

УДК 616.631.11+616.379-008.64+616.833.115

М.О. Ризничук¹, В.П. Пішак², Т.М. Крецу³, В.П. Дмитрук³, М.І. Костів³

Клінічний випадок неповної форми синдрому Вольфрама

¹ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці²Національна академія педагогічних наук України, м. Київ³КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):71-74; doi 10.15574/SP.2019.100.71

For citation: Ryznychuk MA, Pishak VP, Kretsu TN, Dmitruk VP et al. (2019). Clinical case of incomplete form of Wolfram Syndrome. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 71-74. doi 10.15574/SP.2019.100.71

Синдром Вольфрама (WS, DIDMOAD-синдром) — це автосомно-рецесивне дегенеративне захворювання із прогресуючим перебігом. Повний синдром включає чотири складові: цукровий діабет 1 типу, центральний нецукровий діабет, атрофію зорових нервів і нейросенсорну туговухість. Неповна форма синдрому проявляється поєднанням цукрового діабету 1 типу та центрального нецукрового діабету.

Наведений клінічний випадок неповної форми синдрому Вольфрама у дитини. Першою ознакою синдрому був розвиток нецукрового діабету центрального генезу в одnorічному віці, через два роки розвинувся цукровий діабет 1 типу. Атрофію зорових нервів та туговухість упродовж усього періоду спостереження не виявлено.

У пацієнтів із нецукровим діабетом при погіршенні стану необхідно провести діагностику цукрового діабету 1 типу. При виявленні останнього слід запідозрити наявність у дитини синдрому Вольфрама та провести тестування слуху та зору з метою раннього виявлення туговухості та/або атрофії зорового нерва.

Ключові слова: неповна форма синдрому Вольфрама, нецукровий діабет, цукровий діабет 1 типу, діти.

Clinical case of incomplete form of Wolfram Syndrome

MA. Ryznychuk¹, V.P. Pishak², T.N. Kretsu³, V.P. Dmitruk³, M.I. Kostiv³¹Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi²National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine,³Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine

Wolfram syndrome (syn: WS, DIDMOAD syndrome) is an autosomal recessive degenerative disease with a progressive course. The complete syndrome is described, which includes four components: diabetes mellitus (DM), diabetes insipidus (DI), optic nerve atrophy and sensorineural hypacusis. The incomplete form of the syndrome is manifested by a combination of diabetes mellitus and diabetes insipidus.

The case of incomplete form of Wolfram syndrome is presented. The first sign of the syndrome was the development of diabetes insipidus at one year of age, and after two years, diabetes mellitus type I developed. Optic nerve atrophy and sensorineural hypacusis during the entire period of observation were not detected.

Conclusions patients with diabetes insipidus should be diagnosed with diabetes mellitus type I when they are deteriorating. When discovered, the child should be suspected of having Wolfram syndrome and have a hearing and vision test for early detection of optic nerve atrophy and hypacusis.

Key words: incomplete form of Wolfram syndrome, diabetes insipidus, diabetes mellitus type I, children.

Клинический случай неполной формы синдрома Вольфрама

М.А. Ризничук¹, В.П. Пішак², Т.Н. Крецу³, В.П. Дмитрук³, М.І. Костів³¹ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці, Україна²Національна академія педагогічних наук України, г. Київ³КМУ «Областна дитяча клінічна лікарня», г. Черновці, Україна

Синдром Вольфрама (WS, DIDMOAD-синдром) — это автосомно-рецесивное дегенеративное заболевание с прогрессирующим течением. Полный синдром включает в себя четыре составляющие: сахарный диабет 1 типа, центральный несахарный диабет, атрофию зрительных нервов и нейросенсорную туговухость. Неполная форма синдрома проявляется сочетанием сахарного диабета 1 типа и центрального несахарного диабета.

Представлен случай неполной формы синдрома Вольфрама у ребенка. Первым признаком синдрома было развитие несахарного диабета центрального генеза в годовалом возрасте, через два года развился сахарный диабет 1 типа. Атрофия зрительных нервов и туговухость на протяжении всего периода наблюдения не обнаружена.

