

Zespół Wolframa

ORPHA3463

Definicja choroby:

Zespół Wolframa, znany także jako DIDMOAD to zaburzenie neurodegeneracyjne charakteryzujące się cukrzycą typu 1 (diabetes mellitus-DM), moczówką prostą (diabetes insipidus-DI), głuchotą czuciowo-nerwową (deafness-D), obustronnym zanikiem nerwów wzrokowych (optical atrophy-OA) oraz objawami neurologicznymi. Do innych pokrewnych problemów należy atonia układu moczowego, ataksja, neuropatia obwodowa, zaburzenia psychiczne i(lub) drgawki. Można wyróżnić 2 typy WS: typ 1 i typ 2 (WS1 i WS2).

Epidemiologia:

W Wielkiej Brytanii częstość występowania w wynosi 1/770 000.

Obraz kliniczny:

Choroba rozpoczyna się w pierwszej dekadzie życia cukrzycą (91% przypadków), zanikiem nerwu wzrokowego (87%). U pacjentów występuje postępująca redukcja ostrości widzenia i utrata widzenia kolorów (prowadząca do widzenia 6/60 lub mniejszej w zdrowszym oku w ciągu średnio 8 lat). Do rzadszych nieprawidłowości należy nieprawidłowa reakcja źrenic na światło, oczopląs, zaćma, makulopatia barwnikowa, retinopatia (barwnikowa lub cukrzycowa) oraz jaskra. U 50% pacjentów rozwija się moczówka prosta oraz różnego stopnia utrata słuchu (wolno postępująca o wysokiej częstotliwości występowania). Pełny fenotyp DIDMOAD obserwowano w 65% przypadków. Do objawów dodatkowych należą nieprawidłowości układu moczowego (wodniak moczowodu, nieotrzymanie moczu, nawracające infekcje), zaburzenia neurologiczne (ataksja, mioklonie, padaczka, hiposmia oraz zaburzenia poznawcze) oraz zaburzenia psychiczne (depresja). Często jako powikłanie zagrażające życiu występuje bezdech ośrodkowy (z powodu dysfunkcji opuszki), który może prowadzić do nawracającego, zachłystowego zapalenia płuc. Mogą występować zaburzenia ze strony układu pokarmowego (zaburzenia perystaltyki jelit, gastropareza, nieotrzymanie kału) oraz zaćma obustronna. Odnotowano także hipogonadyzm i opóźnienie lub zaburzenia rozwoju płciowego. U pacjentów z WS2 wczesnie dochodzi do zaniku nerwów wzrokowych, rozwoju cukrzycy oraz głuchoty czuciowo-nerwowej, obniżenia długości życia, ale nie występuje moczówka prosta. WS2 został opisany u 3 spokrewnionych rodzin jordańskiego pochodzenia. Opisano także chorobę dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, określaną jako zespół podobny do zespołu Wolframa, w której cukrzyca pojawia się w wieku dorosłym, w wieku młodzieńczym dochodzi do zaniku nerwów wzrokowych i(lub) upośledzenia słuchu.

Etiologia:

Zidentyfikowano 2 geny sprawcze: *WFS1* (4p16.1), który koduje Wolframinę, białko zlokalizowane w retikulum endoplazmatycznym (ER) i które odgrywa rolę w homeostazie wapnia i odpowiedzi na



niesfaldowane białka. Mutacje genu *WFS1* są odpowiedzialne za większość fenotypów WS i odpowiadają za WS1. Uważa się, że *CISD2* (4q24) zlokalizowany w ER i mitochondriach pomaga utrzymać funkcjonowanie mitochondriów. Mutacje genu *CISD2* odpowiadają za WS2.

Metody diagnostyczne:

Kliniczne kryteria dla rozpoznania WS to cukrzyca o początku w wieku młodzieńczym i zanik nerwów wzrokowych, rodzinna historia WS lub cukrzycy i głuchoty. W badaniach za pomocą rezonansu magnetycznego widoczny jest uogólniony zanik mózgu, szczególnie w mózdzku, rdzeniu przedłużonym i moście; brak sygnału z części tylnej przysadki oraz obniżony sygnał z nerwów wzrokowych. Rozpoznanie potwierdza wynik badania genetycznego.

Rozpoznanie różnicowe:

Rozpoznanie różnicowe obejmuje zaburzenia mitochondrialne takie jak dziedziczna w sposób matczyzny cukrzyca z głuchotą (maternally-inherited diabetes and deafness); dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera, zespół niedokrwistości megaloblastycznej wrażliwy na tiaminę, zespół autosomalnego dominującego zaniku nerwów wzrokowych plus oraz zespół Mohra i Tranebjaerga (sprawdź te terminy).

Diagnostyka prenatalna:

W rodzinach, w których zidentyfikowano mutację sprawczą można przeprowadzić molekularne badanie w kierunku nosicielstwa oraz diagnostykę prenatalną.

Poradnictwo genetyczne:

Dziedziczenie jest autosomalne recesywne. Poradę genetyczną można zaoferować parom z grupy ryzyka. U osób heterozygotycznych *WFS1* występuje ryzyko wystąpienia głuchoty w zakresie niskich częstotliwości i cukrzycy.

Postępowanie i leczenie:

Leczenie jest wspomagające i obejmuje coroczne badania przesiewowe w kierunku cukrzycy, nefropatii, badanie wzroku, badania urodynamiczne oraz iniekcje insuliny i kontrolowanie diety. Wymagane jest leczenie moczówki, bezdechu oraz zaburzeń układu moczowego (profilaktyczna antybiotykoterapia przy infekcjach układu moczowego). Niezbędne są okresowe kontrole pod kątem depresji i innych objawów psychicznych, aby zapewnić pacjentom specjalną pomoc medyczną i psychologiczną.

Rokowanie:

Często z powodu niewydolności oddechowej dochodzi do postępu choroby i przedwczesnej śmierci.



Recenzent-ekspert: Dr Miguel LOPEZ DE HEREDIA i Dr Virginia NUNES MARTÍNEZ

Aktualizacja: Wrzesień 2014

Tłumaczenie: Sierpień 2016

This publication is part of the project / joint action '677024 / RD-ACTION' which has received funding from the European Union's Health Programme (2014-2020).



Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.

