

13. UMPIERREZ G.E., LATIF K. A., MURPHY M. B., LAMBETH H. C., STENTZ F., BUSH A., KITABCHI A. E. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*, 2003, vol. 26, p. 1181-1185.
14. VUDU L. Afecțiunile autoimune ale glandei tiroide. Elaborare metodică, Chișinău, 2004.
15. WANG C., CRAPO L. M. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol metab Clin North Am*, 1997, vol 26, p. 189-218.
16. ZIMMET P. The burden of type 2 diabetes: are we doing enough? *Diabetes & Metabolism*, 2003, vol. 29., supplement 6, p. 6s9-6s18.

SINDROMUL WOLFRAM (DIDMOAD): ASPECTE CLINICE
Adrian Chiriac, Zinaida Anestiadi, Zinaida Alexa, Dumitru Harea
 Catedra Endocrinologie

Summary

Wolfram syndrome: a clinical analysis

Wolfram syndrome is a rare autosomal recessive condition that predisposes to the development of type 1 diabetes mellitus (DM), and optic atrophy (OA). Other clinical features can include diabetes insipidus (DI) and deafness (D). When these are present the condition is often referred to as DIDMOAD. We describe a case of DIDMOAD to highlight the difficult clinical management of this rare condition.

Rezumat

Sindromul Wolfram este o patologie rară cu transmisie autosomal-recesivă, ce predispune la dezvoltarea diabetului zaharat și atrofiei nervului optic. Diabetul insipid, precum și surditatea neurosenzorială de asemenea pot fi componentele acestui sindrom. Prezența acestor maladii la același individ permite de a stabili diagnosticul de sindromul DIDMOAD. Prezentăm cazul clinic al unui pacient cu sindrom DIDMOAD, cu scop de a evidenția dificultățile managementului clinic.

Întroducere

Sindromul Wolfram este o maladie neurodegenerativă cu evoluție progresivă, care este caracterizată prin prezența la același individ a diabetului zaharat juvenil, insulindependent, de genă non-autoimună și atrofiei nervului optic [1,2,5].

Pentru prima dată în 1938 D. J. Wolfram a descris patru cazuri de diabet zaharat și atrofia nervului optic. Mai târziu au fost descrise și alte manifestări clinice, din care cauză Sindromul Wolfram frecvent este atribuit sindromului DIDMOAD. Termenul de sindrom DIDMOAD reprezintă acronimul nozologiilor de bază: diabet insipid, diabet zaharat, atrofia nervului optic și hipoacuzie (**d**iabetes **i**nsipidus, **d**iabetes **m**ellitus, **o**ptic **a**trophy and **d**eafness). Manifestările inițiale ale acestui sindrom sunt tipice, dar nu întotdeauna permanente, astfel încât diabetul zaharat apare în mediu la vârsta de 6 ani, urmat de regulă de atrofia nervului optic la vârsta de 11 ani [2]. În decada a doua a vieții la majoritatea pacienților se dezvoltă diabetul insipid și hipoacuzia. Este posibilă asocierea mai puțin frecventă a altor dereglări neurologice și endocrinologice, cum ar fi atonia vezicii urinare, ataxia, neuropatia periferică, hipogonadismul [2,4]. Este descrisă o incidență înaltă a depresiei și comportamentului psihotic la acești pacienți [3]. Moartea la acești pacienți survine prematur, cel mai frecvent cauzată de afectarea centrilor respiratori, fiind ca urmare a atrofiei trunchiului cerebral.

Prevalența Sindromului Wolfram este estimată la 1/100000 în populația Americii de Nord și 1/770000 în Marea Britanie [1, 5].

Originea genetică a sindromului Wolfram a fost descrisă pentru prima dată în 1998. Studiile familiale presupun că acest sindrom este o maladie genetic determinată, cu transmisie autosomal recesivă, cauzat de prezența mutației în gena WFS 1, care este prezentă pe brațul scurt

al cromosomului 4p16.1. Cercetările de ultimă oră presupun că baza tuturor modificărilor acestui sindrom este disfuncția mitocondrială[2].

