

Синдром Вольфрама, неполная форма. Клинический случай

© О.А. Дианов^{1,2*}, Е.А. Лаврова², В.В. Мальцев¹, Д.А. Олейник¹

¹ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница №2», Тверь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Описаны клиническая картина синдрома Вольфрама у ребенка и данные динамического наблюдения за больным. Диагностика синдрома Вольфрама требует времени, поскольку клинические симптомы проявляются не в момент манифестации заболевания, а, как правило, лишь через несколько лет. Этапность проявлений также варьирует. По данным литературы, нейросенсорная тугоухость отмечается во 2-м десятилетии, а атония мочевого пузыря развивается только к 3-му десятилетию. В данном случае начальные проявления нарушения иннервации мочевого пузыря в виде его дисфункции проявились уже на 1-м году, а нейросенсорная тугоухость сформировалась к 4-му году заболевания. Атрофия диска зрительного нерва у пациента развилась, как и в других исследованиях, в течение 1-го года после начала сахарного диабета. Данный клинический случай подтверждает вариабельность клинической симптоматики синдрома Вольфрама. Последовательность развития всей картины заболевания (в данном случае имеет место неполная форма синдрома — отсутствие несахарного диабета) не всегда совпадает с классическим течением синдрома, что затрудняет своевременную диагностику.

Ключевые слова: синдром Вольфрама, неполная форма, DIDMOAD-синдром, дети, клинический случай.

Incomplete Wolfram syndrome. Clinical case report

Oleg A. Dianov^{1,2*}, Ekaterina A. Lavrova², Vadim V. Maltcev¹, Darina A. Oleynik¹

¹Children's Clinical Hospital №2, Tver, Russia

²Tver State Medical University, Tver, Russia

We describe clinical presentation of Wolfram syndrome and follow-up data in a child. Diagnostics of Wolfram syndrome takes time because clinical symptoms develop not at the time of disease manifestation, but usually several years later. The sequence of manifestations also varies. According to the literature, sensorineural hearing loss occurs in the 2nd decade, and bladder atony develops only by the 3rd decade. In the presented case, initial manifestations of bladder innervation disorders in the form of its dysfunction developed as early as the first year, and sensorineural hearing loss formed by the 4th year of the disease. As in other studies, the patient developed optic disc atrophy within the first year after diabetes onset. This clinical case confirms variability in the clinical symptoms of Wolfram syndrome. The sequence in which the disease picture develops (in this case, there was an incomplete form of syndrome — the absence of diabetes insipidus) does not always coincide with the classic course of syndrome, which complicates timely diagnosis.

Keywords: Wolfram syndrome, incomplete form, DIDMOAD syndrome, children, clinical case report.

Синдром Вольфрама — один из наиболее распространенных синдромов, ассоциированных с инсулинзависимым сахарным диабетом. Синдром, известный также как DIDMOAD-синдром (акроним основных его составляющих: несахарный и сахарный диабет — *diabetes insipidus, diabetes mellitus*, оптическая атрофия — *optic atrophy*, тугоухость — *deafness*), наследуется аутосомно-рецессивно. Всего 20 лет назад, в 1998 г. Т. Strom [1] картировал ген *WFS1* синдрома Вольфрама, который расположен на коротком плече 4-й хромосомы в положении 16 (4p.16.1). Результатом экспрессии данного гена является трансмембранный гидрофобный гликопротеин — вольфрамин. Этот транспортный белок играет роль в регуляции внутриклеточного кальциевого обмена в β -клетках поджелудочной железы и в нервной системе. К настоящему времени обнаружено около 150 мутаций этого гена, затрагивающих любые его участки. В 95% случаев имеют место миссенс- и нонсенс-мутации, а также делеции в 8-м эк-

зоне гена. В результате нарушения структуры белка происходит гибель клеток нервной ткани и β -клеток поджелудочной железы. Как правило, первым признаком синдрома Вольфрама является сахарный диабет. Он диагностируется обычно в 4–6-летнем возрасте. Остальные составляющие синдрома появляются чаще во 2-м и 3-м десятилетиях. Несахарный диабет при синдроме Вольфрама часто развивается в скрытой форме и проявляется ранним и стойким снижением относительной плотности мочи. На фоне дисфункции автономной нервной системы у пациентов часто возникает дилатация мочевыводящих путей — от незначительного расширения мочеточника до гидронефроза с увеличением мочевого пузыря. Глухота при этом синдроме чаще выявляется лишь на аудиограммах, преимущественно в диапазоне высоких частот [2, 3].

