Review

A case report of Wolfram syndrome

Pooneh Yazdani[1], Daniel Zamanfar[2], Somayeh Rostami Maskopaii[3]

1. Medical Student, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
2. Diabetes Research center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
3. MA of Educational Research, Mazandaran University of Medical Sciences.
*. Corresponding Author: E-mail: Danielzamanfar@ymail.com

(Received 10 January 2017; Accepted 13 March 2017)

Abstract

Wolfram syndrome is a rare neurodegenerative autosomal recessive disorder that usually appears with diabetes mellitus, diabetes insipidus, bilateral optic nerve atrophy and neurosensory deafness. But it has been reported incomplete forms of this syndrome and cases where has a variety of other symptoms, also.

The current report presents a 12-year-old male patient that was under treatment with the diagnosis of diabetes from 1.5 years ago. Patient was complained from decreased vision, brief hearing loss and polydipsia and polyuria that was observed macula and head of optic nerve atrophy on both sides in the examination of the retina. In addition, he had mild neurosensory hearing loss at high frequencies in the audiometry. Also, this patient had bilateral hydronephrosis due to posterior urethral valve (PUV), which despite surgery, the plaintiff was the process of urination and disposal of urine with urine catheter, daily. One of the sick sisters which was Suffering from diabetes died at age 15 years old, but there is no diabetes or vision or hearing problems in other family members.

In patients under 16 years old with non-autoimmune-insulin-dependent diabetes, the smallest neurological disorders should be considered to perform neurological examinations to early diagnose & control of complications of this syndrome.

Keywords: Wolfram syndrome, insulin-dependent diabetes, neurosensory deafness, optic atrophy.

Clin Exc 2017; 6(1): 68-74 (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

تعالی بالینی
آموزشی- پژوهشی
دوره ششم شماره ۱ (۷۴-۶۸)

گزارش یک مورد سندرم ولفرام

پونه یزدانی[۱]، دانیل زمانفر[۲*]، سمیه رستمی مسکوپایی[۳]

چکیده

سندرم ولفرام، یک بیماری ارثی اتوزومال مغلوب و نادر است که معمولاً با تظاهراتی از قبیل دیابت شیرین، دیابت بی‌مزه مرکزی، آتروفی دوطرفه عصب بینائی و ناشنوایی حسی عصبی تظاهر می‌یابد اما اشکال ناکامل این سندرم، همچنین مواردی که دارای علائم مختلف دیگری بوده‌اند نیز گزارش‌شده است. با توجه به شیوع نادر بیماری و اهمیت آن از نظر شناسایی و شناخت بیمار مطالعه حاضر باهدف معرفی موردی از آن انجام‌شده است.

گزارش حاضر مربوط به پسری ۱۲ ساله است که از ۱/۵ سال قبل با تشخیص دیابت شیرین تحت درمان بود که از کاهش بینایی، کاهش مختصر شنوایی و پر نوشی و پر ادراری شکایت داشت. در معاینه‌ی شبکیه، ماکولا و سر عصب بینایی در هر دو طرف آتروفیه بود. در ادیومتری نیز کاهش شنوایی حسی عصبی خفیف در فرکانس‌های بالا داشت. همچنین این کودک به علت مجرای خلفی پیشابراه(PUV) دچار هیدرونفروز دوطرفه نیز شده بود، که علیرغم جراحی، از روند دفع ادرار شاکی بوده و ادرار خود را روزانه توسط کاتتر ادراری، تخلیه می‌کرد. یکی از خواهران بیمار که مبتلا به دیابت بود در سن ۱۵ سالگی فوت گردید، اما در سایر فرزندان خانواده موردی از دیابت یا مشکلات بینایی یا شنوایی وجود نداشت.

براساس یافته‌ها دقت در بررسی و غربالگری و ارجاع به متخصص یکی از الویت می‌باشد ضمن اینکه در افراد زیر ۱۶ سال با دیابت غیراتوایمیون وابسته به انسولین، کوچک‌ترین اختلالات عصبی باید مدنظر گرفته شود تا با انجام معاینات عصبی جهت تشخیص و کنترل زودهنگام عوارض این سندرم، اقدام گردد.

واژه‌های کلیدی: سندرم ولفرام، دیابت وابسته به انسولین، کاهش شنوایی حسی عصبی، آتروفی اپتیک.