Scopul lucrării

Cazul clinic prezintă interes prin faptul că relevă date despre o patologie endocrină rar întâlnită și practic puțin cunoscută. Evoluția progresivă și stadială a maladiei crează dificultăți de diagnostic.

Prezentare de caz clinic

Copilul V., născut 29-III-2002, a fost internat în secția Endocrinologie pediatrică a SCRC „Em.Coțașă” la 22-IV-2003, la vârsta de 1 an și 1 lună. La internare prezenta plângeri la sete exagerată, poliurie până la 3 l/zi, apetit scăzut, capriciozitate.

Datele din istoricul bolii: primele simptome de îmbolnăvire(sete majorată, poliurie cu urină „lipicioasă”) au fost remarcate cu 10 zile în urmă după suportarea unei infecții respiratorii virale ușoare. Inițial a fost internat la spitalul din localitate, unde pentru prima dată au fost depistate valori majorate ale glicemiei(17,0 mmol/l), fiind suspectat Diabet zaharat. Pentru investigații suplimentare și tratament copilul este îndreptat și se spitalizează în secția specializată de Endocrinologie pediatrică.

Date din antecedente: copil născut la termen, de la I sarcină cu m= 3950 g și t= 54 cm. A fost alimentat la sân până la vârsta de 3 luni, apoi cu amestec pe bază de lapte de vaci, după care la copil apar primele simptome de alergii cutanate. În primul an s-a dezvoltat normal: adaugă suficient în pondere, ține capul, șede și merge la timp. Boli infecțioase n-a suportat.

Starea generală la momentul spitalizării este gravă, copilul fiind neliniștit, nervos. Se evidențiază semne de deshidratare minore (limba și tegumentele uscate, turgorul păstrat). Starea de nutriție este bună. Pe pielea feței se remarcă semne de diateză exudativă. Forma craniului este obișnuită, fontanelele- închise, membrele- fără deformații, coloana vertebrală- dreaptă, tonusul muscular bun. Modificări din partea organelor de simț nu se observă (urmărește obiectele în mișcare, aude sunetele). Respirația nazală este liberă. Auscultativ în plămâni murmur vezicular bilateral, fără raluri. Bătăile cordului sunt ritmice, clare cu FCC= 120/min. Abdomenul este moale, nedureros la palpare, ficatul proemină cu 1- 1,5 cm sub nivelul rebordului costal, este moale. Glanda tiroidă vizual și palpator nu se apreciază mărită, clinic semne de disfuncție lipsesc. Organele genitale externe de tip masculin, oformate corect, corespund vârstei.

În baza datelor clinice și a celor din istoricul bolii s-a presupus diagnosticul prezumptiv de Diabet zaharat tip 1 primar depistat, decompensat.

Rezultatele investigațiilor de laborator și instrumentale:

Hemograma: Hb 124g/l; Er $3,8 \times 10^{12}/l$; IC 0,97; L $6,7 \times 10^9/l$; nes 3%; seg 43%; eoz 1%; limf 48%; mon 5% VSH 4 mm/h.

Urograma: cantitatea 70 ml, incoloră, transparentă, densitatea 1007, reacția acidă, proteina abs, glucoza pozitivă, epiteliu plat 0-1 în c/v, leucocite unice, eritrocite abs.

Analiza biochimică a sângelui: ALT 35 Un(N<41), β lipoproteine 33 Un(<40), colesterol 3,4(<4,8), Na 142 mmol/l(130-156), K 4,5 mmol/l(3,5-5,3), Ca 2,23 mmol/l(2,2-2,57), P 1,58 mmol/l(<1,95).

Profilul glicemic : 18.00 - 26,3 mmol/l(s-au administrat 3 Un insulină Actrapid s/c), 22.00 - 8,1 mmol/l, 03.00 - 5,1 mmol/l, 07.00 - 21,5 mmol/l, 10.30 - 24,2 mmol/l, 13.00 - 9,5 mmol/l, 18.00 - 11,2 mmol/l, 21.30 - 12,7 mmol/l, 03.00 - 12,2 mmol/l (insulină Actrapid 8.00 - 3 Un, 13.00- 3 Un, 18.00 - 3 Un, 21.30 - 2 Un). **Glucozuria în 24 ore** 37 g.