У пациентов с несахарным диабетом при ухудшении состояния необходимо провести диагностику сахарного диабета 1 типа. При обнаружении последнего следует заподозрить наличие у ребенка синдрома Вольфрама и провести тестирование слуха и зрения на предмет раннего выявления туговухости и/или атрофии зрительного нерва.

Ключевые слова: неполная форма синдрома Вольфрама, несахарный диабет, сахарный диабет 1 типа, дети.

Вступ

Синдром Вольфрама (WS, DIDMOAD-синдром) — це автосомно-рецесивне дегенеративне захворювання із прогресуючим перебігом. Описано повний синдром, який включає в себе чотири складові: цукровий діабет 1 типу (ЦД-1), центральний нецукровий діабет (ЦНД), атрофію зорових нервів (АЗН) і нейросенсорну туговухість (НСТ). Неповна форма синдрому проявляється поєднанням ЦД-1 та ЦНД [5,7,10].

Синдром Вольфрама є рідкісною патологією. Так, її поширеність у Великій Британії становить 1:770 000 [2], у Північній Америці —

1:100 000 [6]. Даних по Україні немає. Повна форма синдрому вперше була описана у 1938 р. Вольфрамом та Вагенером. Додатковими симптомами захворювання є гіпогонадізм, безпліддя, гіпопітуїтаризм [8], мозочкова атаксія, периферична нейропатія, деменція, психічні розлади та проблеми сечовивідних шляхів [3,11,12].

У 1998 р. картовано ядерний ген *WFS1*, який розташований на хромосомі 4p.16.1 і складається з 8 екзонів, мРНК гена експресується в підшлунковій залозі, головному мозку, серці, скелетних м'язах, плаценті, легенях, печінці та нирках. Наразі в ньому виявлено вже понад

170 мутацій. Продуктом експресії гена *WFS1* є трансмембранний гідрофобний глікопротеїн — вольфрамін. Він вбудований у мембрану ендоплазматичного ретикулума та являє собою транспортний білок і відіграє роль у регуляції внутрішньоклітинного кальцієвого обміну [1].

Прогноз при даному захворюванні несприятливий внаслідок розвитку сліпоти, туговухості, ураження нирок і наявності неврологічних порушень. Середня тривалість життя хворих становить 30–40 років. Причинами смерті стають дихальна недостатність у результаті пошкодження дихального центру, аспіраційна пневмонія, неврологічні ускладнення, інфекція, ускладнення з боку сечовидільної системи, суїцид як наслідок важких психічних розладів. Синдром Вольфрама внесений в етіологічну класифікацію ЦД в групу інших генетичних синдромів, поєднаних із ЦД [2].

Клінічний випадок

Пацієнт Б., 2006 р.н. (13 років), мешканець м. Чернівці, учень ЗОШ, звернувся для планової корекції інсулінотерапії в ендокринологічне відділення ОДКЛ м. Чернівці зі скаргами на нічні гіпоглікемії, періодичні болі в нижніх кінцівках, особливо у нічний час. Показники глікемії нестійкі (3,0–12,0 моль/л), гіпоглікемії розвиваються 1–2 рази на тиждень.

Анамнез захворювання. Пацієнт захворів на ЦНД у 2007 р., коли з'явилися скарги на полідипсію, поліурію, сухість шкіри, загальну слабкість. Тоді вперше звернувся в ендокринологічне відділення ОДКЛ м. Чернівці, де був встановлений діагноз. В аналізах сечі відзначено зниження питомої ваги (1,002–1,006 г/л). Упродовж двох років лікувався з приводу ЦНД. Стан хворого був стабільним. У 2009 р. стан пацієнта став різко погіршуватися, з'явилися знову скарги на спрагу, сухість у роті, поліурію, втрату ваги (до 5 кг за два тижні). Хворий госпіталізований в ургентному порядку в ендокринологічне відділення. При обстеженні виявлено ЦД-1 (неімунного генезу). Призначена інсулінотерапія. Стан хворого покращився.

