گزارش مورد

یک مورد سندرم ولفرام: گزارش مورد

سمانه نوروزی اصل[1]، سید علیرضا جوادی‌نیا[2]

چکیده

سندرم ولفرام، یک اختلال نادر نورودژنراتیو با توارث اتوزومال مغلوب است. در صورت بروز دیابت غیر اتوایمیون وابسته به انسولین در سن زیر شانزده سال همراه با آتروفی عصب بینایی دوطرفه، این بیماری باید مدّنظر باشد. سایر اختلالاتی که در این سندرم دیده می‌شوند شامل: دیابت بی‌مزه، کاهش شنوایی حسی- عصبی، مشکلات سیستم ادراری و عصبی است.

گزارش حاضر مربوط به دختری 13 ساله است که از سن 4 سالگی، دچار دیابت تیپ یک شده و سابقه عفونت‌های مکرّر، بی‌اختیاری ادراری و نارسایی پیشرونده کلیوی داشته است. در افتالموسکوپی، آتروفی دوطرفه عصب اپتیک مشهود بوده است؛ همچنین بیمار، کاهش شنوایی حسی- عصبی دوطرفه، دیابت بی‌مزه، مثانه نوروژنیک، کوتاه قدی و تأخیر بروز صفات ثانوی جنسی داشته است.

واژه‌های کلیدی: سندرم ولفرام، دیابت وابسته به انسولین، آتروفی اپتیک، کاهش شنوایی حسی- عصبی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1392؛ 20 (1): 102-107.

دریافت: 1391/10/15 پذیرش: 1392/02/04

[1] استادیار، بخش اطفال، بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

[2] نویسنده مسؤول، دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

آدرس: بیرجند- خیابان غفاری- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- کمیته تحقیقات دانشجویی

تلفن: 09155728157 نمابر: 4433002 0561 پست الکترونیکی: sar.javadinia@bums.ac.ir

مقدمه

این بیماری، اولین‌بار در سال 1938 توسط ولفرام در چهار خواهر و برادر مبتلا توصیف شد (1). سندرم ولفرام، یک اختلال نادر نورودژنراتیو پیشرونده است. در این بیماری، دیابت غیراتوایمیون وابسته به انسولین و غیر مرتبط با HLA، همراه با آتروفی عصب اپتیک، در دهه اول زندگی بروز می‌کند. دیابت بی‌مزه و کاهش شنوایی حسّی- عصبی در دهه دوم زندگی، اختلالات سیستم ادراری در دهه سوم و اختلالات عصبی مانند: اتاکسی و میوکلونوس و مشکلات روان مانند: افسردگی و سایکوزیس، در دهه چهارم زندگی ظاهر می‌شوند؛ به همین علت گاهاً به جای ولفرام، از DIDMOAD[1] استفاده می‌شود. سایر اختلالات مانند: محدودیت حرکات مفاصل، نوروپاتی سیستم گوارشی و قلبی- عروقی و به‌ندرت اختلالات اندوکرین هم در این سندرم دیده می‌شود. مواردی از خونریزی، اولسر پپتیک، آنومالی‌های مادرزادی قلبی- عروقی و کمبود هورمون رشد هم در این سندرم گزارش شده است. شیوع سندرم ولفرام 1/100000 تا 1/770000 می‌باشد و در جوامعی که ازدواج فامیلی بیشتر است، این سندرم هم شیوع بیشتری دارد و تخمین زده می‌شود، 1/350 افراد، ناقل ژن سندرم ولفرام باشند (2).

