

Wolfram (DIDMOAD) Sendromu: Olgu Sunumu

Wolfram (DIDMOAD) Syndrome: Case Report

Eda ALTUN¹, Saime PAYDAŞ¹, Bülent KAYA¹, İbrahim KARAYAYLALI¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Wolfram sendromu, diyabetes mellitus, optik atrofi, diyabetes insipidus, işitme kaybı ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir hastalıktır. Hastalarda nörolojik rahatsızlıklar, üriner sistem hastalıkları ve psikolojik rahatsızlıklarda izlenir. Vakaların büyük kısmında Wolframin proteinini kodlayan Wolfram sendrom gen-1 deki mutasyonlar sorumludur. Şüpheli vakalarda genetik tanı ile erken tanı konularak, gerekli hormonal tedavinin başlanması ve yaşam kalitesinin artması mümkündür. Bu yazıda, tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile takip edilirken bilateral hidronefroz ve poliüri nedeni ile tetkik edilen ve Wolfram sendromu tanısı alan 28 yaşında kadın vakayı sunduk.

Anahtar kelimeler: Diabetes insipidus, Üriner sistem anomalileri, Wolfram sendromu

Abstract

Wolfram syndrome is autosomal recessive dysmorphogenetical disease and it is characterized with the association of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness. Patients demonstrate neurological abnormalities, psychological disorders and urinary tract abnormalities. The mutations of the Wolfram syndrome 1 gene, which encodes Wolframin are responsible for the majority of cases of Wolfram syndrome. With genetic analysis of patient with suspected features, the early diagnosis becomes an achievable reality. Early diagnosis and adequate hormonal supplementation can improve their quality of life. We report here, a 28-year-old woman with a medical history of tip 1 diabetes mellitus and bilateral hydronephrosis and poliuria and diagnosed Wolfram syndrome.

Keywords: Diabetes insipidus, Urinary tract abnormalities, Wolfram syndrome

Yazışma Adresi: Eda ALTUN, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Telefon: +905324904194

Email: dredaaltun@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-5565-356X, 0000-0001-6651-8265, 0000-0003-4697-4815, 0000-0002-5826-9497

Geliş tarihi: 11.02.2021

Kabul tarihi: 14.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.878579

GİRİŞ

İlk olarak 1938 yılında Wolfram, tarafından diabetes mellitus ve optik atrofi birlikteliği olan dört kardeşte tarif edilen Wolfram sendromu (WS), diabetes insipidus (Dİ), diabetes mellitus (DM), optik atrofi ve sağırliğin (DIDMOAD) birlikte görüldüğü klinik bir durum olarak tanımlanmıştır (1,2).

Başlangıç dönemlerinde tip 1 DM tanısı alan hastalarda ilk on yıl içinde optik atrofi ortaya çıkar. Ardından ikinci on yılda tabloya Dİ ve sensorinöral sağırlik eklenir. Daha sonra sırasıyla üçüncü on yılda üriner sistem anomalileri ve dördüncü on yılda multipl nörolojik anomaliler görülür. Ölüm ise genellikle beyin sapı atrofisine bağlı olarak gelişen solunum yetmezliği sonucu gerçekleşir.

Burada Tip 1 DM tanısı ile izlenirken hidronefroz ve poliüri nedeni ile tetkik edilen ve genetik testle IV-S4+1G (homozigot) pozitifliği ile doğrulanan Wolfram sendromlu bir olguyu sunduk.

