

گزارش یک مورد بیمار مبتلا به سندرم ولفرام

* دکتر زهرا رضوی^۱، دکتر محمد مهدی تقدیری^۲

چکیده

سندرم ولفرام عبارت است از همراهی دیابت شیرین جوانان، آتروفی عصب بینایی، دیابت بیمزه مرکزی و کری حسی عصبی و گاهی سندرم DIDMOAD نیز نامیده می‌شود. این سندرم یک بیماری ارثی اتوزومال مغلوب و نادر با شیوع ۱ در ۷۷۰۰۰۰ نفر می‌باشد. اشکال ناکامل این سندرم، همچنین مواردی که دارای علائم متنوع دیگری بوده‌اند نیز گزارش شده است. سیر طبیعی سندرم ولفرام چنان است که بیشتر بیماران سرانجام دچار اکثر عوارض این اختلال نورودژنراتیو پیشرونده خواهند شد.

دیابت شیرین جوانان و آتروفی عصب بینایی بهترین معیار تشخیصی سندرم ولفرام است. در این مقاله بیماری معرفی می‌شود که مبتلا به دیابت شیرین وابسته به انسولین و دیابت بیمزه مرکزی بود و در بررسی‌های بیشتر آتروفی دو طرفه عصب بینایی و اختلال شنوایی در فرکانس‌های بالا نیز تشخیص داده شد. والدین کودک نسبت خویشاوندی داشته و بیمار اولین مورد مبتلا در خانواده است.

کلید واژه‌ها: آتروفی عصب بینایی / دیابت بیمزه مرکزی / دیابت شیرین وابسته به انسولین /

سندرم ولفرام / DIDMOAD

۱- فوق تخصص غدد کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی همدان
۲- فوق تخصص اعصاب کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی همدان

تاریخ دریافت مقاله: ۸۲/۶/۲۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۸/۱۲

* آدرس نویسنده مسئول:

همدان، بیمارستان اکباتان، دفتر گروه اطفال

تلفن: ۰۸۱۱-۸۲۵۱۲۴۴

*E-mail: razavizahra@yahoo.com



مقدمه

سندرم ولفرام یک بیماری نادر ارثی اتوزوم مغلوب است که شیوع آن را در ۱ در ۷۷۰۰۰۰ نفر گزارش کرده‌اند (۱، ۲). شروع علائم در دوران کودکی و متوسط سن بروز دیابت وابسته به انسولین ۶ سالگی است (۳، ۴).

تظاهرات اصلی در این سندرم دیابت بیمزه، دیابت شیرین^۲ آتروفی عصب بینایی^۳ و ناشنوایی حسی عصبی^۴ می‌باشد و با توجه به حروف اول علائم فوق به این سندرم DIDMOAD هم می‌گویند (۱-۶).

۵۳٪ بیماران مبتلا هر چهار علامت بالا را دارند، اما برای تشخیص این سندرم وجود دیابت شیرین وابسته به انسولین و آتروفی عصب بینایی کافی است (۲، ۳، ۷).

علاوه بر علائم اصلی، ۶۲٪ بیماران دچار علائم عصبی و ۵۸٪ بیماران مبتلا به علائم کلیوی می‌شوند و به همین دلیل بعضی از مؤلفان معتقدند این دو عارضه را نیز باید جزء علائم اصلی سندرم ولفرام دانست (۳، ۷-۱۰).

۷۳٪ بیماران مبتلا دچار دیابت بیمزه مرکزی و ۶۲٪ بیماران مبتلا به کری می‌باشند (۳).

سندرم ولفرام یک بیماری نورودژنراتیو با سیر آهسته پیشرونده می‌باشد (۳، ۴، ۷).

ژن مسئول بیماری که WFS1 نامیده می‌شود و اخیراً هم بنام ولفرامین (Wolframin) شناخته شده (۴)، روی شاخه کوتاه کروموزوم ۴ قرار دارد (۱۱-۱۵). در بسیاری از خانواده‌هایی که دچار این سندرم هستند جهش این ژن شناسایی شده است. دو فرضیه برای پاتوژنز بیماری مطرح است. یکی اینکه نقص در ژن هسته با عملکرد طبیعی میتوکندری تداخل و علائم بیماری را بروز می‌دهد (۱۶، ۱۴، ۱۱)، دوم اینکه نقص در ژن میتوکندری بطور مستقل سبب ایجاد بیماری می‌شود (۱۶).