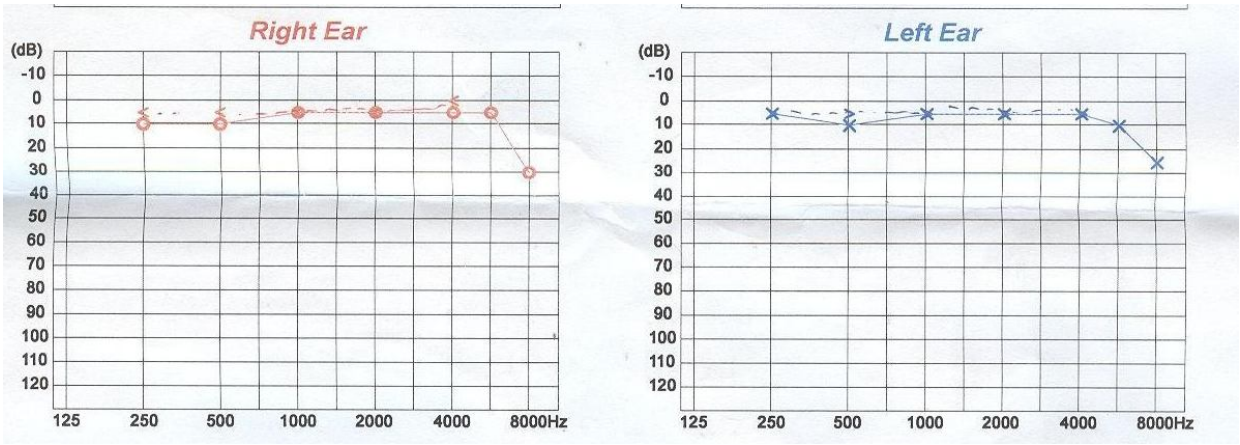
دو راه توارت ژنتیکی اتوزومال مغلوب و میتوکندریال برای این سندرم مطرح شده است. مهمترین ژن مسؤول سندرم ولفرام، WSF1 بر روی بازوی کوتاه کروموزوم 4 (4P 1/16) می‌باشد و بیشتر از 100 نوع موتاسیون در این ژن که با سندرم ولفرام مرتبط است، گزارش شده است (3). توارث اتوزومال مغلوب موتاسیون‌های ژن WSF1 (به‌ندرت WSF2)، منجر به تولد فرزند مبتلا از والدین بدون علامت خواهد شد. البته ریسک اختلالات روانی و بروز دیابت در والدین بیشتر است (4). در فرم میتوکندریال سندرم ولفرام، ژن‌های میتوکندریال دخیل هستند و توارث آن صرفاً از طریق مادر مبتلا به فرزند است. در این نوع توارث، تظاهرات کامل سندرم، به صورت تأخیری ظاهر خواهد شد (5).

شرح مورد

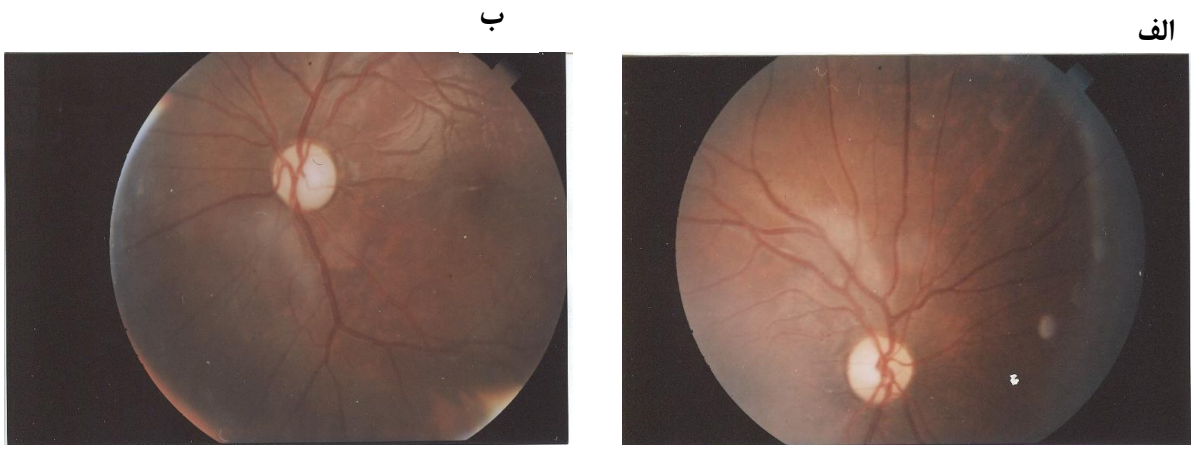
بیمار، دختر 13 ساله، فرزند دوم خانواده و حاصل یک ازدواج فامیلی (دختر عمو و پسر عمو) است. از سن 4 سالگی دچار دیابت تیپ یک شده و تحت درمان با انسولین قرار گرفته است ولی کنترل دیابت مطلوب نبوده است. از سن 10 سالگی دچار بی‌اختیاری و احتباس ادراری و عفونت‌های مکرر سیستم کلیوی شده که با تشخیص مثانه نوروژنیک، تحت CIC (کاتتریزاسیون متناوب) قرار گرفته است و از حدود 12 سالگی، دچار نارسایی پیشرونده کلیه و افت بینایی شده است و به واسطه وجود این مشکلات، از دوران دبستان تحصیل را رها کرده است. قد وی 128 سانتی‌متر، وزن وی 19 کیلوگرم و در مرحله I تانر بلوغ قرار داشته است؛ همچنین در معاینه انجام‌شده، گواتر گرید IB داشته است. در ادیومتری انجام‌شده، کاهش شنوایی حسی- عصبی دوطرفه در فرکانس‌های بیش از 4000 هرتز گزارش شد (شکل 1). در افتالموسکوپی غیر مستقیم، شواهد آتروفی عصب اپتیک دوطرفه به صورت رنگ‌پریدگی دیسک مشاهده گردید (شکل 2).

