

Wolfram sendromu tanısı alan iki kardeş olgunun retrospektif incelemesi

Retrospective analysis of two brothers with the diagnosis of Wolfram syndrome

Davutoğlu M¹ Karabiber H¹ Güler E¹ Çıtırık D¹ Özbek A²¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, K.MARAŞ²Aksaray Devlet Hastanesi Pediatri Kliniği, AKSARAY**Özet**

Wolfram sendromu 1/770000 oranında görülen patogenezi tam olarak bilinmeyen otozomal resesif kalıtmı, dismorfogenetik bir hastalıktır. DİDMOAD sendromu olarak da adlandırılır. Başlıca diabetes mellitus, diabetes insipidus, optik atrofi ve sağırlıkla karakterizedir.

Bu yazıda, Wolfram sendromu tanısı konulup takip edilen 8 ve 14 yaşlarındaki iki erkek kardeş sunuldu. On dört yaşındaki olgu 7 yıldır tip 1 diabetes mellitus tanısıyla izlenmekte iken, yapılan muayene ve laboratuvar tetkiklerinde nörojen mesane ve işitme kaybının eşlik ettiği tespit edildi. Sekiz yaşında olan olguda ise 3 yıldır tip 1 diabetes mellitus, yaklaşık 2 yıldır diabetes insipidus tanılarıyla takip ediliyordu. Ayrıca işitme ve görmede azalma ile nörojen mesane varlığı söz konusuydu.

Wolfram sendromu otozomal resesif geçiş gösterdiğinden, erken tanı için ailenin diğer fertlerinde bu hastalık olabileceği göz önünde bulundurularak, aile taraması yapılması gerekliliği vurgulandı.

Anahtar kelimeler: Erken tanı, kalıtım, Wolfram sendromu.

Summary

Wolfram syndrome, seen in 1/770000 of the population is an autosomal recessive dysmorphogenetical disease with unknown pathogenesis. It is characterized with the association of diabetes mellitus, diabetes insipidus, optic atrophy and deafness, and also known as DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness).

We present two brothers aged 8 and 14 years followed-up with the diagnosis of Wolfram syndrome in this article. Physical and laboratory exam revealed neurogenic bladder and deafness in the 14-year-old one who had been followed-up with juvenile-onset diabetes mellitus for 7 years. The other brother had been followed-up with the diagnosis of juvenile diabetes mellitus and diabetes insipidus for 3 and 2 years, respectively. He also had deafness, optic defect and neurogenic bladder.

We emphasize the importance of family screening regarding the early diagnosis of Wolfram syndrome in the other individuals of the family since the disease shows an autosomal recessive inheritance.

Key words: Early diagnosis, inheritance, Wolfram syndrome.

Giriş

Wolfram sendromu; otozomal resesif kalıtım gösteren, 4. kromozomun kısa kolunda gen defektine bağlı gelişen, nadir rastlanan dismorfogenetik bir hastalıktır.

Yazışma adresi: Mehmet DAVUTOĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, K.MARAŞ

Makalenin geliş tarihi : 03.02.2007; kabul tarihi : 27.06.2007

İlk kez 1938'de Wolfram'ın gözlemlediği, daha sonra Wagener'inde tanımladığı bu hastalık, diabetes mellitus (DM), diabetes insipidus (DI), optik atrofi ve sağırlıkla karakterize olup, DİDMOAD olarak da tanımlanır (1-6). Prevalansı 1/770000 olan hastalığın patogenezi çok iyi bilinmemektedir (7-9). Bu yazıda, Wolfram sendromu tanısı almış bir hastanın, ailenin diğer bireylerinde de bu hastalık olabileceği göz önünde bulundurularak tarama yapılmasının gerektiği vurgulandı.

Olgu

Ondört yaşındaki erkek hasta; hızlı nefes alma, karın ağrısı ve uykuya meyilli olma şikayetleriyle getirildi. Özgeçmişinde, yedi yıldır tip 1 DM tanısıyla takip edilen hastanın, anne-baba arasında ikinci dereceden akrabalık vardı. Fizik incelemesinde; ağırlık: 29,5 kg (<3 p), boy: 122 cm (<3p) idi.

Dispneik görünümünde olan olgunun, karaciğeri midklavikuler hatta 2 cm ele geliyordu. Diğer sistem bulgularında özellik yoktu.