OLGU SUNUMU

28 yaşında, tip 1 DM tanılı kadın hasta hidronefroz nedeni ile servise yatırıldı. 24 yıldır Tip 1 DM tanısı ile insülin tedavisi aldığı, kan şekerinin kontrol altında olduğu, çocukluk çağından itibaren işitme azlığının olduğu, son 6 yıldır işitme cihazı kullandığı öğrenildi. Fizik muayenede işitme kaybı ve göz dibinde makülopati saptandı. Diyabetik retinopati bulgusu yoktu. Laboratuvar bulgularında açlık kan şekeri: 98 mg/dl, HbA1c: %6.3, kan üre azotu (BUN): 7 mg/dl, serum kreatinin (Cr): 0.6 mg/dl, serum sodyum: 144 mEq/L, idrar dansitesi:1006, idrar pH:7.5, idrarda glukoz (++) , idrarda keton (-), idrarda protein (-) bulundu. Hemoglobin, lökosit, trombosit, AST, ALT, total protein, albumin, potasyum, Ca, P, ürik asit, Mg, tiroid hormonları normal sınırlarda idi. Odyometrik incelemede bilateral sensörinöral işitme kaybı, orbita MR görüntülemesinde ise bilateral optik atrofi saptandı. Yirmi dört saatlik idrar miktarı 6500 ml idi. Su kısıtlaması ile idrar ozmolaritesi ve dansitesinde artış olmadı (**Tablo1**). Sentetik desmopressin (DDAVP) ile idrarın yoğunlaşması nedeni ile diabetes insipidus tanısı konuldu ve 20 mikrogram/gün dozunda desmopressin başlandı. Hastanın kan şekeri insülin tedavisi ile regüle idi. Üriner sistem ultrasonografisinde, her iki böbrekte 2. derece hidronefroz tespit edilen hastanın işeme sonrası kalan idrar miktarı 65 ml olarak saptandı. Ürodinamik değerlendirme olarak basınç-akım çalışması yapıldı. Düşük kapasiteli, boşaltma sorunu olan

ve düşük komplianslı mesane izlendi. Optik atrofi, DI, DM, sensörinöral işitme kaybı saptanan hastada Wolfram sendromu düşünülerek gen analizi çalışıldı ve IV-S4+1G (homozigot) olarak saptandı.

TARTIŞMA

Wolfram sendromu tip 1 ve tip 2 olarak tanımlanan hastalıkta WS tip 1 otozomal resesif olarak geçiş göstermekte olup hastamızda olduğu gibi diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlik ile karakterizedir. WS Tip 1 den sorumlu olan wolframini kodlayan gen kromozom 4p16.1 de yer almaktadır. Daha nadir olarak görülen WS Tip 2 de ise optik atrofi, diyabetes mellitus, sağırlik görülür ancak diyabetes insipidus görülmemektedir. WS Tip 2 den sorumlu olan gen CISD2 ise endoplazmik retikulumda yer almakta olup endoplazmik retikulum intermembran küçük proteinini (ERIS) kodlamaktadır. ERIS kromozom 4q22 de lokalize olup wolframini proteinini ile doğrudan etkileşmemektedir(3).

Wolframini proteini rat beyin hipokampusunun endoplazmik retikulumunda ve pankreas adacık β hücrelerinde gösterilmiştir. Wolframini proteininin Mg^{+2} ve Ca^{+2} iyon kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir. Hücre içi Ca^{+2} metabolizmasında önemli role sahip olan Wolframini protein fonksiyonunun bozulması erken hücre ölümüne, ilerleyici β hücre kaybına ve nöronal dejenerasyona yol açmaktadır(4).

Progresif nörodejeneratif bir hastalık olan WS Ttip 1 de ilk ortaya çıkan bulgu birinci dekatta DM ve optik atofidir. Bazen bu dört temel özelliğin yanı sıra sendroma üriner sistem ve diğer endokrin anomaliler de eşlik edebilmektedir. Tanıda klinik şüphe oldukça önemlidir. Olgumuzda tanımlanan poliürinin daha önceki dönemlerde kan şekerinin iyi kontrol edilememesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak HbA1c ve kan şekeri değerleri yukarıda belirtildiği gibi hedef düzeylerde idi.

WS tip 1 otozomal resesif geçiş göstermekte olup, ortalama yaşam süresi 30 (25-49) yıldır. Prevelansı oldukça düşük olup Birleşik Krallıkta 1/770000, Kuzey Amerikada 1/100000, çocuklarda ise 1/500000 olarak saptanmıştır. Hastalığın ilk belirtisi insülin bağımlı DM olup yeni tanı konulmuş tip 1 DM'li çocuklarda görülme sıklığı %0.57 olarak belirtilmiştir (5). Hastamızda olduğu gibi akraba evliliğinde sendromun sık görülüşü bildirilmiştir. Ancak akraba dışı evliliklerde de sendroma rastlanmaktadır.