Лікувався амбулаторно та стаціонарно у дитячого ендокринолога, проводилася корекція інсулінотерапії та десмопресину.

Анамнез життя. З перенесених захворювань відзначені ГРВІ 2–3 рази на рік. Акушерсько-гінекологічний анамнез: дитина від I вагітності та I пологів. Спадковість не обтяжена. Зі слів матері, батьки не перебувають у близькості зв'язках. Інвалід дитинства.

Об'єктивний статус. Стан задовільний. ІМТ=23,8 кг/м². Шкірні покриви і слизові оболонки звичайного кольору, вологі, чисті.

Щитоподібна залоза збільшена ІА ступеня, еластична, рухлива, безболісна при пальпації. ЧДД 19 на 1 хвилину. Дихання в легенях везикулярне, хрипи не прослуховуються. Пульс 78 уд./хв, ритмічний, симетричних на обох руках. АТ 110/65 мм рт. ст. Тони серця ясні, ритмічні, патологічних шумів немає. Живіт м'який, безболісний. Печінка і селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Пульсація на артеріях гомілок, стоп збережена. Ріст волосся на нижніх кінцівках не порушений.

Результати досліджень:

- загальний аналіз крові: гемоглобін — 119 г/л, еритроцити — $4,1 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник — 0,9, лейкоцити — $6,7 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 4 мм/год;
- аналіз сечі за Зимницьким (на тлі прийому десмопресину): щільність 1,005–1,020 г/л з переважанням денного (1080 мл) діурезу над нічним (720 мл);
- біохімічний аналіз крові: загальний білок — 73,5 г/л, загальний холестерин — 3,73 ммоль/л, бета-ліпопротеїди — 35 ммоль/л, креатинін — 44,4 мкмоль/л, тимолова проба — 2, загальний білірубін — 8,3 мкмоль/л, сечовина — 6,2 ммоль/л;
- іонограма: рівень кальцію — 2,22 ммоль/л, рівень калію — 4,2 ммоль/л, рівень натрію в плазмі — 138 ммоль/л;
- рівень HbA1c — 7,93%;
- коливання глікемії (8.00–13.00–17.00–19.00–22.00–2.00) при надходженні — 8,0–6,0–10,8–7,6–9,2–6,9 ммоль/л; при виписці — 7,0–8,0–9,2–6,2–8,5–5,7 ммоль/л;
- УЗД щитоподібної залози: сумарний об'єм по Бруну 14,1 см³ (норма 4,3–6,2 см³), структура неоднорідна, великозерниста, множинні дрібні та середні ехо+ та ехо-сигнали; дифузний кровотік підсилений;
- УЗД черевної порожнини: патології не виявлено;
- електронейроміографія нижніх кінцівок: п. peroneus, п. tibialis dexter and sinister — динаміка амплітуд та швидкостей по сегментам збережена; сила скорочень дистальних м'язів справа та зліва достатня;
- доплерографія судин нижніх кінцівок: кровотік на нижніх кінцівках не порушений;
- рентгенографія турецького сідла у двох проекціях: патології не виявлено;

- *аудиометрія*: патології не виявлено.

Висновок невролога: діабетична дистальна полінейропатія, ІА ст.

Висновок окуліста: патології не виявлено.

Висновок отоларинголога: патології не виявлено.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) для всіх установ. На проведення досліджень була отримана поінформована згода батьків дітей або їхніх опікунів.

Дитина наразі отримує інсулінотерапію (болус-базисну терапію актрапідом та протафаном 0,7 Од/кг), препарати десмопресину (мінірін 0,1 – 2 таблетки на добу) та альфа-ліпоеву (тіоктову) кислоти в дозі 300 мг/добу.