Достоверные данные о распространенности синдрома отсутствуют. Основываясь на данных о частоте оптической атрофии при юношеской форме сахар-

ного диабета (1:148), распространенность DIDMOAD-синдрома должна составлять 1 на 100 000 детей. В Англии его распространенность существенно ниже (1 на 770 000). Оба пола поражаются с одинаковой частотой [3].

Для постановки диагноза достаточно сочетание неаутоиммунного инсулинзависимого сахарного диабета и атрофии зрительного нерва у пациента моложе 30 лет [4]. Клиническая картина синдрома Вольфрама достаточно вариабельна: иногда имеют место только сахарный диабет и атрофия зрительного нерва, иногда все компоненты DIDMOAD-синдрома. Поэтому клиницисты различают неполную и полную форму DIDMOAD-синдрома [5].

Описание случая

Пациент З., 14 лет, поступил в феврале 2017 г. в эндокринологическое отделение ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница №2» с жалобами (со слов мамы) на нестабильные показатели гликемии при самоконтроле (от 3,6 до 15 ммоль/л), низкие темпы роста, эпизоды недержания мочи в ночное время.

Из анамнеза: сахарный диабет выявлен в январе 2010 г. (в 6 лет), HbA_{1c} — 10,9%, типичная манифестация с кетоацидозом. В сентябре 2010 г. при обследовании обнаружены дисфункция мочевого пузыря, конституциональная низкорослость, миопия ОУ

средней степени, частичная атрофия диска зрительного нерва (ДЗН).

Наследственность: отягощена по сахарному диабету 2-го типа. Рост мамы — 152 см, рост отца — 170 см.

Течение заболевания относительно стабильное, без кетоацидоза. HbA_{1c} в пределах 6,6–8,2%. Хронических осложнений сахарного диабета, таких как сенсорно-моторная полинейропатия, хайропатия, нефропатия и кардиопатия, не выявлено. Пациент находился на базис-болюсной интенсифицированной инсулинотерапии в режиме многократных инъекций инсулина (при помощи шприц-ручек).

При офтальмологическом осмотре частичная атрофия ДЗН в динамике не нарастала, однако спустя 2 года после начала заболевания появились миелиновые волокна слева. Через 4 года после начала заболевания пациент стал жаловаться на снижение слуха. При аудиографии была выявлена двусторонняя нейросенсорная тугоухость 2-й степени.

В январе 2016 г. был направлен в НИИ детской эндокринологии Эндокринологического научного центра Минздрава России (Москва) на консультацию, где был проведен анализ гена *WFS1* (MIM#:606201, референсная последовательность NM_006005.3) методом параллельного секвенирования на панели custom Ampliseq_DM_H1. Была обнаружена гетерозиготная мутация — мисенс с.1998G>A:p.W666X, а также гете-

Таблица 1. Результаты лабораторно-инструментального обследования пациента с неполной формой синдрома Вольфрама

Параметр	Значение
HbA _{1c} , %	7,6
Антитела к инсулину, Ед/мл (норма до 10)	4,2
Антитела к глутаматдекарбоксилазе	Не обнаружены
Антитела к β-клеткам поджелудочной железы	Не обнаружены
Гликемия, ммоль/л	5,3–12,5
Анализ мочи по Зимницкому	
Диурез, мл	
общий	2155
дневной	1300
ночной	855
Относительная плотность	1010–1016
УЗИ брюшной полости	Реактивное состояние поджелудочной железы. Перегиб желчного пузыря
УЗИ почек, мочевого пузыря	Размеры почек в пределах возрастной нормы. Мочевой пузырь: V=226,0 см ³ , после миксии V=111,0 см ³ . Остаточная моча 49%
Рентгенография кистей рук	Костный возраст соответствует 13,5–14 годам (отсутствует синостоз I пястной кости)
ЭКГ	Синусовая тахикардия. ЧСС 103–110 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца
Офтальмоскопия	ОУ спокойны. Передний отрезок не изменен. Оптические среды прозрачны, равномерное побледнение зрительного нерва, умеренно выражен симптом Кестенбаума (уменьшение количества капилляров на ДЗН), артерии сужены, OS — миелиновые волокна. Границы четкие. Вены умеренно полнокровны, ход не изменен. Диссоциация пигмента. Неполная атрофия дисков зрительных нервов
Невролог	Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
Сурдолог	Двусторонняя нейросенсорная тугоухость 3-й степени
Уролог	Дисфункция мочевого пузыря

розиготная мутация — делеция с.1051_1052insACCTGT CCTTCATCTCCA:p.351_357insYLSFISN, что в конечном счете подтверждает наличие у пациента синдрома Вольфрама. В марте 2016 г. была проведена кохлеарная имплантация.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования (февраль 2017 г.)