Tablo 1. Su kısıtlama testi sonuçları

Saat	Vücut Ağırlığı (kg)	KB (mm/Hg)	Nabız (dk)	Na (mmol/l)	Serum osmolarite	İdrar dansite	İdrar osmolarite (mOsm/kg)	İdrar miktarı (ml)
08:00	77	120/80	86	136	302.6	1012	194	300
09:00	76.8	130/80	90			1009	154	300
10:00	76.4	140/80	102	144	296.6	1007	135	200
11:00	76.3	130/80	88			1006	138	200
12:00	76.1	120/80	84	141	301.9	1005	163	100
13:00	75.7	120/80	80			1006	180	
1. saat (Desmopressin enjeksiyonu sonrası)							1006	206
3. saat (Desmopressin enjeksiyonu sonrası)							1016	402
5. saat (Desmopressin enjeksiyonu sonrası)							1021	437
16. saat (Desmopressin enjeksiyonu sonrası)							1020	515

KB: Kan basıncı

Wolfram sendromunda en sık görülen ve ilk ortaya çıkan diyabetes mellitusun pankreatik beta hücre yetersizliğine bağlı insülin eksikliği sonucu oluştuğu düşünülmektedir. HLA ile ilişkisi yoktur ve otoimmün kökenli değildir (6). Bizim vakamızda 4 yaşında iken tip 1 DM tanısı almıştı.

Optik sinirin dejeneratif hasarı sonucu gelişen optik atrofi, diyabet tanısı sonrasında ortalama 14 yaşında gelişmektedir. Bilateral olup ilerleyici görme kaybına neden olabilir. Vakamızda 11-12 yaşlarında görme keskinliğinde azalma yakınması başlamıştı (6).

Hastamızdaki hidroüteronefroz Wolfram sendromunun nörodejeneratif komplikasyonu olarak değerlendirilmiştir. Ganie ve arkadaşları da 7 hastayı içeren çalışmasında 5 hastada hidroüteronefroz tespit etmişti. Wolfram sendromunda ürolojik anomaliler mesane disfonksiyonu ve üst üriner sistem dilatasyonunun çeşitli derecelerini içeren geniş bir spektrum gösterir. En çok izlenen patoloji artmış kapasite ile seyreden atonik

mesanedir (7). Cremers ve Barret, kendi hastalarında üriner sistem anomali prevalansını sırasıyla %13 ve %58 olarak bildirmişlerdir (8,9). Üriner bozukluklar genelde 10 yaş civarında gözlenirken, daha ileri yaşlarda da (20-35 yaş) bildirilmiştir (6). Uzun süreli santral DI da üriner sistemde anomaliler izlenebilir. Hastamızda da DI mevcuttu. Wolfram sendromunun üçüncü komponenti olan DI, olguların %66-%75'inde 2. dekatta (ortalama 14 yaş) görülen bir bozukluktur.

Wolfram sendromunda daha az sıklıkla izlenen nörodejeneratif değişiklikler arasında yer alan ataksi, myoklonus, periferik nöropati, mental retardasyon, demans ve psikiyatrik hastalıklar (10) vakamızda izlenmemişti. Psikiyatri tarafından değerlendirilen hastada aktif psikiyatrik hastalık düşünülmeydi.

Wolfram sendromunda %25 oranında kabızlık, ishal gibi gastrointestinal sistem anomalilerinin de görülebileceği bildirilmektedir. Vakamızın sorgulamasında kabızlık ya da ishal yakınması yoktu (11).

