

# Tromboza Eğilimin Eşlik Ettiği Wolfram Sendromu

## Wolfram Syndrome Accompanied by Predisposition to Thrombosis

Kaan GÜLLEROĞLU<sup>1</sup>, Özlem AYDOĞ<sup>2</sup>, Sare Gülfem AKYÜZ<sup>2</sup>, Namık Yaşar ÖZBEK<sup>3</sup>, Esra BASKIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZET

Wolfram sendromu; diabetes mellitus, optik atrofiye diabetes insipidus ve işitme kaybının eklenmesiyle karakterize, otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Wolfram sendromunda kanamaya eğilim bildirilmiş olmakla beraber tromboza yatkınlık ile ilgili bir bilgi mevcut değildir. Wolfram sendromu tanısıyla takipli tekrarlayan tromboz atakları olan iki kız kardeş sunulmuştur. Wolfram sendromu olan iki kız kardeş (13 ve 12 yaşlarında) her seferinde trombozla sonuçlanan venovenöz fistül açma girişimleri sonrası kliniğimize yönlendirilmişlerdi. Hastaların tromboza eğilim yönünden tetkikleri yapıldı. Anti-trombin III, protein C ve S, lipoprotein (a), lupus antikoagülanı, antikardiyolipin IgG ve IgM düzeyleri normal sınırlardaydı. Genetik incelemede faktör V Leiden 1691 G>A ve faktör II (protrombin) 20210 G>A her iki hastada da homozigot normal, MTHFR C677T ise her iki hastada da heterozigot idi. Yeterli heparinizasyon sağlandıktan sonra herhangi bir tromboz atağı gözlenmedi. Daha önce Wolfram sendromu ve tromboza eğilim birlikteliği bildirilmemiştir. Tromboza eğilim çoklu fenotipi olan bir genetik hastalık olan Wolfram sendromunun yeni bir bulgusu olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Kronik böbrek yetmezliği, Tromboz, Wolfram sendromu

### ABSTRACT

Wolfram syndrome is a genetic condition, which is inherited in autosomal recessive form and characterized by the combination of diabetes mellitus, optic atrophy, diabetes insipidus and deafness. Bleeding tendency in Wolfram syndrome was noted but a predisposition to thrombosis has not been reported previously. We present two siblings with Wolfram syndrome and recurrent thrombosis. Two girls (13 and 12 years old) with Wolfram syndrome were referred to our clinic because of recurrent thrombotic attacks after each attempt to open venovenous fistulas. Tests were performed to determine the patients' predisposition to thrombosis. Anti-thrombin III, protein C and S, lipoprotein (a), lupus anticoagulant, anticardiolipin IgG and IgM were within the normal range. Genetic analysis showed that factor V Leiden 1691 G>A and factor II (prothrombin) 20210 G>A were homozygous normal and MTHFR C677T gene mutation was heterozygous for each patient. No thrombosis attack was observed after adequate heparinization. Predisposition to thrombosis is a newly feature in Wolfram syndrome, as thrombosis with this syndrome has never been reported.

**Key Words:** Chronic renal failure, Thrombosis, Wolfram syndrome

### GİRİŞ

Wolfram sendromu; diabetes mellitus ve optik atrofiye ilk 10 yaş içinde diabetes insipidus ve işitme kaybının eklenmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bu bulguları nedeniyle DIDMOAD sendromu (Diabetes Insipidus-Diabetes Mellitus-Optic Atrophy-Deafness) olarak da adlandırılmaktadır. Ek olarak üreterohidronefroz, nöropsikiyatrik ve endokrinolojik bozukluklar, katarakt ve retinopati görülebilir (1).

4. kromozomun kısa kolundaki gen defektine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu bölgede birbirinden farklı mutasyonlar sonucu gelişen

hastalıkta fenotip-genotip ilişkisi kurmak zordur. Aynı mutasyon çok farklı fenotiplere neden olabilmektedir (2).

Wolfram sendromunun kanamaya eğilim ile ilişkisi daha önceki yayınlarda gösterilmiştir. Kanamaya eğilimin altında yatan patoloji tam olarak bilinmemekle beraber von Willebrand antijen II'nin kollajenin tetiklediği platelet agregasyonunu bas-kılaması sonucu olduğu öne sürülmektedir (3). Ancak bu hastalığın tromboza yatkınlık oluşturması ile ilgili literatürde bir bilgi mevcut değildir. Wolfram sendromu tanısıyla takipli tekrarlayan tromboz atakları olan iki kız kardeş sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Kaan GÜLLEROĞLU**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: kaangulleroglu@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 20.08.2014