Laboratuvar incelemesinde: beyaz küre: 4970/mm³, hemoglobin: 7.6 gr/dL, hematokrit: %23.1, trombosit: 292000/mm³, C-reaktif protein: 18.1 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı: 10 mm/saat idi. Periferik kan yaymasında % 61 PNL, % 33 lenfosit, % 6 monosit saptandı. Eritrositler hipokrom, mikrositer, trombositler yeterli ve kümeli idi. Biyokimyasal tetkiklerinde; açlık kan şekeri: 520 mg/dL, BUN: 55 mg/dL, kreatinin: 3,9 mg/dL, Na: 137 mmol/L, K: 3.7 mmol/L, Cl: 104 mmol/L, Ca: 5 mg/dL, P: 3.2 mg/dL, AST: 30 U/L, ALT: 45 U/L, T. Protein: 6,5 g/dL, albumin 3,2 g/dL, Hb A1c: % 8.2, 24 saatlik idrarda protein 27 mg/m²/saat idi. Kan gazı: pH: 7.19, pO₂: 82, pCO₂:24, HCO₃: 9.6, BE: -18, SO₂: % 93.3 olan hastanın batin ultrasonografisinde; hepatomegali, hepatosteatoz, bilateral hidroüreteronefroz ve mesane distansiyonu tespit edildi. Voiding sistoüretrografisinde nörojenik mesane ile uyumlu vezikoüreteral reflü saptandı. Bilateral orta derecede mikst tip işitme kaybı mevcut olan hastanın bilateral optik atrofi vardı ve her iki gözde parmak sayma mesafesi 1 metre, görme 1/10'un altında idi.

Olgumuzun 8 yaşında olan erkek kardeşi ise, 5 yaşında tip 1 DM, 6.5 yaşında DI tanısı almıştı. Yapılan incelemelerde; bilateral hidroüreteronefroz ve vezikoüreteral reflü saptandı. Göz muayenesinde bilateral optik atrofi görülen olgunun, parmak sayma mesafesi 2 metre idi. Odyometresinde yüksek frekanslarda simetrik sensörinöral işitme kaybı tespit edildi. Her iki olgu takip ve tedavi edilmektedir.

Tartışma

Wolfram sendromu nadir görülen (1/770000) dismorfogenetik bir hastalıktır. Barret ve arkadaşlarına göre bu oran anne-baba akrabalığının bulunduğu çocuklarda (bizim de bildirdiğimiz iki kardeş olguda olduğu gibi) daha yüksektir (10). Birçok hasta üzerinde yapılan çalışmalarda hastalığın otozomal resesif kalıtım gösterdiği, sorumlu olan genin 4. kromozomun kısa kolunda olduğu tanımlandı (11). Sendromun patogenezi iyi bilinmemekle birlikte; diabet ve sağırliğin birlikte bulunduğu hastalarda mitokondrial tRNA' da mutasyonlar saptanırken, diğer hastalarda bu mutasyon gösterilememiştir (12).

Bu sendromu oluşturan bulguların ortaya çıkış sırası kişisel farklılıklar göstermekle beraber, DM ve optik atrofi sıklıkla baskın olan bozukluklardır. Diabetes mellitus ortalama 6 yaş civarında görülür ve insülin tedavisine duyarlıdır.

Optik atrofi; DM tanısı sonrası 6 hafta ile 9 yıl arasında ortalama 14 yaşında gelişebilir. Optik sinirin dejeneratif bir hasarıdır ve ilerleyici görme kaybına neden olur.

Wolfram sendromunun üçüncü komponenti olan DI, olguların %66-%75'inde 2. dekatta (ortalama 14 yaş) görülen bir bozukluktur.

Histopatolojik ve klinik çalışmalar; bu komplikasyonun supraoptik ve paraventriküler nörohipofizer sistemin atrofi ve gliosisine bağlı olduğunu gösterdi (13).

İşitme kaybı orta-yüksek frekanslarda daha belirgin olup, olguların %60-70'inde, ortalama 16 yaşta görülür. İşitsel uyarılmış potansiyellerde V dalgalarının latens artışıyla birlikte sensörinöral işitme kaybı vardır. Bazı yazarlara göre, yalnızca VIII. sinirdeki kohlear nöronların değil, beyin sapı ve inferior kallikulus düzeyindeki santral sinir yollarında olan bir fonksiyon kaybıdır (14,15).

Hastaların 2/3'ünde gözlenen nörojenik mesane nörodejeneratif hasara bağlıdır. Üriner bozukluklar genelde 10 yaşında gözlenirken, daha ileri yaşlarda (20-35 yaş) da bildirilmiştir (14,15). Ürodinamik bir bozukluk olan ve sıklıkla görülen hidroüreteronefroz renal yetmezlik ile beraberdir.

Ataksi, postural myoklonus, disartri, santral orijinli apne, anosmi, hemiparezi gibi bazı nörolojik bozukluklar 5-44 yıllık zaman diliminde ortalama 30 yaşta gözlenir. Optik sinir, arka hipofiz lobu, işitme ve görme sinir yollarını etkileyen nörodejeneratif bir bozukluktur (13).