La a 6-a zi după spitalizare schema de tratament este suplimentată cu insulină Protofan 7Un/ 24 ore în asociere cu Ins Actrapid 8 Un/24 ore, glicemia fiind: 7.00- 6,0; 10.30- 11,9; 13.00- 8,7; 18.00- 12,7; 21.30- 13,3 mmol/l.

ECG: aritmie sinusală, fcc = 120-150/min.AEC verticală.

Ultrasonografia organelor interne: ficatul puțin mărit în dimensiuni, ecostructura parenchimului omogenă. Semne de pancreatită reactivă. Sistemul colector al rinichiului stâng puțin dilatat, deformat.

R-grafia craniului în proiecție laterală: semne indirecte de hipertensiune intracraniană. Șaua turcească cu apertura deschisă, dorsul osteoporotic, conturul intern clar-net, dimensiuni 7,0x6,0 mm.

Oftalmolog: PNO pal-roză, marginile nete, vasele și retina cu aspect normal.

ORL: rinoscopia, orofaringoscopia, și otoscopia fără schimbări. Neurolog: Sindrom asteno-vegetativ.

Alergolog: Diateză alergică. Bronșită obstructivă recidivantă.

La pacient după administrarea insulinoterapiei a fost observată o tendință de normalizare a glicemiei, însă se menținea setea exagerată și poliuria până la 3-5l /zi, care a impus efectuarea testului Zimnițki, pentru a exclude altă genезă a sindromului poliuro-polidipsic:

Ora	06.00-09.00	09.00-12.00	12.00-15.00	15.00-18.00	18.00-21.00	21.00-00.00	00.00-03.00	03.00-06.00
Cantitatea (ml)	650	900	800	1200	350	400	200	600
Densitatea	1000	1000	1000	1000	1008	1007	1005	1002

În baza datelor obținute (densitate relativă a urinei joasă și diureză crescută) se suspectă prezența Diadetului insipid asociat cu Diabet zaharat, după care se inițiază tratament de probă cu Adiuretin 1picătură i/nazal după care densitatea urinară a crescut până la 1025.

Diagnosticul clinic: Diabet zaharat tip 1, forma gravă, decompensat. Diabet insipid. (Sindrom DIDMOAD incomplet). Diateză alergică. Bronșită obstructivă recidivantă. Sindrom asteno-vegetativ.

La pacient este prezent diabetul zaharat asociat cu diabet insipid, din care cauză se suspectă prezența Sindromului DIDMOAD. Copilul se află la evidența de dispensar în secția de Endocrinologie și este investigat anual, în plan de depistare a altor componente ale acestui sindrom (atrofia nervului optic, hipoacuzie etc.).

Până în anul 2004 copilul a fost spitalizat de 4 ori în legătură cu decompensarea Diabetului zaharat pe fon de hipoglicemii frecvente. Din anul 2004 primește tratament cu insulină Protofan și Novo Rapid după schema intensivă cu doza sumară de până la 19 Un/zi cu stabilirea glicemiei între 5,7-13,9 mmol/l și HbA1c între 10,9-11,5%. După corecția dozei de adiuretin până la 3 picături/zi diureza s-a micșorat până la 1200-1400 ml/zi cu densitatea în limitele 1008-1033.

Discuții

Sindromul DIDMOAD este o patologie foarte rar întâlnită, din care cauză în literatură se întâlnesc descrieri răzlețe numai a unor componente ale acestuia. Cele mai vaste descrieri clinice aparțin savanților Dr. Timothy Barrett (The Children's Hospital, Birmingham, UK) și Dr. Brendan Kinsley (Joslin Diabetes Center, Harvard, Boston).

Centrele medicale ale acestor savanți sunt preocupate de studierea aspectelor patogenice, clinice și de evoluție a sindromului DIDMOAD. Necătând la faptul că în componența acestui sindrom sunt prezente mai multe maladii, componentele de bază sunt considerate diabetul zaharat asociat cu atrofia nervului optic. Debutul maladiilor precum și expresivitatea clinică a lor depinde de vârsta pacientului și de durata maladiei.

