

הרשת למחלות נדירות ותרופות יתומות

תרגום הפורטל אורפנט לשפה העברית מבוצע ביוזמת צוות המכון למחלות נדירות

המרכז הרפואי שיבא תל השומר

תסמונת וולפרם (Wolfram syndrome)

אסמכתא ב'אורפה': ORPHACode3463

הגדרת המחלה

הפרעה אנדוקרינית, גנטית, נדירה המתאפיינת בסוכרת סוג I (type I diabetes mellitus (DM)), סוכרת תפלה (DI), (diabetes insipidus), חרשות חושית-עצבית (sensorineural deafness (D)), ניוון דו-צדדי של עצב הראייה (bilateral optical atrophy (OA)) וסימנים נירולוגיים.

תקציר

אפידמיולוגיה

אומדן השכיחות של תסמונת וולפרם (WS) ברחבי העולם הוא 1/770,000.

תיאור קליני

ניתן להבחין בין 2 סוגים של תסמונת וולפרם (WS): סוג 1 (WS1) וסוג 2 (WS2). ב-WS1 המחלה מתחילה בעשור הראשון לחיי החולה, ומתבטאת בסוכרת סוג I (DM) (91% מהמקרים) ובניוון עצב הראייה (OA) (87%). חולים מדגימים ירידה הדרגתית בחדות הראייה ואיבוד יכולת ההבחנה בצבעים. בעיות עיניים חריגות פחות תדירות כוללות תגובה חריגה של האישונים לאור (abnormal papillary light reflexes), ריצוד עיניים (nystagmus), ירוד (קטרקט), מקולופתיה פיגמנטרית (pigmentary maculopathy), רטינופתיה (retinopathy) (פיגמנטרית או סוכרתית) וגלאוקומה. 50% מהחולים מפתחים גם סוכרת תפלה (DI) ומידה מסוימת של חרשות (מתקדמת בקצב איטי בתדרים גבוהים). הטווח הפנוטיפי המלא מודגם ב-65% מהמקרים. מאפיינים נוספים עלולים לכלול ליקויים בדרכי השתן (מיימת השופכן (hydrourerter), אי-נקיטת שתן (urinary incontinence), זיהומים נשנים), מעורבות נירולוגית (שיגשון (ataxia), ריטוט שרירי (myoclonus), אפילפסיה, היפוסמיה (hyposmia) ומוגבלות קוגניטיבית (cognitive disability)) כמו גם ביטויים פסיכיאטריים (דיכאון). סיבוכים מסכני חיים, לרבות דום נשימה על רקע מרכזי (central apnea) (עקב הפרעה בולברית (bulbar dysfunction)) מתרחשים לעתים קרובות ועלולים להוביל לדלקת ריאות משאיפה (aspiration pneumonia) נשנית. תסמינים נוספים שדווחו הם הפרעות במערכת העיכול (תנועות לקויה של המעיין (bowel dysmotility), שיתוק קיבה (gastroparesis) ואי-שליטה בסוגרים (bowel incontinence)), תת-פעילות בלוטת המין (hypogonadism) ועיכוב/הפרעה בהתפתחות המינית. חולים עם WS2 מדגימים התייצגות מוקדמת של ניוון עצב הראייה (OA), סוכרת סוג I (DM), חרשות חושית-עצבית (D) ותוחלת חיים מקוצרת, אך אינם מדגימים סוכרת תפלה (DI).

אטיולוגיה

זוהו 2 גנים הגורמים למחלה: WFS1 (4p16.1) ו-CISD2 (4q24). WFS1 מקודד וולפרמין (Wolframin), חלבון המוגבל לרשתית האנדו-פלזמית (endoplasmic reticulum (ER)) וממלא תפקיד בהומאוסטזיס של הסידן ובתגובת חלבונים פרושים (unfolded protein response). מוטציות ב-WFS1 אחראיות למרבית הפנוטיפים של תסמונת וולפרם (WS) וכן להתפתחות WS1. CISD2 מקודד את חלבון ERIS, הממוקם באופן דינמי בין הרשתית האנדו-פלזמית (ER) לרקמה החיצונית של מיטוכונדריה, וממלא תפקיד בוויסות הומאוסטזיס של גלוקוזה, רגישות אינסולין להומאוסטזיס של סידן ועיכול עצמי של התא (autophagy). מוטציות ב-CISD2 אחראיות להתפתחות WS2.