مقدمه

سندرم ولفرام، یک بیماری اثری اتوزومال مغلوب و نادر با شیوع ۱ در ۷۷۰۰۰۰ نفر هست می‌باشد(۲-۱). این بیماری، اولین بار در سال ۱۹۳۸ توسط ولفرام در چهارخواهر و برادر مبتلا توصیف شد(۳).

این سندرم معمولاً با تظاهراتی از قبیل دیابت غیراتوایمیون وابسته به انسولین و غیرمرتبط با HLA، آتروفی عصب اپتیک، دیابت بی‌مزه، کاهش شنوایی حسی- عصبی، اختلالات سیستم ادراری و در ادامه اختلالات عصبی مانند: اتاکسی، میوکلونوس و مشکلات روان مانند افسردگی و سایکوزیس ظاهر می‌شوند(۴).

۱. دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۲. مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۳. تحقیقات آموزشی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
* نویسنده مسئول: ساری، مرکز آموزشی و درمانی بوعلی سینا، مرکز تحقیقات عفونی دیابت
E-mail: Danielzamanfar@ymail.com

تاریخ دریافت:۱۳۹۵/۱۰/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۱۱/۲۷ تاریخ پذیرش:۱۳۹۵/۱۲/۲۳

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

به همین علت گاهی به‌جای ولفرام، از DIDMOAD[1] استفاده می‌شود؛ اما اشکال ناکامل این سندرم، همچنین مواردی که دارای علائم متنوع دیگری بوده‌اند نیز گزارش‌شده است(۷-۵).

سیر بالینی سندرم ولفرام معمولاً بدین‌صورت است که بیشتر بیماران سرانجام دچار اکثر عوارض اختلال نورودژنراتیو پیش‌رونده خواهند شد(۸).

در این مقاله بیماری معرفی می‌شود که مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی بوده و در بررسی‌های بعدی آتروفی دوطرفه عصب بینائی و اختلال شنوایی در فرکانس‌های بالا نیز در او تشخیص داده شده است.

معرفی بیمار

بیمار پسربچه‌ی ۱۲ ساله با سابقه دیابت شیرین و دیابت بی‌مزه مرکزی می‌باشد که از حدود ۱/۵ سال پیش تشخیص و تحت درمان است. این بیمار با شکایت کاهش بینایی و مختصری کاهش شنوایی، به همراه پر نوشی و پر ادراری به مرکز آموزشی و درمانی بوعلی سینا ساری مراجعه کرده بود کودک مذکور فرزند چهارم در بین چهار فرزند خانواده می‌باشد، وی حاصل یک زایمان طبیعی بدون عارضه در منزل بوده و در سابقه قبل و حین تولد نکته مثبتی نداشت. دوره نوزادی را نیز بدون عارضه پشت سر گذاشته است.

کودک مورد معرفی به علت مجرای خلفی پیش آبراه[2] دچار هیدرونفروز دوطرفه نیز شده بود که علیرغم جراحی این مجرا، از روند دفع ادرار شاکی بوده و در حال حاضر روزانه توسط کاتتر ادراری، ادرار خود را تخلیه می‌کند. از نظر سابقه‌ی دارویی نیز فقط اسپری DDAVP را به‌صورت یک پاف در شب مصرف می‌کند. از لحاظ سابقه‌ی خانوادگی، پدر و مادر بیمار منسوب(پسرعمو و دخترعمو) و سالم می‌باشند. یکی از خواهران بیمار که مبتلا به دیابت بود در سن ۱۵ سالگی فوت گردید، اما در سایر فرزندان خانواده موردی از دیابت یا مشکلات بینایی یا شنوایی وجود ندارد.

در معاینه‌ی فیزیکی و در ظاهر، بیمار پسری بود با جثه کوچک و قیافه ظاهری طبیعی. وزن وی حدود ۱- انحراف استاندارد زیر حد متوسط سن و قد وی ۲- انحراف معیار زیر حد متوسط سن بود. فشارخون طبیعی و پوست وی خشک بود. اندازه تیروئید در حد طبیعی بود. در سمع قلب صدای اضافه‌ای وجود نداشت. در معاینه‌ی شکم مثانه به دست می‌خورد و در معاینه دستگاه تناسلی آلت و بیضه‌ها به‌شکل طبیعی پسرانه و براساس تقسیم‌بندی تانر[3] در مرحله II بلوغ بود.