در سونوگرافی، اتساع شدید سیستم کلیوی، مگایورتر، نازکی دیواره مثانه و وجود رزیدوی ادراری گزارش شد. حجم ادرار 24 ساعته 1800 سی‌سی (بیش از 2 Lit/m^2) بود و در تست محرومیت که به مدت 6 ساعت و در شرایط کنترل‌شده انجام گردید، افزایش وزن مخصوص ادرار نداشت. یافته‌های آزمایشگاهی شامل: اسیدوز متابولیک، آنمی هیپوکروم میکروسیتر، هایپرکالمی، هیپوکلسمی، هایپرفسفاتمی و افزایش اوره کراتینین بود. سطح C-peptide کاهش یافته و اتوآنتی‌بادی GAD منفی و HbA1C 8/8 بود. در بررسی اندوکرین، هایپوتیروئیدی اولیه وجود داشت که تحت درمان با لووتیروکسین قرار گرفت. در معاینه روان‌پزشکی، افسردگی و اضطراب داشت.

[1] *Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness*



شکل 1- ادیوگرام گوش: در ثبت انجام‌شده از گوش راست و چپ، شنوایی حسی- عصبی دوطرفه در فرکانس‌های بیشتر از 4000 هرتز مشاهده می‌شود.



شکل 2- افتالموسکوپی غیر مستقیم چشم چپ (الف) و راست (ب) نشان دهنده شواهد آتروفی عصب اپتیک دوطرفه به صورت رنگ‌پریدگی دیسک

بحث

بیمار معرفی‌شده، در سن 13 سالگی تمام اشکال اساسی سندرم ولفرام را دارا بود. از سن 4 سالگی و قبل از بروز سایر علایم، دچار دیابت ملیتوس شده و تحت درمان با انسولین قرار گرفته بود. سطح پایین C-peptide و منفی‌بودن Anti GAD، مؤیّد ماهیت غیر اتوایمیون دیابت در این بیمار بود. متوسط سن بروز دیابت در این سندرم، 6 سالگی گزارش شده است (2). آتروفی عصب اپتیک، علامت مشخص سندرم ولفرام می‌باشد و معمولاً از سن 10 سالگی شروع می‌گردد (2، 6، 7). مورد معرفی‌شده نیز از همین محدوده سنی، دچار افت بینایی شده بود و در فوندوسکوپی وی، آتروفی عصب اپتیک به صورت دیسک رنگ‌پریده و شارپ بدون شواهد رتینوپاتی دیابتی گزارش شد. علت اختلال بینایی، دمیلینیزاسیون عصب و کیاسمای اپتیک بود. نابینایی کامل در سندرم ولفرام، نادر است و حدوداً 7 سال برای تخریب شدید بینایی که قانوناً نابینا تلقی شود، زمان لازم است.

بی‌اختیاری ادرار همراه با ادرار بسیار رقیق، شفاف و بی‌رنگ، همراه با شواهد بیوشیمیایی افزایش اسمولاریته سرم و کاهش اسمولاریته ادرار، وجود دیابت بی‌مزه را تأیید می‌کند. دیابت بی‌مزه معمولاً در 73% بیماران به طور متوسط

در سن 14 سالگی (دهه دوم زندگی) بروز می‌کند(2). دیابت بی‌مزه در سندرم ولفرام، ناشی از دژنراسیون و آتروفی هیپوتالاموس همراه با از دست‌دادن نورون‌های مترشحه وازوپرسین در هیپوتالاموس است که منجر به فقدان وازوپرسین خواهد شد (2، 8)؛ همچنین شواهدی وجود دارد که علاوه بر کمبود وازوپرسین، نقص تبدیل پیش‌ساز وازوپرسین به وازوپرسین هم دخیل می‌باشد. به واسطه عدم وجود وازوپرسین، بیماردچار علایم دیابت بی‌مزه شده و حجم زیادی، ادرار رقیق، شفاف و بی‌رنگ دفع خواهد کرد ولی علایم دیابت بی‌مزه ممکن است در بیماران خیلی برجسته نباشد؛ بنابراین توصیه می‌شود هر 2 ماه، سدیم سرم بررسی شود و در صورت افزایش سدیم و یا بروز علایم بالینی دیابت بی‌مزه، اسپری دسموپرسن تجویز گردد.

