

## Üç Olgu Nedeniyle Wolfram Sendromu

Melis Palamar (\*), Tahir Atik (\*\*), Önder Üretmen (\*\*\*), Süheyla Köse (\*\*\*\*), Ali Fuat Şaşoğlu (\*\*\*\*\*)

### ÖZET

Wolfram sendromu diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve işitme kaybının eşlik ettiği nörodejeneratif hastalıktır. Bir aileden 3 olgu nedeniyle Wolfram sendromunun oftalmolojik ve sistemik bulguları rapor edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Wolfram Sendromu, DIDMOAD Sendromu, oftalmolojik muayene, optik atrofi

### SUMMARY

#### Wolfram Syndrome by the Means of Three Patients

Wolfram syndrome is a neurodegenerative disease which is associated with diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and hearing loss. We report the ophthalmologic and systemic disorders of Wolfram syndrome by the means of 3 patients from the same family.

**Key Words:** Wolfram Syndrome, DIDMOAD Syndrome, ophthalmologic examination, optic atrophy

### GİRİŞ

Otozomal resesif kalıtımla geçen Wolfram sendromu ilk kez 1938 yılında Wolfram tarafından tanımlanmıştır (1). İlerleyen yıllarda farklı araştırmacılar tarafından sendromun diabetes insipidus (DI), işitme kaybı, üriner sistem dilatasyonları ve mesane atrofisi ile beraberliği bildirilmiştir (2-4). Wolfram sendromu ayrıca eşlik eden bulguların baş harflerinin kullanılması ile ortaya çıkan DIDMOAD sendromu adıyla da anılmaktadır (DIDMOAD: Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi, Deafness). Wolfram sendromunun en sık izlenen bulguları, diabetes mellitus, optik atrofi, diabetes insipidus ve sağırlıktır. Günümüze dek tanımlanan tüm olgularda diabetes mellitus ve optik atrofi mutlaka varol-

duğundan dolayı sendromun belirleyici bulguları olarak kabul görmektedir. Wolfram sendromlu olgularda, daha nadir görülmekle birlikte retinada pigment depolanması, renkli görme bozukluğu, kısa boy, serebellar işlev bozuklukları, miyoklonus, santral apne, gastrointestinal dismotilite ve buna bağlı disfaji de bildirilmiştir (5-7). Son zamanlarda Wolfram sendromuna yol açtığı saptanan 4p16 kromozomunda lokalize transmembran bir protein olan "Wolfram sendrom (WFS) geni" klonlanmış ve genetik tanımlama için kullanılması için çalışmalara başlanmıştır (8-10).

Bu çalışmada bir aileden 3 kardeş nedeniyle Wolfram sendromunun oftalmolojik, endokrinolojik, odiyolojik, nörolojik, ürolojik ve genetik bulguları tartışılmıştır.

(\*) Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(\*\*) Uzm. Dr., Özel Kuşadası Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniği

(\*\*\*) Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(\*\*\*\*) Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(\*\*\*\*\*) Uzm. Dr., Balıkesir Askeri Hastanesi KBB Kliniği

Yazışma adresi: Melis Palamar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 35040 Bornova-İzmir E-posta: melispalamar@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 06.03.2006  
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 31.08.2006  
Kabul Tarihi: 12.10.2006

## VAKA TAKDİMİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na görme azalması şikayetiyle pediatri kliniği tarafından refere edilen ve eşlik eden Tip 1 Diabetesi olan aynı aileden 1 erkek ve 2 kız kardeş değerlendirildi. Tüm olgulara oftalmolojik, odiyolojik ve ürolojik tetkikler yapıldı. Mevcut olan endokrinolojik tetkikler genişletilerek yenilendi. Göz dışı muayeneler ilgili klinikler tarafından yapıldı.

Oftalmolojik muayenede olguların görme keskinlikleri alındıktan sonra, ön ve arka segment muayenelerinin yanı sıra görme yollarındaki impuls iletimini değerlendirmek üzere görsel uyarlı potansiyel (VEP) tetkiki uygulandı.