Bu sendromu oluşturan bileşenlerin ortaya çıkış sırasının kişisel farklılıklar gösterdiğini belirtmiştik. Literatürde sağırlik ve renal anomalilerin daha ileri dekalarda görüldüğü bildirilmiştir. Takip ettiğimiz her iki kardeş hastanın retrospektif incelemesinde, hidroüreteronefroz, nörojenik mesane gibi üriner sistem anomalileri, sensörinöral işitme kaybı ve optik atrofi birinci dekatın sonunda geliştiği tespit edildi.

Tanı için bazı klinik test sonuçları ipucu verebilir. Örneğin görsel uyarılmış potansiyellerin ve elektroretinogram kabartılarının tespit edilmesi gibi. Daha sonra ilerleyici sensörinöral işitme kaybı gelişmesi, bulbar ve/veya serebellar düzeyde vestibüler sinir tutulumunun ilk işareti olan nistagmus görülmesi, ürodinamik bozukluklar ve nörojenik mesane varlığına bağlı renal komplikasyonlar görülmesi bu sendromun tanısını kolaylaştırır.

Wolfram sendromunda görülen bu klinik farklılıkların klasik tip I DM'dan ayırt edilmesi çok önemlidir. Çünkü erken tanı ve tedavi hastalığın daha da ilerlemesini engelleyecek morbidite ve mortalite oranını azaltacaktır (16). Wolfram sendromlu hastaların mortalite indeksi 35 yaşın altında yaklaşık % 65'dir. Hastalığın otozomal resesif geçiş göstermesi, aile bireylerinde bu hastalığın görülme insidansını artırmaktadır. Tip 1 DM tanısıyla

takip edilen olguların, gerek Wolfram sendromu açısından eşlik edebilecek bulgularının tespit edilmesi, gerekse de benzer yakınmaları olan akrabalarının erken teşhis edilmesi için tarama son derece önemlidir. Erken tanı ve uygun tedavi komplikasyon gelişimini önleyecektir.

Kaynaklar

1. Lin CH, Lee YJ, Huang CY et al. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: report of two patients. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17:1461-1464.
2. Ribeiro MR, Crispim F, Vendramini MF, Moisés RS. Wolfram syndrome: from definition to molecular bases. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006 ;50:839-844.
3. Hernandez-Mijares A, Morillas C, Lluch, et al. Partial Wolfram syndrome (DIDMOAD): two new patients in a family. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. *Diabetes Care.* 1999; 22:1378-1379.
4. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Yoshikawa T. Adult-onset type 1 diabetes with DIDMOAD syndrome-like manifestations. *Arch Intern Med.* 2001; 161:767-768.
5. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes mellitus in children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17th ed. Philadelphia:WB Saunders Company 2004. p. 1969.
6. Imataka G, Yamanouchi H. Wolfram syndrome. *Nippon Rinsho.* 2002; 60:466-468.
7. Scolding NJ, Kellar-Wood HF, Shaw C, Sheenerson JM, Antoun N. Wolfram syndrome: hereditary diabetes mellitus with brainstem and optic atrophy. *Ann Neurol.* 1996; 39:352-360.
8. Hofmann S, Bezold R, Jaksch M, et al. Analysis of the mitochondrial DNA from patients with Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Mol Cell Biochem.* 1997; 174:209-213.
9. Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolfram) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet.* 1998; 7:2021-2028.
10. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet.* 1995; 346:1458-1463.
11. Domenech E, Gomez-Zaera M, Nunes V. Wolfram/DIDMOAD syndrome, a heterogenic and molecularly complex neurodegenerative disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006; 3:249-257.
12. Barrientos A, Casademont J, Saiz A, et al. Autosomal recessive Wolfram syndrome associated with an 8.5-kb mtDNA single deletion. *Am J Hum Genet.* 1996; 58:963-970.
13. Al-Till M, Jarrah NS, Ajlouni KM. Ophthalmologic findings in fifteen patients with Wolfram syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2002; 12:84-88.
14. Genis D, Davalos A, Molins A, Ferrer I. Wolfram syndrome: a neuropathological study. *Acta Neuropathol.* 1997; 93:426-429.
15. Hattori H, Inada H, Tanaka K, et al. Auditory brainstem responses (ABR) in patients with Wolfram syndrome. *No To Hattatsu.* 1998; 30:387-393.
16. Esteban Bueno G, Gómez Trujillo FM. Clinical manifestations and diagnostic delay in Wolfram's syndrome. *Rev Clin Esp.* 2006; 206:332-335.