کاهش شنوایی حسی- عصبی دوطرفه، ابتدا در فرکانس‌های بالا ایجاد می‌شود و سپس فرکانس‌های پایین‌تر و محاوره‌ای را نیز درگیر می‌نماید. در این بیمار، کاهش شنوایی حسی- عصبی دوطرفه در فرکانس بالای 4000 هرتز بدون افت شنوایی در فرکانس‌های محاوره‌ای، تأیید شد. کاهش شنوایی حسی- عصبی، در 28/62% بیماران در دهه دوم زندگی و به طور متوسط در سنین 10 -16 سالگی، به‌واسطه آتروفی دژنراتیو عصب شنوایی و هسته‌های وستیبولوکوکلئر ایجاد می‌گردد (2، 6، 9).

اتساع سیستم ادراری تقریباً در 64% بیماران در دهه سوم زندگی ایجاد می‌گردد. مورد معرفی‌شده نیز به‌واسطه وجود علایم بی‌اختیاری ادرار، احتباس ادرار، عفونت‌های مکرر سیستم ادراری، اتساع شدید سیستم کلیوی و تأیید وجود مثانه نوروژنیک در سونوگرافی و اوروگرافی رتروگرید، تحت کاتتریزاسیون متناوب مثانه قرار گرفته بود و علایم نارسایی پیشرونده کلیه به صورت افزایش اوره و کراتینین در وی، وجود داشت. علت ایجاد مثانه نوروژنیک، از دست‌دادن بافت عصبی مثانه و حالب‌ها می‌باشد (10).

در سندرم ولفرام، به ندرت اختلالات اندوکرین دیده می‌شود ولی در بیمار معرفی‌شده، کاهش تیروکسین و افزایش TSH همراه با گواتر گرید IB وجود داشت که مؤیّد وجود هایپوتیروئیدی اولیه است. پیبمار در سن 13 سالگی، علایمی از بلوغ را نداشت (تانر I) که می‌تواند به علت آتروفی گناد یا هایپوتیروئیدی اولیه و یا نارسایی کلیه باشد. هایپوگنادیسم هایپرگنادوتروپیک (نارسایی اولیه گناد) به خصوص در مردان مبتلا به سندرم ولفرام، به طور شایعی (70%) دیده می‌شود (2).

در سندرم ولفرام، علایم نوروژنیک مانند: اتاکسی مخچه‌ای، میوکلونوس، ترمور، تشنج، اختلال تکلّم و اپیزودهای شبیه سکته، در 28/62% افراد و معمولاً در دهه چهارم زندگی بروز می‌کند. حتی در مطالعات اخیر، بروز علایم نورولوژیک در سن 15 سالگی و خیلی زودتر از آنچه در مطالعات قبلی بیان شده است، گزارش گردیده است (2، 11). بیمار معرفی‌شده، در زمان بستری دچار یک نوبت تشنج تونیک‌کلونیک ژنرالیزه شد که تحت درمان با داروی آنتی اپی‌لپتیک قرار گرفت ولی معاینات نورولوژیک نرمال بود؛ با این وجود، از آنجایی‌که عوارض عصبی، با گذشت زمان با احتمال بیشتری ظاهر خواهند شد، این بیماران نیاز به غربالگری و معاینه عصبی مکرّر دارند. اختلالات روانی در بیماران سندرم ولفرام و ناقلین هتروزیگوت آنها، با شیوع بیشتری دیده می‌شود و نیاز به ارزیابی و غربالگری ویژه دارد (12).

هیچ درمانی برای اصلاح علت زمینه‌ای نورودژنراسیون در بیماران سندرم ولفرام وجود ندارد و تقریباً تمام بیماران، در نهایت به سمت عوارض تهدیدکننده حیات و مرگ زودرس پیشرفت خواهند کرد. متوسط سن مرگ در این بیماران، 30 سال است (2). مرگ معمولاً به علت نارسایی مرکز تنفس، ناشی از آتروفی ساقه مغز یا عوارض مربوط به آتونی سیستم ادراری یا آسپیراسیون و نیز در موارد نادری به علت خودکشی ناشی از افسردگی شدید است (11، 12).