Kardeşlerden en büyüğü olan 17 yaşındaki erkek olguda optik atrofi saptandı (Tablo 1). Diğer iki kız kardeşte ise bilateral optik disklerin temporalleri soluk olarak izlendi (Tablo 1). Büyük olan erkek kardeşte görme keskinliği ışık hissi düzeyinde olduğundan flaş VEP yapılması öngörüldü. Fakat hastanın eşlik eden epilepsi nöbeti öyküsü olduğundan göze uygulanacak olan ışığın epilepsi nöbetini tetikleme riski nedeniyle hastaya flaş VEP uygulanamadı. Diğer iki kız kardeşten 14 yaşında olan olgunun görme keskinlikleri bilateral 3 metreden parmak sayma düzeyinde olarak belirlendi ve uygulanan flaş VEP'de her iki gözünde de P100 dalga latansında gecikme saptanırken, dalga amplitüdü ve dalga konfigürasyonları normal sınırlar içerisinde bulundu. Görme keskinlikleri sağ gözde 0.4, sol gözde ise 0.3 olan 8 yaşındaki olgunun çekilen pattern VEP'inde de bilateral P100 dalga latansında gecikme saptandı. Dalga amplitüdü ve dalga konfigürasyonu normal sınırlar içinde izlendi.

Olguların yapılan fundus muayenelerinde periferik ve santral retina bakışı olağan olarak gözlemlendi. Büyük olan kardeşlerin görme keskinlikleri çok düşük olduğun-

dan ve küçük olan kız olgu da uyum gösteremediğinden görme alanı testi uygulanmadı.

Olguların tümünde diabetes mellitus ve diabetes insipidus mevcut idi. Diabetes mellitusun başlama yaşı ortalama 6 yıl, diabetes insipidusun başlama yaşı ise ortalama 9 yıl olarak saptandı (Tablo 1).

Kulak burun boğaz bakısında büyük kız olgunun nazal septum kaudal kısmında 1 cm çapında perforasyon saptandı. Odiyolojik işitme eşiği ölçümlerinde üç kardeşte de nörosensöriyel işitme kaybı saptandı.

Kız olgularda ultrasonografi ile her iki böbrek toplayıcı sistemde dilatasyon saptandı. Erkek olguda ise her iki böbrekte hidronefroz ve konjenital megaüreter izlendi.

Olguların 4 kuşaklık aile ağacı ile genetik özellikler değerlendirildi (Tablo 2). Wolfram sendromuna ait klasik bilgilere uygun şekilde otosomal resesif geçişle uyumlu bulgular elde edildi.