Симптомов интоксикации нет. Запаха ацетона в выдыхаемом воздухе не ощущается. Физическое развитие низкое, повышенного питания. Телосложение правильное. Масса тела 46 кг, рост 145 см; SDS роста $-1,97$. ИМТ $21,9$ кг/м²; SDS массы тела $+1,1$. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, умеренной влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Подкожный жировой слой развит избыточно, распределен равномерно. Липодистрофии в местах инъекций инсулина на плечах диаметром до 2,5 см. Внутренние органы — без особенностей. Данные лабораторного и инструментального обследований, а также консультаций специалистов приведены в **табл. 1**.

В результате обследования выставлен следующий диагноз:

Основное заболевание: синдром Вольфрама (инсулинзависимый сахарный диабет; двусторонняя нейросенсорная тугоухость 3-й степени; неполная атрофия дисков зрительных нервов; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря). *Сопутствующие заболевания:* конституциональная низкорослость. Избыточная масса тела.

Лечение

Инсулинотерапия (всего 24 ЕД $\approx 0,6$ ЕД/кг):
перед завтраком инсулин лизпро (Хумалог) — 4 ЕД
перед обедом инсулин лизпро — 5 ЕД
перед ужином инсулин лизпро — 6 ЕД
в 22⁰⁰ инсулин гларгин (Лантус) — 9 ЕД.

Исход и результаты последующего наблюдения

В настоящее время пациент наблюдается в Эндокринологическом центре ГБУЗ Тверской области «КДБ №2».

Обсуждение

Диагностика синдрома Вольфрама требует времени, поскольку клинические симптомы проявляются не в момент манифестации заболевания, а как правило, только через несколько лет. В настоящее время описаны различные комбинации клинических проявлений синдрома [6]. Этапность проявлений также варьирует. По данным литературы [7], нейросенсорная тугоухость отмечается во 2-м десятилетии, а атония мочевого пузыря только к 3-му десятилетию. В данном случае начальные проявления нарушения

иннервации мочевого пузыря в виде его дисфункции проявились уже на 1-м году, при этом данных о формировании гидронефроза и мегауретера на момент обследования получено не было. Нейросенсорная тугоухость сформировалась к 4-му году заболевания при отсутствии несахарного диабета.

Развитие атрофии диска зрительного нерва у пациента совпадает с данными предыдущих исследований данного синдрома у детей — в течение 1-го года после начала сахарного диабета [8–10]. Миелинизация нервных волокон диска зрительного нерва в данном случае лишь усугубляет клиническую симптоматику заболевания. Острота зрения при этой аномалии составляет $0,01-1,0$. Снижение остроты зрения обычно отмечают при поражении макулы. У 50% пациентов с миелиновыми волокнами диска зрительного нерва выявляют осевую миопию, которая может достигать $-20,0$ дптр. В развитии амблиопии при этом синдроме важную роль наряду с рефракционными факторами играет экранирующее действие миелина. Дефекты поля зрения варьируют от расширения слепого пятна до центроцекальных скотом, что зависит от площади миелиновых «хвостов» [10]. Отсутствие антител к глутаматдекарбоксилазе и β -клеткам поджелудочной железы подтверждает неаутоиммунную природу сахарного диабета, что характерно для синдрома Вольфрама. Наличие гетерозиготной мутации в виде мисенса и делеции (характеризующихся умеренной потерей белка) ассоциируется с тяжестью проявления синдрома у данного пациента: сахарный диабет неаутоиммунный, двусторонняя нейросенсорная тугоухость 3-й степени, неполная атрофия дисков зрительных нервов; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. В динамике отмечается ухудшение зрения до $-10,0$ дптр. В настоящее время проводится медикаментозная коррекция атонии мочевого пузыря, однако прогноз в отношении зрения остается неблагоприятным.

Заключение

Данный клинический случай подтверждает вариабельность симптоматики синдрома Вольфрама. Последовательность развития всей картины заболевания (в данном случае имеет место неполная форма синдрома) не всегда совпадает с классическим течением синдрома, что затрудняет своевременную диагностику.