نتیجه‌گیری

سندرم ولفرام باید در هر فرد جوان (زیر 16 سال) با دیابت غیر اتوایمیون وابسته به انسولین همراه با آتروفی عصب اپتیک، مدّ نظر قرار گیرد؛ همچنین در مواردی که سابقه خانوادگی دیابت وجود دارد یا دیابت همراه با علایم خارج از پانکراس مانند: ناشنوایی و مشکلات ذهنی است و یا اگر اتوآنتی‌بادی‌های دیابت منفی باشد، باید به فکر اشکال خاص و منوژنیک دیابت بود؛ همچنین در ایران به دلیل فراوانی ازدواج فامیلی، به نظر می‌رسد شیوع این بیماری در جامعه، بیش از این باشد. این بیماران، نیاز به ارزیابی همه‌جانبه برای کنترل و تشخیص عوارض این سندرم دارند. درمان کافی و زودرس، می‌تواند از عوارض جدی مانند: هایپرگلیسمی و کمای هایپراسمولار هایپرناترمیک جلوگیری کند و کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشد. این بیماران نیازهای ویژه اجتماعی و عاطفی دارند و معرفی آنها به گروه‌های حمایتی ویژه سندرم ولفرام، می‌تواند تا حدّی در برآوردن نیازها و خواست‌های ویژه آنها کمک‌کننده باشد. گاهی استفاده از وسایلی مانند کامپیوتر مخصوص افراد نابینا و استفاده از وسایل کمک‌شنوایی، منجر به بهبود وضعیت تحصیلی در مدرسه و افزایش خودباوری و اعتماد به نفس بیماران خواهد شد.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه برای تأمین مالی بودجه این طرح و نیز از همکاری مسئولین بیمارستان ولیعصر و همچنین همکاری مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان ولیعصر بیرجند، تشکر می‌نماییم.

منابع:

1- Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. Mayo Clinic Proc. 1938; 13: 715-18.

2- Barrett TG, Bundey SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. Lancet. 1995; 346 (8988): 1458-63.

3- Polymeropoulos MH, Swift RG, Swift M. Linkage of the gene for Wolfram syndrome to markers on the short arm of chromosome 4. Nat Genet. 1994; 8 (1): 95-7.

4- Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). Nat Genet. 1998; 20 (2): 143-8.

5- Munnich A, R?tig A, Chretien D, Cormier V, Bourgeron T, Bonnefont T, et al. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. J Inherit Metab Dis. 1996; 19 (4): 521-7.

6- Rabbani A, Kajbafzadeh A, Shabanian R, Setoodeh A, Mostafavi F, Rezvani M. Wolfram Syndrome: Endocrinological Features in a Case Series Study and Review of the Literature. Iran J Ped. 2007; 17 (2): 140-6.

7- d'Annunzio G, Minuto N, D'Amato E, de Toni T, Lombardo F, Pasquali L, et al. Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness) clinical and genetic study. Diabetes Care. 2008; 31 (9): 1743-5.

8- Strom TM, H?rtnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharfe C, Rabl W, et al. Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness (DIDMOAD) Caused by Mutations in a Novel Gene (Wolframin) Coding for a Predicted Transmembrane Protein. Hum Mol Genet. 1998; 7 (13): 2021-8.

9- Simsek E, Simsek T, Tekgül S, Hosal S, Seyrantepe V, Aktan G. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature. Acta P? diatr. 2003; 92 (1): 55-61.

10- Tekgül S, Oge O, Simşek E, Yordam N, Kendi S. Urological manifestations of the Wolfram syndrome: observations in 14 patients. J Urol. 1999; 161 (2): 616-7.

11- Barrett TG, Bundey SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. J Med Genet. 1997; 34 (10): 838-41.

12- Swift RG, Sadler DB, Swif M. Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. Lancet. 1990; 336 (8716): 667-9.

Abstract *Case report*

A Case report of Wolfram Syndrome

Samaneh Norooziasl[1], Seyyed Alireza Javadinia[2]

Wolfram syndrome is a neurodegenerative autosomal recessive disorder. The occurrence of the disease should be suspected if non-autoimmuneinsulin-dependent diabetes occurs in an under-sixteen year old person having bilateral optic nerve atrophy. Diabetes insipidus (DI), neurosensory deafness, urinary track disorders, and nervous system complications are also seen in this disorder. The current report presents a 13-year-old female patient with diabetes mellitus type I (since age 4) along with recurrent urinary infection and enuresis and progressive renal failure (since age 10). Bilateral optic atrophy was evident on fondues examination. The patient also had diabetes insipidus, neurosensory deafness, neurogenic bladder, short stature, combined with delayed sexual maturity.

Key Words: Wolfram Syndrome, Diabetes mellitus, Neurosensory deafness,

Optic nerve atrophy

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2013; 20 (1): 102-107.

Received: January 4, 2013 Accepted: April 24, 2013

[1] *Assistant professor, department of pediatrics, Hospital Vali-e-Asr, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.*

[2] *Corresponding Author, Medical Student, Member of Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran sar.javadinia@bums.ac.ir*