## TARTIŞMA

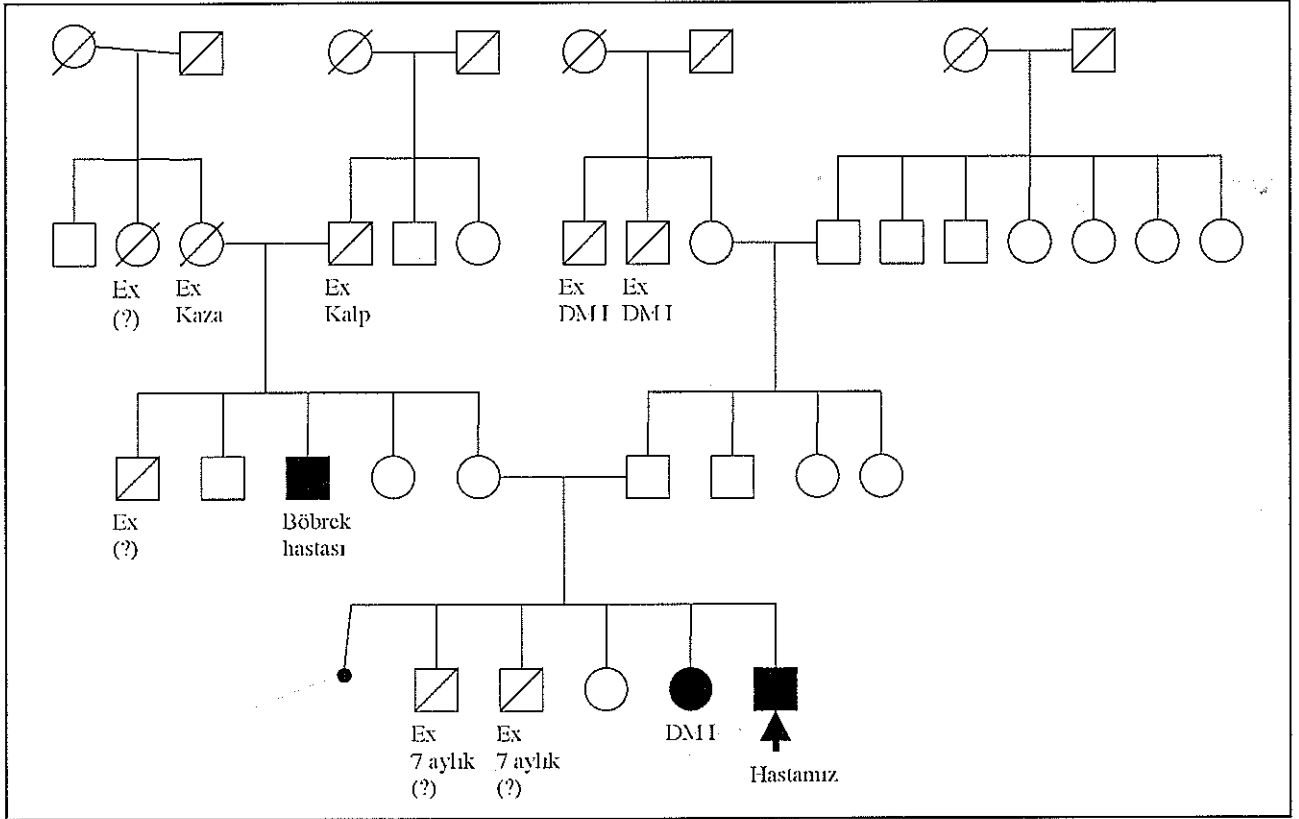
Wolfram sendromlu olgularda genellikle ilk ortaya çıkan ve en sık görülen klinik bulgu diabetes mellitustur. Olgularımızın tümünde (%100) DM saptanmıştır. Bu bulgu çok merkezli yapılmış olan 45 ve 98 olguyu kapsayan çalışma sonuçları ile ve ülkemizden yapılan çalışmalar ile benzer olarak bulunmuştur (7,11,12,13). Çalışmamızdaki 3 olguda da ilk ortaya çıkan bulgu DM olup, bunu sırasıyla diabetes insipidus, optik atrofi, işitme kaybı ve üriner sistem bozuklukları izlemektedir. Olgularımızın tümünde DM, Dİ, optik atrofi, sağırılık ve ürolojik semptomlar ilk dekada ortaya çıkmıştır. En büyük olan 17 yaşındaki erkek olguda saptanan epileptik nöbetler ise ikinci dekada başlamıştır. Bu bulgu optik atrofi ve DM'nin birinci, Dİ ve sağırılığın ikinci, renal anomalilerin üçüncü, nörolojik bozuklukların da dördüncü dekada ortaya çıktığını bildiren (7,10,11) çalışmalardan farklıdır.

Wolfram sendromunda optik atrofi, DM ile beraber en sık görülen bulgu olup prevalansı %95-100 olarak bildirilmektedir (7). Optik atrofinin başlangıcı ise 11-12 yaşlar olarak belirtilmektedir (7). Bizim olgularımızın tümünde optik atrofi saptanmış olup başlangıç yaşı olguların tümünde 6 yıl olarak saptanmıştır. Bu yaş, literatürde bildirilen optik atrofi başlama yaşından daha erkendir (2,7). Postmortem çalışmalarla da desteklenecek şekilde Wolfram sendromunda görülen optik atrofinin sendromun etiyopatogenezinde suçlanan nörodejeneratif değişikliklerin bir parçası olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir (14). Tüm olgularımızda optik atrofiye yol

Tablo 1. Wolfram sendromlu olguların klinik bulguları

	1	2	3
Cinsiyet	E	K	K
Yaş (yıl)	17	14	8
Bulguların Başlama Yaşı (yıl)			
Diabetes Mellitus	3	8	8
Optik Atrofi	6	6	6
Diabetes İnsipidus	11	8	8
İşitme Kaybı	7	6	6
Üriner Sistem	6	8	8

Tablo 2. Dört kuşaklık Wolfram ailesi aile ağacı



açacak herhangi bir göz hastalığının bulunmaması, çift taraflı görülmesi, VEP'de latans gecikmesinin saptanması olaya optik sinir ve görme yollarının katıldığını göstermektedir. Bu bulgular da Wolfram sendromuna eşlik eden optik atrofinin nörodejeneratif değişikliklere bağlı olarak geliştiği teorisini destekler niteliktedir.