Dr. B. Kinsley a observat aceleași stadii evolutive ale DIDMOAD sindromului, ca și T. Barrett, și în baza observațiilor sale menționează că diabetul zaharat se poate dezvolta la vârsta de la 1 până la 26 ani (în mediu la vârsta de 8,2 ani), fiind prima manifestare în 84% cazuri investigate. Diabetul zaharat nu este de genезă autoimună și diferă de diabetul clasic juvenil. Nu se cunosc precis cauzele insuficienței de insulină, însă se presupune afectarea sistemului nervos central (în special a centrilor hipotalamici ce controlează homeostazia glucozei), deoarece toate celelalte componente se dezvoltă pe o bază neurologică alterată. În cadrul sindromului DIDMOAD diabetul zaharat este mai puțin agresiv, și mai rar conduce la apariția complicațiilor microvasculare[4].

Atrofia nervului optic a fost depistată la vârsta medie de 13,1 ani, însă la unii pacienți aceasta a fost prima manifestare a bolii.

Hipoacuzia a apărut la vârsta medie de 14,6 ani, iar diabetul insipid prezent la 51% dintre pacienți a debutat la 15 ani. Dilatarea neurogenă a vezicii urinare a fost semnalată în 54% cazuri și s-a determinat la vârsta de 17,4 ani. Decesul pacienților cu DIDMOAD sindrom a survenit în medie la 28 ani.

La majoritatea pacienților sindromul DIDMOAD se dezvoltă în ordinea descrisă mai sus, însă în literatură sunt descrise cazuri, cu abateri de la evoluția cronologică specifică. Savanții din Rusia [5] au dat publicității câteva cazuri clinice ale pacienților cu DIDMOAD, la care a fost efectuată analiza apariției semnelor clinice după circa 10 ani de la debutul maladiei, cu apariția primară a diabetului insipid după o infecție virală, apoi atrofiei nervului optic asociat cu hipoacuzie și după 7 ani a diabetului zaharat. Apariția componentelor de bază a sindromului descris nu se includ în stadiile cronologice propuse de T. Barrett, astfel savanții ruși presupun că factorii exogeni ar putea provoca modificarea ordinii de apariție a semnelor clinice, fenomen descris și în cazul nostru.

Astfel și în cazul descris de noi presupunem la copil un debut al DIDMOAD sindromului, din care cauză pacientul este la evidența de dispensar și anual este supus investigațiilor paraclinice și consultațiilor specialiștilor (oftalmolog, ORL, neurolog) pentru depistarea timpurie a altor componente ale maladiei.

Concluzii

1. Sindromul DIDMOAD este o patologie de genă neurodegenerativă progresivă, cu manifestări clinice diverse care conduce la o moarte prematură.
2. Stadiile cronologice de apariție a componentelor de bază nu întotdeauna sunt respectate și probabil sunt influențate de prezența factorilor exogeni.
3. Asocierea a două maladii, care fac parte din sindrom, trebuie să impune medicul practic la acțiuni ce țin de examinare în dinamică a pacienților și depistare activă a altor părți componente ale DIDMOAD sindromului.

Bibliografie.

1. Barrett T., Bunday S., Macleod A. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995, 346, p. 1458-1463
2. Eller P., Foger B., Gander R., Sauper T., Lechleither M., Finkenstend G., Patsch J. Wolfram Syndrome: a clinical and molecular genetic analysis. *J Med Genet*, 2001, vol. 38, p. 37.
3. Swift R.G., Sadler D. B., Swift M. Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. *Lancet* 1990, 336, p. 667-669.
4. Wake D., Jadhav V., Whittome L., Campbell I. Wolfram syndrome: DIDMOAD. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, 2005, vol. 5, issue 4, p.236-237.
5. Дедов И., Кураева Т., Ремизов О., Петеркова В., Носиков В., Щербачева Л. Генетика сахарного диабета у детей и подростков. Пособие для врачей. Москва 2003