הרשת למחלות נדירות ותרופות יתומות

תרגום הפורטל אורפנט לשפה העברית מבוצע ביוזמת צוות המכון למחלות נדירות

המרכז הרפואי שיבא תל השומר

טכניקות אבחון

הקריטריונים הקליניים לאבחון תסמונת וולפרם (WS) הם התפרצות סוכרת סוג I (DM) וניוון עצב הראייה (OA) בצעירים, היסטוריה משפחתית של WS או DM וחרשות חושית-עצבית (D). סריקות MRI מציגות אטרופיה מוחית כללית, בייחוד במוח הקטן, בלשד (medulla), ובגשר; היעדר אות מבלוטת יותרת המוח האחורית; ואות חלש מעצב הראייה. האבחון מאומת באמצעות סקירה גנטית.

אבחנה מובדלת

אבחנה מובדלת כוללת הפרעות מיטוכונדריות כגון סוכרת וחרשות העוברות בתורשה מהאם, נירופתיה תורשתית של עצב הראייה ע"ש לבר (Leber hereditary optic neuropathy), תסמונת מור-Tranebjaerg, ותסמונת ניוון עצב הראייה פלוס בתורשה אוטוזומלית דומיננטית (Autosomal dominant optic atrophy plus syndrome). אבחנות מובדלות אפשריות אחרות הן מחלת שארקו-מארי-טוט (Carcot-Marie-Tooth) סוג 5 הקשורה לכרומוזום-X, אטקסיה ע"ש פרידריך (Friedreich ataxia), אנמיה מגלובלסטית מגיבה לטיאמין (Thiamine-responsive megaloblastic anemia), תסמונת ברדט-בידל (Bardet-Biedl) ואלסטרום (Alstrom). בנוסף תוארו - הפרעה אוטוזומלית דומיננטית המכונה תסמונת דמוית-וולפרם, עם סוכרת סוג I (DM) המופיעה בבגרות, התחלת ניוון עצב הראייה (OA) בצעירים, ו/או לקות שמיעה קשורה.

אבחון טרום-לידתי

במשפחות עם מוטציות גורמות מחלה מאופיינות, ניתן לבצע בדיקה מולקולרית לנשאות ואבחון טרום-הרשה או טרום-לידתי.

ייעוץ גנטי

ההעברה היא אוטוזומלית רצסיבית. ניתן להציע ייעוץ גנטי לזוגות בסיכון הנושאים מוטציה בגן WFS1 או בגן CISD2. בדיקת נשאות עשויה להיות אפשרית כאשר הווריאנט המקושר ל-WFS1 מציב פרטים הטרוזיגוטיים בסיכון לפיתוח חרשות חושית-עצבית (D) בתדרים נמוכים וסוכרת סוג I (DM).

ניהול וטיפול

המחלה מנוהלת בטיפול תומך הכולל בדיקות סקר שנתיות לאיתור סוכרת סוג I (DM), בדיקות ראייה, חרשות חושית-עצבית (D), בדיקה אורודינמית (urodynamic), מחלת כליות וזריקות אינסולין יומיות לצד תזונה מבוקרת לטיפול בסוכרת (DM). יש צורך בטיפול בסוכרת תפלה (DI), דום-נשימה והפרעות במערכת השתן (כלומר, טיפול אנטיביוטי למניעת זיהומים בשתן). יש לבצע בדיקות סקר תקופתיות לזיהוי דיכאון ותסמינים פסיכיאטריים אחרים על מנת להעניק לחולה את הטיפול הרפואי, הרגשי והפסיכולוגי הספציפית הדרוש לו.

פרוגנוזה

התקדמות המחלה למוות בטרם-עת שכיחה, לעתים קרובות כתוצאה מכשל נשימתי.

מבקר מומחה:

- ד"ר וירג'יניה נונס מרטינז (Dr. Virginia NUNES MARTÍNEZ)
- ד"ר מיגואל לופז דה הרדיה (Dr. Miguel LOPEZ DE HEREDIA)

עדכון אחרון: [01-08-2019]

תאריך תרגום: [07-09-2020]

תקציר זה תורגם ומוגש כשירות לציבור בתמיכת:

הרשת למחלות נדירות ותרופות יתומות

תרגום הפורטל אורפנט לשפה העברית מבוצע ביוזמת צוות המכון למחלות נדירות

המרכז הרפואי שיבא תל השומר



מסמך זה מפורסם לצורך מידע בלבד. החומר המפורט בו לא נועד בשום אופן להוות תחליף לטיפול רפואי מקצועי על ידי מומחה מוסמך ואין להשתמש בו כבסיס לאבחון או טיפול.



”למתן חסות אין כל השפעה על תוכן התרגום/מאגר הנתונים והוא אינו בלעדי”