



A Case with Wolfram (DIDMOAD) Syndrome

Wolfram (DIDMOAD) Sendromu: Olgu Sunumu

Wolfram Sendromu / Wolfram Syndrome

¹Bülent Altunoluk, ²Mehmet Davutoğlu, ³Mesut Garipardıç, ³Vedat Bakan, ¹Mustafa Eren
¹Üroloji AD, ²Çocuk Hastalıkları AD, ³Çocuk Cerrahisi AD, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş, Türkiye

21. Ulusal Üroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Özet

Wolfram sendromu 1/770000 oranında görülen patogenezi tam olarak bilinmeyen otozomal resesif kalıtmı, dismorfogenetik bir hastalıktır. DIDMOAD sendromu (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness) olarak da isimlendirilen bu sendrom başlıca diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlıkla karakterizedir. Hastalar ilk olarak diabetes mellitus tanısı alır ve ardından ilk onyıda optik atrofi, ikinci on yılda tabloya diabetes insipidus ve sensorinöral sağırılık eklenir. Daha sonra sırasıyla üçüncü on yılda üriner sistem anomalileri ve dördüncü on yılda multipl nörolojik anomaliler görülür. Bu yazıda, Wolfram sendromu tanısı konulup takip edilen 14 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Olgu 9 yıldır tip 1 diabetes mellitus tanısıyla izlenmekte iken, yapılan muayene ve laboratuvar tetkiklerinde nörojen mesane, işitme ve görmede azalmanın eşlik ettiği tespit edildi. Wolfram sendromu otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalık olduğundan, olgumuz, erken tanı ve aile taramasının öneminin vurgulanması amacıyla sunuldu.

Anahtar Kelimeler

Erken Tanı; Kalıtım; Wolfram Sendromu

Abstract

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 insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness, and also known as DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness). Patients demonstrate diabetes mellitus followed by optic atrophy in the first decade, diabetes insipidus and sensorineural deafness in the second decade, dilated renal outflow tracts early in the third decade, and multiple neurological abnormalities early in the fourth decade. We present a boy 14 years old who had been followed-up with the diagnosis of Wolfram syndrome in this article. He had been followed-up with juvenile-onset diabetes mellitus for 9 years. Physical and laboratory exam revealed neurogenic bladder, deafness and optic defect. 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.

Keywords

Early Diagnosis; Inheritance; Wolfram Syndrome

DOI: 10.4328/JCAM.696

Received: 21.05.2011 Accepted: 29.06.2011 Printed: 01.09.2013 J Clin Anal Med 2013;4(5): 413-4

Corresponding Author: Bülent Altunoluk, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Yürükselim Mah. Hastane Cad. No:32 Kahramanmaraş, Turkey. T.: +905059523622 F.: +90 3442212371 E-Mail: drbulenta@yahoo.com

Giriş

İlk olarak 1938 yılında Wolfram tarafından diabetes mellitus ve optik atrofi birlikteliği olan dört kardeşte tarif edilen Wolfram sendromu, diabetes insipidus (Dİ), diabetes mellitus (DM), optik atrofi ve sağırılığın (DIDMOAD) birlikte görüldüğü klinik bir durum olarak tanımlanmıştır [1,2]. Başlangıç dönemlerinde DM tanısı alan hastalarda ilk on yıl içinde optik atrofi ortaya çıkar. Ardından ikinci on yılda tabloya Dİ ve sensorinöral sağırılık 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.

Bu çalışmada nadir görülen Wolfram sendrom'lu bir olguyu sunarak, diabetes mellitus tanısıyla izlenen ve üriner sistemde çeşitli patolojiler (nörojenik mesane, hidroüreteronefroz gibi) tespit edilen hastalarda Wolfram sendromu olabileceğini vurgulamak istedik.

Olgu Sunumu

Beş yaşından beri tip 1 DM tanısıyla takip ve tedavi edilmekte olan ondört yaşındaki erkek hasta, ateş yüksekliği şikayetiyle acil servise getirildi. Özgeçmişinde 9 yıldır diabetes mellitus tanısıyla insülin tedavisi aldığı, iki yıldır da nörojenik mesane nedeniyle günde 4 defa temiz aralıklı kateterizasyon uygulaması yapıldığı öğrenildi. Altı yıl önce diabetik ketoasidozdan kardeş kaybı hikayesi olan hastamızın sistem muayenelerinde özellik tespit edilmedi ve laboratuvar bulgularında açlık kan şekeri: 208 mg/dl, C-reaktif protein: 59 mg/dl, idrar dansitesi 1005, idrarda keton: +, idrarda glukoz: ++ ve idrar mikroskopisinde 20 lökosit saptandı. Kan gazında PH: 7.38, PCO₂: 37.5 mmHg, HCO₃: 22.6 mmol/L ve BE: -2.3 mmol/L idi. Diğer kan ve idrar bulguları normal sınırlar içindeydi. Bunun üzerine hasta non-ketotik hiperglisemi ve idrar yolu enfeksiyonu ön tanılıyla yatış yapıldı. Odyometrik incelemede bilateral sensorinöral işitme kaybı saptandı. Göz dibi muayenesinde her iki gözde optik atrofi izlenirken, diabetik retinopati bulgusuna rastlanmadı.

