psiquiátrico
Educação do doente adolescente sobre eventual atraso da maturação sexual

diarreia ou obstipação,² alterações hematológicas como anemia, leucopenia, trombocitopenia ou alterações bioquímicas, como a redução da actividade da tiamina pirofosfatase eritrocitária, bem como da tiamina pirofosfoquinase.

A SW, assim como a maioria das doenças neurodegenerativas progressivas, não tem cura. Actualmente apenas é possível tratar cada manifestação clínica separadamente e prevenir as complicações secundárias sempre que possível. No tratamento da diabetes mellitus devemos ter particular cuidado em prevenir as hipoglicemias, não prescrevendo esquemas de insulina muito rígidos. A atrofia óptica não tem terapêutica actualmente. As alterações do tracto urinário são de difícil controlo e podem exigir antibioterapia profilática e, nas intercorrências infecciosas, algaliação permanente entre outros. A surdez pode ser detectada em fase subclínica, com recurso a prótese auditiva nos casos de maior gravidade; quando é completa não é possível a sua correcção. A depressão deve ser cuidadosamente pesquisada e prevenida, não desprezando a sua prevalência e a possibilidade de vir a causar a morte por suicídio.

O suporte psico-social é uma necessidade para o doente, para os pais e educadores. As crianças com SW têm, normalmente, bom aproveitamento escolar quando ajudadas nas suas limitações sensoriais. Toda uma complexa rede de apoio social deveria ser montada em torno da criança e dos pais, incluindo a consciencialização dos próprios educadores para as dificuldades presentes e futuras que aquela criança irá enfrentar.

Follow up

O esquema sugerido por Barrett et al. recomenda (Quadro II).

Conclusão

A Síndrome de Wolfram é uma entidade rara que deverá ser suspeitada sempre que nos depararmos com uma criança com diabetes mellitus juvenil e atrofia óptica bilateral. Actualmente, a medicina apenas pode oferecer tratamento das diversas manifestações clínicas desta síndrome. No futuro, a terapêutica genética poderá possibilitar a cura destes doentes.

Agradecimentos

Os autores agradecem especialmente a colaboração do Dr. Timothy Barret que se prestou a realizar o estudo genético da nossa doente no laboratório do seu Departamento e que se mostrou sempre disponível a esclarecer eventuais dúvidas na nossa investigação.

Bibliografia

1. Wolfram DJ, Wagoner HP. "Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases." *Mayo Clin Proc* 1938;13:715-718.
2. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. "Neurodegeneration and Diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome". *The Lancet* 1995;346: 1458-1462.
3. Koenig J, M.D. - Wolfram Syndrome. Self – published, July 1998.
4. Barret TG, Bunday SE: "Wolfram (DIDMOAD) Syndrome" *J Med Genet* 1997; 34: 838-841.
5. El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlauni K. "Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q." *Am J Hum Genet* 2000; 66:1229-1236.
6. Rotig A, Cormier V, Chatelain P, Francois R, Saudubray J-M, Rustin P, Munnich A. "Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes, optic atrophy and deafness (DIDMOAD, Wolfram Syndrome)." *J Inher Metab Dis* 1993; 16:527-530.
7. Hofmann S, Bezold R, Jaksch M, Obermaier-Kusser B, Mertens S, Kaufhold P, Rabl W, Hecker W, Gerbitz K-D. "Wolfram (DIDMOAD) Syndrome and Leber hereditary optic neuropathy (LHON) are associated with distinct mitochondrial DNA haplotypes." *Genomics* 1997;39:8-18.
8. Strom TM, Haertnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharf 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 a predicted transmembrane protein"; *Hum Molec Genet* 1998; 7:2021-2028.
9. Inoue H, Tanizawa Y, Wassan J, Behn P, Kalidas K, Bernal Mizrahi, Mueckler M, Marshall H, Denis-Keller H, Crock P, Rogers D, Mikuni M, Kumashiro H, Higashi K, Sobue G, Oka Y, Permutt MA. "A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram Syndrome)." *Nat Genet* 1998; 20:143-148.
10. Khanim F, Kirk J, Latif F, Barret TG. "WSF1 / Wolframin mutations, Wolfram Syndrome, and associated diseases." *Hum Mutat* 2001; 17:357-367.
11. Takeda K, Inom K, Tanizawa Y, Matsuzaki Y, Oba J, Watanobe Y, Shinoda K, Oka Y. "WSF1 (Wolfram Syndrome 1) gene product: predominant sub-cellular localization to endoplasmic reticulum in cultured cells and neuronal expression in rat brain." *Hum Molec Genet* 2001; 10:477-487.
12. RG Swift, DO Perkins, CL Chase, DB Sadler, and M. Swift. "Psychiatric disorders in 36 families with Wolfram Syndrome." *The American Journal of Psychiatry* 148: 775-779.

13. M Kellner, F Strian, K Fassbender, I Kennerknecht, and R. Klein. "DIDMO-AD Wolfram Syndrome." *The British Journal of Psychiatry* 164: 132a

14. S Nanko, H Yokoyama, Y Hoshino, H Kumashiro, and M. Mikuni. "Organic mood syndrome in two siblings with Wolfram Syndrome." *The British Journal of Psychiatry* 161:282.