Hastalığın patogenezinde genetik geçiş 2 yolla (otosomal resesif, mitokondrial) tanımlanmıştır. Sendroma neden olan genetik anomaliler WFS1 gen kromozom 4p16.1 ve WFS2 gen kromozom 4q22-24 olarak tanımlanmıştır. Hastaların %90'ından fazlasında WFS1 gen anomalisi saptanmaktadır. Küçük bir hasta grubunda mitokondriyal gen delesyonu tanımlanmıştır (11,12). Bizim hastamızda da WFS1 geninde homozigot mutasyon tanımlanmıştır. Ganie ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların tamamında WFS1 gen anomalisi saptanmıştır.

Wolframin sentezinin eksikliği nöron kaybına, nörodejeneratif hasarlanmaya neden olmaktadır. Ayrıca proinsülin, insülin dönüşümü azalır, glukoz metabolizması bozulur ve DM gelişir. Yine wolframin eksikliğinde iç kulakta kalsiyum iyon değişimi bozulmakta ve işitme problemleri gelişmektedir (12-13).

Sonuç olarak WS nörodejeneratif bir hastalıktır. En sık görülen bulguları DM ve optik atrofidir. DM tip 1 olan hastalarda eşlik eden bulguların DM komplikasyonu gibi düşünülme, iyi değerlendirilmesi ve açıklanamayan bulguların WS gibi başka bir hastalığın parçası da olabileceği araştırılmalıdır. Hastamızda da kan şekeri iyi kontrol ediliyorken poliüri ve gözde diyabetik retinopati olmadan optik atrofi olması işitme kaybı Wolfram sendromunu düşündürdü. Genetik test sonuçları da tanımımızı doğruladı.

Bilgilendirilmiş Onay: Olgu, 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde değerlendirilmiş olup, hastadan sözel ve yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkı Oranı: Fikir: EA, Tasarım: SP, İK, Veri Toplama: EA/BK, Makalenin Yazımı: EA.

KAYNAKLAR

1. Wolfram DJ. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: A report of four cases. *Proc Mayo Clin* 1938;13:715-718.
2. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997;34(10):838-841.
3. Hilson JB, Merchant SN, Adams JC, Joseph JT. Wolfram syndrome: a clinicopathologic correlation. *Acta Neuropathol.* 2009 May 16. Epub ahead of print.
4. Hofmann S, Philbrook C, Gerbitz KD, Bauer MF. Wolfram syndrome: Structural and functional analyses of mutant and wildtype wolframin, the WFS1 gene product. *Hum Mol Genet* 2003;12:2003-2012.
5. Zmysłowska A, Borowiec M, Fendler W, Jarosz PS, Myśliwiec M, Szadkowska A et al. The prevalence of Wolfram syndrome in a paediatric population with diabetes. *EndokrynologiaPolska* 2014;65(4),295-297.
6. Barrett T.G, Bunday, S.E, Macleod A.F. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome", *Lancet*, 1995 2;346 (8988):1458-1463.
7. Jayne AL, Lynne AR, Christopher R, Timothy GB. Wolfram Syndrome. *Reviews End Met Dis* 2003;4:53-59.
8. Tekgul S, Oge O, Simsek E, Yordam N, Kendi S. Urological manifestations of the Wolfram syndrome: observations in 14 patients. *J Urol* 1999;161(2):616-617.
9. Cremers CWR, Wijdeveld PGAB, Pinckers AJLG. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder and other abnormalities (Wolfram syndrome). *Acta Paediatr Scand Suppl.*1977;(264):1-16.
10. Hattori H, Inada H, Tanaka K. Auditory brainstem responses (ABR) in patients with Wolfram syndrome. *No To Hattatsu* 1998;30(5):387-393.
11. Rose FC, Fräser GR, Friedmann AI, Kohner EM. The association of juvenile diabetes mellitus and optic atrophy: clinical and genetical aspects. *Q J Med* 1966;35:385-405.
12. Urano F. Wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Curr. diabetes Rep.* 2016;16(1).
13. EI-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000;66:1229-1236.
14. Eiberg H, Hansen L, Kjer B, Hansen T, Pedersen , Bille M. et al. Autosomal dominant optic atrophy associated with hearing impairment and impaired glucose regulation caused by a missense mutation in the WFS1 gene. *J Med Genet* 2006; 43:435- 440.