اما مطالعات هم گروهی (cohort) نقص ژن DNA میتوکندری رانشان نداده است (۴). نتیجه نهایی نقص زنجیره تنفسی میتوکندری و اختلال در عرضه ATP خواهد بود (۱۴، ۱۱).

HLADR2 که گفته می‌شود در برابر ابتلا به دیابت شیرین وابسته به انسولین با ماهیت خود ایمنی محافظت کننده است، در ۴۴٪ بیماران مبتلا به سندرم ولفرام مثبت است (۳، ۷).

از علائم دیگری که در ۲ مورد از بیماران مبتلا به این سندرم مشاهده شده همراهی کمبود ترشح هورمون رشد با اختلال عملکرد هیپوفیز می‌باشد (۱۷).

مواردی از سندرم ولفرام همراه با آنمی پاسخ دهنده به تیامین که سبب بهبود نسبی دیابت شیرین هم شده، گزارش گردیده است (۱۹، ۱۸).

تظاهرات عصبی این سندرم بصورت اختلال شناختی، اختلال تعادل^۵، تشنج، انقباضات ناگهانی و غیر ارادی عضلات^۶، حرکات سریع و غیر ارادی چشم^۷، سرگیجه، اختلال بلع^۸، اختلال تکلم^۹، اختلالات رفتاری و خلقی از قبیل افسردگی شدید (که گاهی منجر به خودکشی می‌شود)، سایکوز و رفتارهای تهاجمی و سندرم پارینود^{۱۰} بروز می‌کند (۲۰، ۹، ۳). سندرم پارینود عبارت است از فلج عضلات مایل فوقانی چشم که منجر به اختلال در نگاه کردن شده و به نام سندرم Dorsal mid brain نیز نامیده می‌شود. این سندرم اکثراً در اثر ضایعات توموری یا عروقی ناحیه مغز میانی (mid brain) بروز میکند.

درگیری کلیوی اغلب بصورت مثانه نوروپاتیک، عفونت مکرر ادراری، هیدرونفروز، دریچه پیشابراه خلفی و انسداد مثانه می‌باشد (۱۰).

متوسط طول عمر بیماران ۳۰ سال و علت مرگ نارسایی تنفسی ناشی از آتروفی ساقه مغز می‌باشد (۳).

در تشخیص افتراقی سندرم ولفرام تمام موارد دیابت جوانان همراه با آتروفی اپتیک، آنمی پاسخ دهنده به تیامین، سندرم آلستروم^{۱۱}، بیماریهای میتوکندری، سندرم Kearns - Sayre^{۱۲} و سندرم لورنس مون بیدل^{۱۳} قرار می‌گیرد.

معرفی بیمار

بیمار پسر ۱۲ ساله‌ای است که به علت کوتاهی قد و بررسی اختلال رشد به درمانگاه غدد معرفی گردید. وی مبتلا به دیابت بیمزه مرکزی از ۱/۵ سال پیش و دیابت وابسته به انسولین از ۲/۵ سال قبل از مراجعه بود. کودک حاصل یک زایمان طبیعی بدون عارضه در بیمارستان بوده و در سابقه قبل و حین تولد نکته مثبتی نداشت. دوره نوزادی را بدون عارضه پشت سر گذاشته و در اوایل کودکی به علت وجود یک صدای اضافی در سمع قلب و بررسی بیشتر در این مورد به متخصص قلب ارجاع و تشخیص نقص «سوراخ» دیواره بین بطنی (V.S.D) برای ایشان داده شد.

در سابقه خانوادگی: والدین دختر عمو - پسر عمو بوده و بیماری خاصی ندارند. دو فرزند دیگر خانواده دختر و درحال حاضر سالمند. سابقه مثبتی از دیابت وابسته به انسولین، اختلال دید، کری و دیابت

1 - Diabetes Insipidus	2 - Diabetes Mellitus	3 - Optic Atrophy
4 - Deafness	5 - Ataxia	6 - Myoclonus
7 - Nystagmus	8 - Dysphagia	9 - Dysarthria
10 - Parinauds		

۱۱ - Alstrom: یک بیمار ارثی اتوزوم مغلوب شامل کاهش شنوایی حسی عصبی، مقاومت به انسولین، رتینوپاتی، نوروپنی و چاقی است.