در آزمایش‌ها به‌عمل‌آمده از بیمار نتایج ذیل به‌دست‌آمده است:

عنوان آزمایش	نتایج	عنوان آزمایش	نتایج
Urinalysis		CBC analysis	
Keton	Negative	PLT	360000
RBC	0-1	WBC	5900
WBC	1-2	Hgb	11.2
Protein	Negative	MCV	79/9
Glucose	3+	RBC	41700000
PH	5	FBS	451
SG	1/004	Hgb A1C	10/5
Urinalysis (24Hrs)		Urea	35
Urine Pro	37	Cr	0/7
Urine Cr	850	Ca	9/4
Urine Vol	4250	P	5
U/C	Negative	Na	130
		K	5

بیمار جهت بررسی کاهش بینایی مورد مشاوره‌ی چشم‌پزشکی قرار گرفت که معاینه‌ی بینایی در حد شمارش انگشتان تا مسافت ۴ متر در هر دو چشم بود، معاینه‌ی چشم‌ها با Slit Lamp و حرکات چشم‌ها طبیعی بود، اما در معاینه‌ی شبکیه توسط افتالموسکوپ، ماکولا و سر عصب بینایی در هر دو طرف آتروفیه بود. چشم‌پزشک با توجه به یافته‌های معاینه‌ی خود و وجود شرح‌حال دیابت بی‌مزه و دیابت شیرین در آزمایش‌ها

[1].Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness
[2]. PUV
[3]. SMR 14

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

تشخیص سندرم ولفرام را مطرح کرد. هم‌چنین از بیمار ادیومتری به عمل‌آورده که در آن کاهش شنوایی حسی عصبی خفیف در فرکانس‌های بالا مشهود بوده و تشخیص را مسجل‌تر کرد.

بحث

دیابت شیرین جوانان و آتروفی عصب بینائی از اجزای کلیدی و بهترین معیار تشخیصی سندرم ولفرام است(۹) که همان‌طور که در بیمار موردبررسی نیز توصیف گردید، دارای دیابت شیرین و همچنین آتروفی عصب بینایی بود. دیابت شیرین در این بیماران به علت تخریب انتخابی سلول‌های بتا جزایر لانگرهانس لوزالمعده ایجاد می‌شود. سیستم ایمنی در تخریب بافتی نقشی ندارد و سلول‌های آلفا و دلتا سالم و دست‌نخورده باقی می‌مانند(۱۲-۱۰). دیابت معمولاً در دهه اول زندگی تظاهر می‌کند و با HLA خاصی در ارتباط نمی‌باشد. برای درمان بیماران نیاز به مصرف انسولین می‌باشد. عوارض دیابت در صورت عدم کنترل قند خون در بیماران آشکار می‌شود(۱۳،۹) که به نظر می‌رسد در بیمار ما میزان قند خودکنترل نبوده است. هم‌چنین در این بیماران، دیابت بی‌مزه در دهه دوم زندگی بروز می‌کند(۱۴). در بیمار حاضر نیز دیابت بی‌مزه در ۱۰ سالگی تشخیص داده شده بود. دیابت بی‌مزه در سندرم ولفرام، ناشی از دژنراسیون و آتروفی هیپوتالاموس همراه با از دست دادن نورون‌های مترشحه وازوپرسین در هیپوتالاموس است که منجر به فقدان وازوپرسین خواهد شد؛ علاوه بر این، نقص تبدیل پیش‌ساز وازوپرسین به وازوپرسین هم دخیل می‌باشد. در نتیجه، بیمار دچار علائم دیابت بی‌مزه شده و حجم زیادی، ادرار رقیق، شفاف و بی‌رنگ دفع خواهد کرد ولی علائم دیابت بی‌مزه ممکن است در بیماران خیلی برجسته نباشد(۱۵-۱۴)؛ بااین‌حال در بیمار حاضر، پر نوشی و پر ادراری مشهود بود. آتروفی عصب اپتیک، علامت مشخص سندرم ولفرام می‌باشد و معمولاً از سن ۱۰ سالگی شروع می‌گردد(۱۷-۱۶)، در فوندوسکوپی بیمار حاضر، آتروفی عصب اپتیک به‌صورت دیسک رنگ‌پریده و شارپ بدون شواهد رتینوپاتی دیابتی گزارش شد. علت اختلال بینایی، دمیلینیزاسیون عصب و کیاسمای اپتیک است. نابینایی کامل در سندرم ولفرام، نادر است و حدوداً ۷ سال برای تخریب شدید بینایی که قانوناً نابینا تلقی شود، زمان لازم است(۱۸).