Üriner ultrasonografide, her iki böbrekte grade 2 hidronefroz tespit edildi. İşeme sonrası kalan idrar miktarı 50 ml olarak saptandı. Voiding sistoüretrografisinde veziköüretal reflü saptanmadı. Ürodinamik değerlendirme olarak basınç-akım çalışması yapıldı. Düşük kapasiteli (201 ml), boşaltma sorunu olan ve düşük komplianslı mesane izlendi.

Tartışma

Wolfram sendromu; nadir görülen, otozomal resesif kalıtım gösteren, 4. kromozomun kısa kolunda gen defektine bağlı gelişen dismorfogenetik bir hastalıktır. Prevalansı 1/770000 olan hastalığın patogenezi çok iyi bilinmemektedir. Diabet ve sağırılığın birlikte bulunduğu hastalarda mitokondrial tRNA' da mutasyonlar saptanırken, diğer hastalarda bu mutasyon gösterilememiştir [3,4].

Diabetes mellitus Wolfram sendrom'unda ilk ortaya çıkan klinik özelliktir ve yaşamın ilk dekadında, ortalama 6 yaş civarında ortaya çıkar. Yayınlanmış tüm vakalarda diabetes mellitus mevcuttur ve optik atrofi ile birlikteliği tanı için gereklidir [5]. Diabetes mellitus pankreatik beta hücre yetersizliğine bağlı insülin eksikliği sonucu oluştuğu düşünülmektedir. HLA ile ilişkisi yoktur ve otoimmün değildir [6].

Wolfram sendrom'undaki optik atrofi, optik sinirin dejeneratif bir hasarıdır ve genellikle bilateraldir ve ilerleyici görme kaybına neden olur [6]. Optik atrofi DM tanısı sonrası 6 hafta ile 9 yıl arasında ortalama 11-13 yaş civarında başlamaktadır.

Wolfram sendromunun üçüncü komponenti olan Dİ, olguların %66-75'inde izlenmekte ve daha çok 2. dekatta (ortalama 14 yaş) görülen bir bozukluktur. Sensorinöral işitme kaybı olguların %60-70'inde gözlemlenmektedir. İşitme kaybı, orta-yüksek frekanslarda daha belirgin olup ortalama 16 yaşlarında görülür [7,8].

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 [9]. Cremers ve Barret, kendi hastalarında üriner sistem anomali prevalansını sırasıyla % 13 ve % 58 olarak bildirmişlerdir [10,11]. Üriner bozukluklar genelde 10 yaş civarında gözlenirken, daha ileri yaşlarda da (20- 35 yaş) bildirilmiştir [7,8]. Ayrıntılı ürolojik değerlendirmeyi kapsayan geniş seriler olmadığından dolayı, bu değişikliklerin tam mekanizması hala aydınlatılmayı beklemektedir. Ama muhtemel mekanizmalar miyopati, mesane boynu obstrüksiyonu ve Dİ' a bağlı artmış idrar akımı olabilir. Asemptomatik üriner dilatasyon Wolfram sendromunun başlangıç tanısında ve sonrasında da takipler sırasında mevcut olabilir. Bu yüzden, üriner sistem anomalilerinin prevalansı detaylı ürolojik değerlendirme yapılmazsa muhtemelen olduğundan daha düşük tahmin edilebilir. Bizim hastamızda da üriner dilatasyon ve minimal rezidü idrar saptanmasına rağmen, muhtemelen temiz aralıklı kateterizasyon yapmasına bağlı renal fonksiyonlar korunmuş durumdaydı. 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 [12]. Multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmeli ve takip edilmelidir. Erken tanı ve uygun tedavi komplikasyon gelişimini önleyecektir. Sonuç olarak, DM ve optik atrofi birlikteliği olan vakalar, Wolfram sendromu açısından araştırılmalıdır. Erken tanı ve tedavi, morbidite ve mortalite oranını azaltacaktır.

Kaynaklar

1. Wolfram DJ. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: A report of four cases. *Proc Mayo Clin* 1938;13: 715-8.
2. Barret TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997;34(10): 838-41.
3. Barrientos A, Casademont J, Saiz A. Autosomal recessive Wolfram syndrome associated with an 8.5-kb mtDNA single deletion. *Am J Hum Genet* 1996; 58(5): 963-70.
4. Hofmann S, Bezold R, Jaksch M. Analysis of the mitochondrial DNA from patients with Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Mol Cell Biochem* 1997;174(1-2):209-13.
5. Lin CH, Lee YJ, Huang CY. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: report of two patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(10): 1461-4.
6. Jayne AL, Lynne AR, Christopher R, Timothy GB. Wolfram Syndrome. *Reviews End Met Dis* 2003; 4: 53-9.
7. Genis D, Davalos A, Molins A, Ferrer I. Wolfram syndrome: a neuropathological study. *Acta Neuropathol* 1997; 93(4): 426-9.
8. Hattori H, Inada H, Tanaka K. Auditory brainstem responses (ABR) in patients with Wolfram syndrome. *No To Hattatsu* 1998; 30(5): 387-93.
9. 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): 616-7.
10. 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): 1- 16.
11. Barret TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346(8988): 1458-63.
12. Davutoğlu M, Karabiber H, Güler E, Çıtırık D, Özbek A. Wolfram sendromu tanısı alan iki kardeş olgunun retrospektif incelemesi. *Ege Tıp Derg* 2008;47(2): 139-141.