۱۲ - Kearns - Sayre: یک نوع انسفالوپاتی متابولیک شامل فلج عضلات خارجی چشمی، کاردیومیوپاتی، رتینیت پیگمانتوزا و کم کاری پارائتروئید می‌باشد.

۱۳ - Laurence - Moon - Bardet - Biedl: بیماری اتوزوم مغلوب شامل: چاقی، عقب ماندگی ذهنی، وجود انگشتان اضافی، تأخیر بلوغ، کوتاهی قد و دیسپلازی کلیوی



بر اساس تقسیم بندی تانر^۱ (SMR) در مرحله II بلوغ بود.

در معاینه عصبی: غیر از کاهش میدان دید و اختلال مختصر شنوایی بصورت کاهش خفیف شنوایی در فرکانسهای بالا نکته مثبتی نداشت. وی دچار عدم پیشرفت تحصیلی به علت اختلال یادگیری بود. کاهش قدرت دید کودک بر اساس گزارش چشم پزشکی بسیار شدید و در حد ۲/۲۰ بود که در بررسیهای بعدی آتروفی عصب بینایی علت آن ذکر گردید.

در بررسیهای پاراکلینیک: CT اسکن مغزی و هیپوفیز و سونوگرافی کلیه‌ها طبیعی بود. آزمایش‌های عملکرد تیروئید و کلیه‌ها نیز طبیعی بود. سن استخوانی ۵ ساله (تأخیر قابل توجه نسبت به سن تقویمی) گزارش گردید. وزن مخصوص ادرار ۱۰۱۰ بود.

با توجه به ماهیت پیشرونده بودن بیماری، به مرور زمان امکان بروز هریک از عوارض و علائم ذکر شده این سندرم در بیمار وجود دارد. در حال حاضر بیمار تحت درمان با انسولین به منظور کنترل دیابت شیرین و وازوپرسین (دیابت بیمزه) بوده و برای وی عینک تجویز شده است. به جهت تشخیص زودرس هریک از عوارض محتمل که ممکنست بروز کند بطور مرتب تحت معاینات دقیق و پیگیری قرار داد. به علت تأخیر در مراحل بررسی، اصلاح، پذیرش و چاپ مقاله لازم به ذکر است که بیمار در حال حاضر ۱۵ سال داشته و پیگیری وی ادامه دارد، اکنون در مرحله ۴ بلوغ قرار دارد، در دوران جهش رشد قدی است و منحنی رشد قدی وی در حدود ۲/۸ - انحراف معیار است. به علت علائم افسردگی تحت نظر روانپزشک می‌باشد، به علت کمپلیانس ضعیف کنترل دیابت شیرین در حد ضعیف است.

بیمزه در بستگان نزدیک وجود نداشت.

بیمار در زمان مراجعه، به علت دیابت وابسته به انسولین تحت درمان با انسولین متوسط‌الاثرو کوتاه اثر دو بار در روز و اسپری وازوپرسین یکبار در روز بوده و شکایتی از اختلال دید نداشت و تنها یکسال بعد از مراجعه دچار کاهش دید هر دو چشم گردید.

در معاینه فیزیکی: بیمار پسری بود با جثه کوچک و قیافه ظاهری طبیعی. وزن وی حدود ۲/۵ - انحراف استاندارد زیر حد متوسط سن و قد وی ۳ - انحراف معیار زیر حد متوسط سن بود.

گرچه کمبود ترشح هورمون رشد همراه با اختلال عملکرد هیپوفیز در دو مورد از سندرم ولفرام گزارش شده ولی در این بیمار در اسکن مغز، هیپوفیز و حفره زین ترکی سالم گزارش شد و آزمایش هورمون رشد (GH) به روش تحریکی طبیعی بود. در طول مدت پیگیری حداقل سرعت رشد طبیعی متناسب با سن و مرحله بلوغ نیز طبیعی بود. بدین ترتیب با توجه به کنترل نامناسب دیابت شیرین، سوء تغذیه (به نحو مشهود باعث کمبود وزن کودک بود)، بیماری قلبی و مشکلات ملکولی زنجیره تنفسی سلولی که اختلال در عرضه انرژی را باعث می‌شود (پاتوژنز سندرم ولفرام) می‌توان کوتاهی قد وی را به آنها ارتباط داد. فشار خون بیمار طبیعی و پوست وی خشک بود. اندازه تیروئید بر اساس معیار سازمان بهداشت جهانی درجه Ib تعیین گردید. در سمع قلب سوفل سیستولیک ۳/۶ با حداکثر شدت در کناره چپ جناغ شنیده می‌شد.