Kabul tarihi / Accepted : 05.11.2014

Elektronik yayın tarihi : 26.01.2015

Online published

DOI: 10.12956/tjpd.2015.124

## OLGULAR

13 ve 12 yaşındaki Wolfram sendromu tanısıyla takipli iki kız kardeş son dönem böbrek yetmezlikleri nedeniyle uygulanmakta olan periton diyalizinin başarısız olması üzerine hemodiyaliz programında takip edilmek üzere yapılan, ancak her seferinde trombozla sonuçlanan fistül açma ve kateter takma girişimleri sonrası kliniğimize yönlendirilmişlerdi. Hastaların her ikisine de önce tip 1 diabetes mellitus tanısı konulmuştu. İnsülin tedavisi ile kan şekeri kontrolleri sağlanan hastaların HbA1c düzeyleri %6.7 ve %7.1'di. Optik atrofileri saptanmış ve sonraki dönemde diabetes insipidus tanısı tabloya eklenmişti. Her iki hasta da diabetes insipidus nedeni ile vazopressin kullanmaktaydılar. Her iki hastanın da mesane disfonksiyonu ve yapılan voiding sistoüretogramlarında bilateral evre 5 vezikoüreteral reflüleri mevcuttu. Hastaların işitme testlerinde 2000 Hz ve altındaki frekanslarda işitme kayıplarının olduğu saptandı (Tablo I).

13 yaşındaki hastanın nöbet öyküsü nedeniyle çekilen kranyal manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde Wolfram sendromu ile ilişkili sağ frontal periventriküler beyaz cevherde gliozise ait olabilecek milimetrik boyutlu hiperintens lezyon saptandı. 12 yaşındaki kardeşin kontrol amaçlı çekilen kranyal magnetik rezonans görüntülemesinde de frontal beyaz cevherde benzer bulgular saptandı.

Hastaların anne-babası kuzen evliliği yapmışlardı. Aile soyağacı sorgulanırken benzer öyküsü olan başkaca bir hastanın varlığının bilinmediği öğrenildi.

Hastalara fistül açılana kadar kalıcı hemodiyaliz kateteri takılarak tedavilerine başlandı. Hemodiyaliz sırasında heparin uygulanmasına rağmen kateterlerinde tromboz gelişmesi nedeniyle her iki hastada da kateter içine trombolitik ajan kullanımı gerekli. Hastaların tromboza eğilim yönünden yapılan tetkikleri (anti-trombin III, protein C ve S, lipoprotein (a), lupus antikoagülanı, antikardiyolipin IgG ve IgM) normal bulundu. Genetik incelemede faktör V Leiden 1691 G>A ve faktör II (protrombin) 20210 G>A her iki hastada da homozigot normal, MTHFR C677T ise her iki hastada da heterozigot idi.

Hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin başlanması sonrası tromboz tekrarlamadı. Her iki hastaya da fistül açılıp bu şekilde hemodiyalize alınmaya başlandıktan sonra taburcu edildiler. Dış merkezde diyalize girerlerken düşük molekül ağırlıklı heparinin düzensiz ve uygun olmayan dozda kullanılması nedeniyle 12 yaşındaki hasta tekrar fistülünde tromboz gelişmesi nedeniyle başvurdu. Bu hastaya tekrar fistül açılmadı ve kalıcı hemodiyaliz kateteri ile diyaliz programında takibine devam edildi.

## TARTIŞMA

Wolfram sendromu ilk olarak 1938 yılında diabetes mellitus ve optik atrofi olan 4 kardeşte bildirilmiş nadir görülen nörodegeneratif bir hastalıktır (4). Hastalığın insidansı 770.000 canlı

**Tablo I:** Hastaların demografik ve laboratuvar verileri.

	Hasta 1	Hasta 2
<b>Cinsiyet</b>	Kız	Kız
<b>Yaş (yıl)</b>	13	12
<b>Diyaliz süresi (yıl)</b>	2.5	3
<b>DM nedeniyle izlem süresi (yıl)</b>	4.5	5
<b>Dİ nedeniyle izlem süresi (yıl)</b>	1.5	1.5
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	7.8	8.1
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	215	197
<b>HbA1c (%)</b>	6.7	7.1
<b>Sodyum (mEq/L)</b>	134	135
<b>Fibrinojen (mg/L)</b>	265	311
<b>Homosistein (mmol/L)</b>	14	11