Обговорення

Цукровий діабет є ключовим у синдромі Вольфрама та зазвичай є першою ознакою захворювання (середній вік діагностики – 6–15 років), у нашому випадку він проявився після діагностики нецукрового діабету. Існують численні відмінності між початком та перебігом автоімунного діабету 1 типу і діабету при синдромі Вольфрама. Пацієнти, які страждають на даний синдром, мають низьку частоту проявів діабетичного кетоацидозу на момент встановлення діагнозу (лише 3% порівняно з 30% при ЦД-1), при лікуванні виникає значно нижча потреба інсуліну в перші роки після встановлення діагнозу, рідко трапляються мікросудинні ускладнення та рідко знаходять антитіла, притаманні ЦД-1. Коливання глікемії у крові пацієнтів із синдромом Вольфрама впродовж перших років захворювання менш виражене, ніж при класичному розвитку ЦД-1, і це може бути пов'язано із секрецією інсуліну залишковими бета-клітинами підшлункової залози [15].

Ще один компонент синдрому Вольфрама – ЦНД. Він виникає внаслідок втрати вазопресин-продукуючих нейронів у гіпоталамусі. Нейрорадіологи повідомляють про зниження або втрату інтенсивності сигналу в задній частині гіпофізу, що свідчить про відсутність або дегенерацію нейрогіпофізу [4].

У класичному прояві синдрому другою за частотою ознакою буває АЗН (середній вік діагностики – 11 років). У пацієнтів із синдромом Вольфрама трапляються прогресуючі офтальмологічні симптоми, які зазвичай виникають після появи ЦД. Крім АЗН, звуження

полів зору, зниження гостроти зору і кольорового зору є інші офтальмологічні симптоми, такі як діабетична ретинопатія, що трапляється рідко. Також у деяких випадках виявляються патологічні зіничні світлові рефлекси та ністагм. Останніми дослідженнями запропоновано дегенерацію сітківки вважати маркером прогресування захворювання у пацієнтів із синдромом Вольфрама [14].

Глухота при даній патології зазвичай є високочастотною симетричною нейросенсорною втратою слуху, яка найчастіше проявляється у віці 20–30 років життя з повільним прогресуванням [9].

При аналізі аномалій сечових шляхів (гідроуретер, нетримання сечі, рецидивні інфекції) у пацієнтів із синдромом Вольфрама виявлено, що ці вади трапляються приблизно у 66% хворих. Вади сечовидільної системи включають обструкцію сечоводів, атонічний сечовий міхур і нетримання сечі [13].

На сучасному етапі не існує етіотропної та патогенетичної терапії синдрому Вольфрама. Для лікування пацієнтів використовується симптоматична терапія.

Виходячи з наведеного клінічного випадку, в усіх хворих на нецукровий діабет необхідно стежити за рівнем глюкози у крові, особливо при погіршанні стану. Якщо у дитини розвивається поєднання цукрового, нецукрового діабету, АЗН та втрата слуху (або наявність хоча б двох компонентів), необхідна консультація генетика для діагностики повної або неповної форми синдрому Вольфрама.

Крім того, офтальмологи повинні знати, що у хворих на цукровий діабет та АЗН без ознак діабетичної ретинопатії необхідно провести тестування слуху, а також зробити аналіз сечі за Зимницьким.

Висновки

У пацієнтів із нецукровим діабетом при погіршанні стану необхідно провести діагностику ЦД-1. При виявленні останнього слід запідозрити наявність у дитини синдрому Вольфрама та провести тестування слуху і зору на предмет раннього виявлення туговухості та/або АЗН.