Дополнительная информация

Согласие пациента. Законный представитель пациента дал письменное согласие на публикацию медицинской информации в рамках настоящей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Strom T. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (Didmoad) caused by mutations in a novel gene (Wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet.* 1998;7(13):2021-2028. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/7.13.2021>
2. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (Didmoad) syndrome. *J Med Genet.* 1997;34(10):838-841. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.34.10.838>
3. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK Nationwide Study of wolfram (Didmoad) syndrome. *The Lancet.* 1995;346(8988):1458-1463. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92473-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92473-6)
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Ремизов О.В., и др. *Генетика сахарного диабета у детей и подростков. Пособие для врачей.* — М.: Эндокринологический научный центр РАМН, 2003. [Dedov II, Kuraeva TL, Remizov OV, et al. *Genetica sakharnogo diabeta u detey i podrostkov. Guidelines For Doctors.* Moscow. 2003. (In Russ.)].
5. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И. Случай нетипичного течения DIDMOAD-синдрома. // *Сахарный Диабет.* — 2000. — Т. 3. — №1. — С. 43-45. [Kuraeva TL, Zil'berman LI. Sluchay netipichnogo techeniya DIDMOAD-sindroma. *Diabetes Mellitus.* 2000;3(1):43-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5744>
6. Гришина Д.Ю. *Клинические варианты и молекулярная основа Didmoad-синдрома:* Дис. ... канд. мед. наук. — М. 2013. [Grishina DYu. *Klinicheskie varianty i molekulyarnaya osnova Didmoad-sindroma:* Dissertation. Moscow. 2013. (In Russ.)].
7. Силкина М.И., Белякова Н.А., Ларева А.В., и др. Синдром Вольфрама (клиническое наблюдение) // *Верхневолжский медицинский журнал.* — 2016. — Т. 15. — №3. — С. 42-43. [Silkina MI, Belyakova NA, Lareva AV, et al. DIDMOAD-syndrome (clinical observation). *Upper Volga Medical Journal.* 2016;15(3):42-43. (In Russ.)].
8. Farmer A, Ayme S, de Heredia ML, et al. Euro-WABB: an eu rare diseases registry for Wolfram syndrome, alstrom syndrome and Bardet-Biedl syndrome. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):130. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-130>
9. Табеева К.И., Белая Ж.Е., Арутюнян Д.Б., и др. Didmoad синдром. Клинический разбор. // *Сахарный диабет.* — 2004. — Т. 7. — №2. — С. 60-64. [Tabeeva KI, Belaya ZhE, Arutyunyan DB, et al. Didmoad sindrom. Klinicheskiy razbor. *Diabetes Mellitus.* 2004;7(2):60-64. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5611>
10. *Зрительные функции и их коррекция у детей: Руководство для врачей.* / Под ред. Аветисова С.Э., Кашенко Т.П., Шамшиновой А.М. — М. 2005. [Avetisov SE, Kashchenko TP, Shamshinova AM, Editors. *Zritel'nye Funktsii I Ikh Korrektsiya U Detey. Guidelines For Doctors.* Moscow. 2005. (In Russ.)].

Рукопись получена: 17.03.17

Одобрена к публикации: 07.12.18

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Дианов Олег Августович, к.м.н. [Oleg A. Dianov, MD, PhD]; адрес: Россия, 170023 Тверь, ул. Ржевская, 4 [address: 4 Rzhevskaya street, Tver 170023, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9321-4937>; eLibrary SPIN: 1115-4615; e-mail: dianol@list.ru

Лаврова Екатерина Андреевна [Ekaterina A. Lavrova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9230-7955>; eLibrary SPIN: 9192-4589; email: kate.lav@yandex.ru

Мальцев Вадим Вячеславович [Vadim V. Maltcev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4302-0664>; email: mibavadya@gmail.com

Олейник Дарина Александровна [Darina A. Oleynik, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8767-0485>; email: darina_lavrova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Дианов О.А., Лаврова Е.А., Мальцев В.В., Олейник Д.А. Синдром Вольфрама, неполная форма. Клинический случай. // *Проблемы эндокринологии.* — 2019. — Т. 65. — №1. — С. 46-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8626>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dianov OA, Lavrova EA, Maltcev VV, Oleynik DA. Incomplete Wolfram syndrome. Clinical case report. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(1):46-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8626>