Wolfram sendromunda rastlanan ikinci endokrinolojik bozukluk olan diabetes insipidusun prevalansı literatürde %32-73 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Başlangıç yaşının ise 14-16 yıl arasında olduğu rapor edilmiştir (5,7). Bizim olgularımızın tamamında Dİ saptanmış olup başlama yaşı ise 8-11 yıl arasında değişmek üzere ortalama 9 yıl olarak bulundu.

Wolfram sendromunda üriner sistemde görülen değişikliklerin miyopati, mesane boynu dejenerasyonu ya da Dİ nedeniyle idrar atılımının fazla olmasına bağlanmıştır (3). Fakat Dİ mevcut olmayan olgularda da üriner sistem dilatasyonlarının saptanması, asıl sorunun inervasyondan sorumlu sinirlerde olabileceğini desteklemektedir (2). Ürolojik olarak en sık görülen bulgular, hidroüreter, hidronefroz, hipertrofik ve atonik mesanedir. Olgularımızın tamamında (%100) üriner sistem dilatasyonları saptanmıştır. Erkek olgumuzda üriner sistem dilatasyonu yanı sıra ek olarak mesanenin fibrotik ve

işemenin ise disfonksiyonel olduğu saptandı. Literatürde bildirilen üriner sistem dilatasyonu oranı %13-58 arasında değişmektedir (5,7).

Wolfram sendromunun bir semptomu olan işitme kaybı prevalansı literatürde %39-62 olarak, başlangıç yaşı ise 16 olarak bildirilmektedir (5,7). Literatürde nazal septal perforasyon olgusu saptanmamıştır.

Sonuç olarak, Wolfram sendromu nörodejeneratif bir hastalıktır. En sık görülen bulguları diabetes mellitus ve optik atrofidir. Bu sendrom göz önüne alınarak, eşlik edebilecek semptomlara yönelik yapılacak araştırmalar sayesinde olgulara daha erken tanı konulması imkanı vardır. Özellikle genetik araştırmalar ile hastalığın erken dönemde tespiti mümkün olabilecek ve ailelere genetik danışmanlık ile daha fazla yardımcı olunabilecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Wolfram D: Diabetes Mellitus and optic atrophy among sibilings report of 4 cases. Mayo Clin Proc 1938;13:715-8
2. Najjar SS, Saikaly MB, Zaytoun GM: Association of diabetes insipidus, Diabetes Mellitus, optic atrophy and deafness. The Wolfram or DIDMOAD Syndrome. Arch of Disease in Childhood 1985; 60: 823-8

3. Cooper IS, Ryneerson EH, Bailey AA, Kohner EM: The association of juvenile Diabetes Mellitus and optic atrophy; clinical and genetic aspects. *Q J Med* 1966;35: 385-405
4. Minton JA, Rainbow LA, Ricketts C, et al: Wolfram syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 53-9
5. Cremers CWRJ, 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 Paediatrica Scandinavica* 1977; Supp: 264
6. Cillino S, Anastasi M, Lodato G: Incomplete Wolfram syndrome; clinical and electrophysiologic study of two familial cases. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227: 131-5
7. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF: Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1458
8. Polymeropoulos MH, Swift RG, Swift M: Linkage of the gene for Wolfram syndrome to markers on the short arm of chromosome 4. *Nat Genet* 1994; 8: 95
9. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 838-41
10. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, et al: A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nature Genet* 1998; 20: 143
11. Batioğlu F, Şimşek T, Şimşek E, Atmaca L: Wolfram sendromu. *MN Oftalmoloji* 1998; 5(2): 205-8
12. Or M, Yüceoğlu P, Saroğlu Y, Lordoğlu K: Bir olgu nedeni ile diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık: DIDMOAD-Wolfram sendromu. *T Oft Gaz* 1985; 15(1)
13. Erkılıç K, Mirza GE, Ekinciler OF, Mirza M: Wolfram (DIDMOAD) sendromlu olgularımız. Köker ÖF, Ersöz TR, Mürşitoğlu M ve ark. (Ed.ler): Adana: Çukurova Üni Basımevi TOD XXIII. Ulus Kong Bült 1989; 1: 371
14. Carson Mj, Slager UT, Steinberg KM: Simultaneous occurrence of diabetes mellitus, diabetes insipidus and optic atrophy in a brother and sister. *Am J Dis Child* 1977; 131: 1382-5