Знання даного синдрому і своєчасна діагностика є важливими для покращення прогнозу пацієнта, передбачення ускладнень захворювання та забезпечення вчасного генетичного консультування для членів сім'ї.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Silkina MI, Belyakova NA, Lareva AV, Konovalova OV, Rudenko EV. (2016). DIDMOAD-syndrome (Clinical observation). *Vehnevolzhsky medical journal*. 3 (15): 42–3 [Силкіна МІ, Белякова НА, Ларева АВ, Коновалова ОВ, Руденко ЕВ. (2016). Синдром Вольфрама (клінічне спостереження). *Вехневолжский медицинский журнал*. 3(15): 42–3].
- Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. (1995). Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *The Lancet*. 346 (8988): 1458–1463. doi: 10.1016/S0140-6736(95)92473-6.
- Chaussebot A, Bannwarth S, Rouzier C et al. (2011). Neurologic features and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Annals of Neurology*. 69(3): 501–508. doi: 10.1002/ana.22160.
- Galluzzi P, Filisomi G, Vallone IM, Bardelli AM, Venturi C. (1999). MRI of Wolfram syndrome (DIDMOAD). *Neuroradiology*. 41: 729–731.
- Hardy C, Khanim F, Torres R. (1999). Clinical and molecular genetic analysis of 19 Wolfram syndrome kindreds demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1. *Am J Hum Genet*. 65: 1279–1290.
- Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. (1995). Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care*. 18(12): 1566–1570. doi: 10.2337/diacare.18.12.1566.
- Maleki N, Bashardoust B, Zakeri A, Salehifar A, Tavosi Z. (2015). Diabetes mellitus, diabetes insipidus, optic atrophy, and deafness: A case of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Curr. Ophthalmol*. 27(3–4): 132–135. doi: 10.1016/j.joco.2015.11.003
- Medlej R, Wasson J, Baz P et al. (2004). Diabetes mellitus and optic atrophy: A study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 89(4): 1656–1661. doi: 10.1210/jc.2002-030015.
- Plantinga RF, Pennings RJ, Huygen PL. (2008). Hearing impairment in genotyped Wolfram syndrome patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 117: 494–500.
- Rando TA, Horton JC, Layzer RC. (1992). Wolfram syndrome: evidence of a diffuse neurodegenerative disease by magnetic resonance imaging. *Neurology*. 42: 1220–1224.
- Swift RG, Sadler DB, Swift M. (1990). Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. *The Lancet*. 336(8716): 667–669. doi: 10.1016/0140-6736(90)92157-D.
- Urano F. (2016). Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Current Diabetes Reports*. 16(1): 1–8. doi: 10.1007/s11892-015-0702-6.
- Viswanathan V, Medempudi S, Kadiri M. (2008). Wolfram syndrome. *J Assoc Physicians India*. 56: 197–199.
- Zmyslowska A, Fendler W, Niwald A. (2015). Retinal thinning as a marker of disease progression in patients with Wolfram syndrome. *Diabetes Care*. 38: e36–e37.
- Zmyslowska A, Fendler W, Szadkowska A. (2015). Glycemic variability in patients with Wolfram syndrome is lower than in type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 52: 1057–1062.

Відомості про авторів:

Ризничук М.О. — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та медично генетики ВДНЗУ «Буковинський ДМУ». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Пішак В.П. — д.мед.н., проф., академік Національної академії педагогічних наук України, м. Київ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Крецу Т.М. — зав. відділенням дитячої ендокринології Обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Дмитрук В.П. — лікар-ендокринолог дитячий відділення дитячої ендокринології Обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Костів М.І. — лікар-ендокринолог дитячий консультативно-діагностичного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2019 р., прийнята до друку 16.05.2019 р.

XIII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»

Вельмишановний(а)

Національна академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Асоціація педіатрів України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Національний медичний університет імені О.О. Богомольця та Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика запрошують Вас взяти участь у роботі XIII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», який відбудеться 9–11 жовтня 2018 року в м. Києві в Конгрес-холі «Президент-готелю».

Відкриття конгресу 9 жовтня 2018 р. о 10.00 годині у Конгрес-холі «Президент Готелю» (вул. Госпітальна, 12).
Регістрація учасників: 9 жовтня 2018 р. з 8.00 у фойє Конгрес-холу «Президент Готелю» (вул. Госпітальна, 12).
Проїзд: станція метро «Палац спорту».

Учасники конгресу мають змогу отримати сертифікат для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії та зарахувати встановлену кількість балів відповідно до «Шкали значень різних видів діяльності лікарів (провізорів) у період між передатестаційними циклами» (Наказ МОЗ від 07.07.2009 р. №484, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 27.07.2009, №693/16709).

Телефони для довідок: +38 050 387-22-83; 044 401-81-33

E-mail: info@pcongress.org.ua

Сайт: www.pcongress.org.ua