doğumda birdir (5). Hastalık 2 farklı genetik yolla aktarılabilir. 4P16.1 kromozomundaki WFS1 ve 4Q22-Q24 kromozomundaki WFS2 genleri üzerinden otozomal resesif veya mitokondriyal genler üzerinden geçiş olabilir. Taşıyıcılarda da diyabet ve psikiyatrik hastalık sıklığında artış bildirilmiştir (6). Wolfram sendromunda en sık görülen genetik patoloji olan WFS1 geni endoplazmik retikulum membran glikoproteini olan wolframin'i kodlamaktadır. Wolframin'in hücrel stresle karşı protein cevabının bir parçası olarak işlev gördüğü düşünülmektedir. Wolframin'in işlevi tam olarak bilinmese de beyin, pankreas, kalp dokularından yüksek miktarlarda salındığı gösterilmiştir. Etkilenen olgulardaki mutasyonlar sonucu wolframin düzeylerinde ve işlevinde belirgin düşüş saptanmıştır (7). Bu düşüş sonrası ortaya çıkan kronik stres yanıtı ile pankreatik beta hücrelerinde, nöroendokrin hücrelerde ve nöronal hücreler de apoptozis ile hücre kaybı gelişmektedir (8).

Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve işitme kaybı dışında ürolojik sorunlarda bu hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Üst üriner sistem dilatasyonu, vezikoüreteral reflü, mesane disfonksiyonu, geniş kapasiteli atonik mesane varlığı pek çok olguda bildirilmiştir. Ürolojik sorun varlığının %58'e kadar ulaştığı hasta serileri mevcuttur (9). Wolfram sendromunun en önemli morbidite ve mortalite nedenleri nörolojik problemlerle birlikte üriner sistem atonisine bağlı gelişen komplikasyonlardır (10). Her iki hastamızda da mesane disfonksiyonu ve vezikoüreteral reflü mevcuttu. Bu ürolojik problemlere ikincil olarak hastalar son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemişlerdi.

Nörodegeneratif bir hastalık olan Wolfram sendromunda nörolojik sorunlar sık görülür. Wolfram sendromlu hastaların kranyal MR tetkiklerinde özellikle pontoserebellar bölgeyi etkileyen anormallikler saptanabilir. Bununla birlikte hastaların klinikleri görüntüleme ile saptanan patolojik bulgularıyla beklenenden daha hafif olabilir (11). Bu durum nöron kaybıyla gelişen boyut kaybına demiyelinizasyonun eşlik etmemesi ile açıklanmaktadır (12). Hastalarımızdan her ikisinde de MR'da patolojik bulgular saptanmasına rağmen sadece birinde nöbet öyküsü ile giden

nörolojik tutulum bulgusu vardı. Diğer hastada klinikte nörolojik tutulumla ilişkilendirilebilecek herhangi bir bulgu saptanmamıştı.

Her iki hastamızın işitme testinde de düşük frekanslarda işitme kaybı olduğu saptanmıştı. Çeşitli nedenlere bağlı olarak genelde görülen yüksek frekanslardaki sensorinöral işitme kaybından farklı olarak Wolfram sendromlu hastalarda 2000 Hz ve altındaki frekanslardaki düşük frekanslarda sensorinöral işitme kaybı gelişir. Bu hastaların yüksek frekanslardaki işitmeleri genellikle korunduğu için konuşmayı anlama problemi yaşamazlar. WFS1 mutasyonunun düşük frekanslardaki sensorinöral işitme kaybından sorumlu olduğu gösterilmiştir (13).

Wolfram sendromlu hastalarda daha önceki yayınlarda tiamine cevaplı megaloblastik ve sideroblastik anemi, nötropeni ve trombositopeni ile giden hematolojik bozukluklar gösterilmiştir. Kanamaya eğilimin arttığına yönelik yayınlarda altta yatan patoloji tam olarak bilinmese de von Willebrand antijen II'nin kollajenin tetiklediği platelet agregasyonunu baskılaması sonucu olduğu öne sürülmektedir (3). Her iki hastamızda da belirgin olan ve rutin hemodiyalize alınmalarını dahi engelleyen ciddi tromboza eğilim mevcuttu. Hastalığın bileşenleri olan son dönem böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve diabetes insipidusun tromboza eğilimi arttırdıkları bilinmektedir. Bununla beraber bu hastalıkla ilişkilendirilmiş tromboza eğilim daha önce bildirilmemiştir. Son dönem böbrek yetmezliğinin daha çok kanamaya eğilimi artırması ön planda olsa da tromboz gelişimi de bu hastalarda görülmektedir. Platelet değişiklikleri, endotelial faktörler ve pıhtılaşma faktörleri tromboz gelişiminde etkilidirler (14). Hastalarımızın bu açıdan yapılan tetkiklerinde anti-trombin III, protein C ve S, lipoprotein (a), fibrinojen ve homosistein değerleri normal sınırlarda saptanmıştı. Diabetes insipidusu olan hastalarda hipernatremik dehidratasyona bağlı tromboz gelişimi bildirilmiştir (15). Hastalarımızın dehidratasyon veya hipernatremilerinin olmaması nedeniyle tromboza eğilim diabetes insipidusa bağlanmadı. Diabetes mellitusun da tromboza eğilimi arttırdığı ve daha sonraki dönemde özellikle son dönem böbrek yetmezliği ile birlikteyse ciddi kanama riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Diabetes mellituslu hastalarda bizim hastalarımızdan farklı olarak daha çok derin ven trombozu gelişmektedir (16). MTHFR C677T gen mutasyonu her iki hastada da heterozigot olarak saptanmıştı. Bu mutasyonun varlığının enzim aktivitesini %50 azalttığı bildirilmişse de tromboz ile ilişkisi tartışmalıdır. Ayrıca homozigot mutasyonla birliktelik gösterebilen hiperhomosistineminin de tromboz gelişiminde rol oynadığı ve daha sık olarak arteriyel tromboz görüldüğü bildirilmektedir (17). Hastalarımızın bu mutasyonu heterozigot olarak taşımaları ve homosistein değerlerinin normal sınırlarda olması nedeniyle tromboz gelişimi bu gen mutasyonuna bağlanmadı. Yakın tarihli bir yayında 4. kromozomun kısa kolunda meydana gelen bazı mutasyonlarında hipodisfibrinojenemiye neden olarak tromboza yol açtıkları gösterilmiştir (18). Henüz gösterilememiş olsa da hastalarımızdaki tromboza eğilim belki WFS gen mutasyonu ile bu mutasyonlar arasındaki ilişki üzerinden açıklanabilir.