در بیماران مبتلا به سندرم ولفرام، کاهش شنوایی حسی-عصبی دوطرفه، ابتدا در فرکانس‌های بالا ایجاد می‌شود و سپس فرکانس‌های پایین‌تر و محاوره‌ای را نیز درگیر می‌نماید(۲۰-۱۹). در بیمار ما نیز، کاهش شنوایی حسی-عصبی دوطرفه در فرکانس بالا مشاهده شد. این اتفاق به‌واسطه آتروفی دژنراتیو عصب شنوایی و هسته‌های وستیبولوکوکلئر ایجاد می‌گردد(۲۰-۱۸).

در این بیماران هم‌چنین اتساع سیستم ادراری تقریباً در دوسوم افراد ایجاد می‌گردد که به‌واسطه از دست دادن بافت عصبی مثانه و حالب ها می‌باشد(۲۱،۶). در بیمار ما هیدرونفروز دوطرفه شده بود که علیرغم جراحی، ادرار خود را توسط کاتتر ادراری تخلیه می‌کند.

این بیماران ممکن است به‌تدریج دچار علائم نوروژنیک مانند: اتاکسی مخچه‌ای، میوکلونوس، ترمور، تشنج و اختلال تکلّم شوند که معمولاً در دهه‌های سوم زندگی ایجاد می‌گردد(۲۲-۲۱) و در بیمار حاضر نیز شواهدی از این موارد مشاهده نگردید. بااین‌حال این بیماران نیاز به غربالگری و معاینه عصبی مکرّر دارند.

تشخیص‌های افتراقی بیماری محدود بوده و سه بیماری به نام‌های Refsums Syndrome و Laurance Moon Biedle Syndrome و Fredreichs Ataxia مطرح می‌باشند که با تظاهرات و علائم خاصی که دارند قابل افتراق هستند(۲۳،۱۸).

عوامل خطرسازی که احتمال وجود سندرم ولفرام در بیماران دیابتی را افزایش می‌دهند شامل سابقه خانوادگی دیابت قندی نوع یک با یا بدون سندرم ولفرام است(۲۴) که خواهر بیمار ما نیز مبتلا به دیابت بود.

هیچ درمانی برای اصلاح علت زمینه‌ای نورودژنراسیون در بیماران سندرم ولفرام وجود ندارد و تقریباً تمام بیماران، در نهایت به سمت عوارض تهدیدکننده حیات و مرگ

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

زودرس پیشرفت خواهند کرد. متوسط سن مرگ در این بیماران، ۳۰ سال است. مرگ معمولاً به علت نارسایی مرکز تنفس، ناشی از آتروفی ساقه مغز یا عوارض مربوط به آتونی سیستم ادراری یا آسپیراسیون و نیز در موارد نادری به علت خودکشی ناشی از افسردگی شدید است(۱۸،۱۵).

ازآنجایی‌که رتینوپاتی دیابتی با مدت ابتلا به دیابت شیرین و میزان کنترل قندخون در ارتباط است، انجمن دیابت آمریکا، انجام فوندوسکوپی زودتر از سن ۱۰ سالگی یا ۵ سال اول پس از تشخیص دیابت شیرین نوع یک را توصیه نمی‌کند. بااین‌حال در سندرم ولفرام، آتروفی عصب بینایی از تظاهرات زودرس بیماری بوده و یکی از شاخص‌های اصلی برای تشخیص بیماری است و مطالعات جدید اهمیت تشخیص زودرس این بیماری را بیان کرده‌اند(۱۷،۱۵،۹). با تشخیص و درمان به‌موقع دیابت بی‌مزه در این بیماران، می‌توان از سایر اختلالات ارولوژیک جلوگیری کرد(۱۹،۶).