در معاینه دستگاه تناسلی: آلت و بیضه‌ها به شکل طبیعی پسرانه و

منابع:

- 1- Fredric D. Vision loss In: Swaiman K F, Ashwal S, Ferriero D M. Pediatric neurology principles and practice. 4th ed, Elsevier 2006; 77-96
- 2- Braunstein G D. Hypothalamic syndromes In: Degroot J, Jameson L J. Textbook of Endocrinology. 4th ed Saunders. 2001; 270
- 3- Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes mellitus in children In: Behrman, Kliegman, Jensen. Nelson Text book of pediatrics 17th ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 2004; 1949-1972
- 4- Sperling M. Diabetes mellitus In: Sperling MA. Pediatric endocrinology 2nd ed Saunders 2002; 323-366
- 5- Eisenbarth G S, Vegre C F. Immunoendocrinology syndromes In: Larsen P R, Kronenberg H M, Melmed S, Polonsky K S. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: W. B. Saunders. 2002; 1763-1776
- 6- Muglia L J, Majzoub J A. Disorders of the posterior pituitary In: Sperling M A. Pediatric endocrinology 2nd ed Saunders 2002; 289-322
- 7- Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of wolfram (DIDMOAD) syndrome. Lancet 2 Dec 1995; 346: 1458-63
- 8- Wolfram syndrome, lancet 1: 1075, 1986 editorial
- 9- Leiva Santana C, Carromarinez A, Argiles A. Neurologic manifestations in wolfram syndrome. Revue neurol paris 1993; 149 (1): 26-9
- 10- Caione p, Mazzeo D, Dimarco A, Capozza W, Ceriati E. Wolfram syndrome: Peculiar Urologic aspects, Minerva, Pediatr 1995; 47 (3): 77-81
- 11- Rotig A, Cormier V, Chatelain P, Francois R, Saudubray JM. Deletion of mitochondrial DNA in case of early - onset diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness (Wolfram syndrome). J Clin Invest. 1993; 91(3): 1095-1098
- 12- Barrientos A, Volpini V, Casade Mont J. A nuclear defect in the 4 P 16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletion in families with wolfram syndrome. J Clin Invest 1 Apr 1996; 97(7): 1570-6
- 13- Scolding NJ, Kellar wood HF, Sow C. wolfram syndrome: hereditary diabetes mellitus with brain stem and optic atrophy. Ann. Neurol Mar 1996; 39(3): 352-60.
- 14- Bu X, Rotter JI. Wolfram syndrome: a mitochondrial. Mediated disorder? Lancet. 4 Sep 1993; 342: 598-600
- 15- Polymeropoulos MH, Swift RG, Swift M. linkage of the gene for wolfram syndrome to markers on the short arm of chromosome 4 Nat. Genet. Sep 1994; 8(1): 95-7
- 16- Reardon W, Ross JM, Sweeney MG. Diabetes Mellitus associated with a pathogenic point Mutation in mitochondrial DNA. Lancet. 1992; 340: 1376.
- 17- Soliman AT, Bappul B, Darwish A. Growth hormone deficiency and empty sella in DIDMOAD syndrome: an endocrine study. Arch Dis. Child Sep 1995; 73(3): 251-3
- 18- Borgna P C, Maradi P, Dinellin L. Thiamine responsive anemia in DIDMOAD syndrome: J pediatr 1989; 114: 405-410
- 19- Abbud M R, Alexander D, Najjar S S. Diabetes mellitus, thiamine dependent megaloblastic anemia, and sensorineural deafness associated with deficient alpha-ketoglutarate dehydrogenase activity. J pediatr 1985 107: 537
- 20- Swift R G, Sadler DB, Swift M: Psychiatric findings in wolfram syndrome homozygotes. Lancet 1990; 15(336): 667-9