Sonuç olarak Wolfram sendromu pek çok sistemi tutan genetik geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Sendromun hematolojik

problemlere yol açtığı daha önce gösterilmişse de artmış tromboz eğilimi bildirilmemiştir. Tromboza eğilim çoklu fenotipi olan Wolfram sendromunun yeni bir bulgusu olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Hatipoğlu H, Hatipoğlu MG, Kansu Ö. A case with Wolfram (DIDMOAD) syndrome and oral findings (a case report). *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2007;14: 135-40.
2. Viswanathan V, Medempudi S, Kadiri M. Wolfram syndrome. *JAPI* 2008; 56: 197-9.
3. Al-Sheyah M, Jarrah N, Younis E, Shennak MM, Hadidi A, Awidi A, et al. Bleeding tendency in Wolfram syndrome: A newly identified feature with phenotype genotype correlation. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 243-6.
4. Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: Report of four cases. *Mayo Clin Proc* 1938; 9: 715-8.
5. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 838-41.
6. 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 Hum Genet* 2000; 66:1229-36.
7. Hofmann S, Philbrook C, Gerbitz KD, Bauer MF. Wolfram syndrome: Structural and functional analyses of mutant and wild-type wolframin, the WFS1 gene product. *Hum Mol Genet* 2003; 12:2003-12.
8. Fonseca SG, Ishigaki S, Osowski CM, Lu S, Lipson KL, Ghosh R, et al. Wolfram syndrome 1 gene negatively regulates ER stress signaling in rodent and human cells. *J Clin Invest* 2010;120:744-55.
9. Manaviat MR, Rashidi M, Mohammadi SM. Wolfram syndrome presenting with optic atrophy and diabetes mellitus: Two case reports. *Cases Journal* 2009; 2: 9355-7.
10. Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1995;18:1566-70.
11. Ito S, Sakakibara R, Hattori T. Wolfram syndrome presenting marked brain MR imaging abnormalities with few neurologic abnormalities. *Am J Neuroradiol* 2007; 28:305-6.
12. Genis D, Dávalos A, Molins A, Ferrer I. Wolfram syndrome: A neuropathological study. *Acta Neuropathol* 1997;93:426-9.
13. Bepalova IN, Camp GV, Bom SJH, Brown DJ, Cryns K, DeWan AT, et al. Mutations in the Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) are a common cause of low frequency sensorineural hearing loss. *Human Mol Genet* 2001;10:2501-8.
14. Casserly LF, Dember LM. Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2003;16:245-56.
15. Fleischer LM, Wilson TA, Parker MM. Hypernatremic dehydration, diabetes insipidus, and cerebral venous sinus thrombosis in a neonate: A case report. *J Med Case Rep* 2007;1:66-9.
16. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2012; 125:709-16.
17. Alluri RV, Mohan V, Komandur S, Chawda K, Chaudhuri JR, Hasan Q. MTHFR C677T gene mutation as a risk factor for arterial stroke: A hospital based study. *Eur J Neurol* 2005;12:40-4.
18. Ding Q, Quyang Q, Xi X, Wang X, Shen Y, Wang H. Maternal chromosome 4 heterodisomy/isodisomy and B  $\beta$ chain Trp323X mutation resulting in severe hypodysfibrinogenaemia. *Thromb Haemost* 2012; 108:589-800.