نتیجه‌گیری

در افراد زیر ۱۶ سال با دیابت غیر اتوایمیون وابسته به انسولین، کوچک‌ترین اختلالات عصبی باید مدنظر گرفته شود تا با انجام معاینات عصبی جهت تشخیص و کنترل زودهنگام عوارض این سندرم، اقدام گردد.

با توجه به شیوع ازدواج‌های فامیلی در کشور ما این بیماری باید مدنظر باشد. درمان کافی و زودرس می‌تواند از عوارض جدی مثل هایپرگلیسمی جلوگیری کند. این بیماران نیازهای ویژه اجتماعی و عاطفی دارند و معرفی آن‌ها به گروه‌های حمایتی می‌تواند تا حدی در برآوردن نیازها و خواسته‌های ویژه آن‌ها کمک‌کننده باشد.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

References

1. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. Pediatric diabetes. 2010;11(1):28-37.
2. Hatanaka M, Tanabe K, Yanai A, Ohta Y, Kondo M, Akiyama M, et al. Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) product localizes to secretory granules and determines granule acidification in pancreatic β-cells. Human molecular genetics. 2011;20(7):1274-1284.
3. Wolfram D, editor Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings. Proc Mayo Clin; 1938.
4. Gowda GS, Rai D, Nadella RK, Tiwari S, Yadav R, Math SB. Schizophrenia in Wolfram Syndrome (DIDMOAD Syndrome): A case report in support of the mitochondrial dysfunction hypothesis. Schizophrenia Research. 2017.
5. Moghtaderi M, Asadi F, Gorji M, Allahverdi B, Sayarifard F, Rostami P. A rare case of Wolfram syndrome. Journal of Pediatric Nephrology. 2015;3(1):35-37.
6. Valsalan R, Mailankot M, Mulamani N, Sheshadri S. Wolfram syndrome—clinical and diagnostic details. Indian Journal of clinical biochemistry. 2009;24(4):436.
7. Eskandarifar A, Sedaghat B, Janany S, Hosseiny M, Gharib A. Wolfram syndrome: A case report. Chronic Diseases Journal. 2014;2(2):95-97.
8. Rohayem J, Ehlers C, Wiedemann B, Holl R, Oexle K, Kordonouri O, et al. Diabetes and Neurodegeneration in Wolfram Syndrome. Diabetes care. 2011;34(7):1503-1510.
9. Rigoli LC. Diabetes in Wolfram Syndrome: Update of Clinical and Genetic Aspects. Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities. 25: Karger Publishers; 2017;69-77.
10. Pizzolanti G, Tomasello L, Coppola A, Pitrone M, Baiamonte C, Ciresi A, et al. Identification of Novel Wsf1 Mutations in a Sicilian Child with Wolfram Syndrome. Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy. 2014;5(5):1.
11. Habibi A, Mohammad Amali M, Abbasi R, Abbasi F. New mutations in Wolframin with a look at the protein structure. Journal of Diabetes and Metabolism of Iran. 2012; 11 (2): 138-147.
12. Urano F, editor Wolfram Syndrome, a Prototype of ER Stress-Induced Beta Cell Death. Hormone Research In Paediatrics; 2016: Karger Allschwilerstrasse 10, Ch-4009 Basel, Switzerland.
13. Chauhan A, Gupta L. Comments on-Wolfram syndrome: A rare mimic of Type 1 diabetes mellitus. CHRISMED Journal of Health and Research. 2017;4(1):67.
14. Perrotta S, Di Iorgi N, Della Ragione F, Scianguetta S, Borriello A, Allegri AEM, et al. Early-onset central diabetes insipidus is associated with de novo arginine vasopressin–neurophysin II or Wolfram syndrome 1 gene mutations. European journal of endocrinology. 2015;172(4):461-472.
15. Urano F. Wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment. Current diabetes reports. 2016;16(1):6.
16. Ross-Cisneros FN, La Morgia C, Pan BX, Hannibal J, Miller N, Carelli V, et al. Melanopsin Retinal Ganglion Cells are Spared in Wolfram Syndrome. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2014;55(13):1236.
17. Majander A, Bitner-Glindzicz M, Chan CM, Duncan HJ, Chinnery PF, Subash M, et al. Lamination of the outer plexiform layer in optic atrophy caused by dominant WFS1 mutations. Ophthalmology. 2016;123(7):1624-1626.
18. Goksen D, Majidov I, Ozen S, Onay H, Darcan S. Wolfram syndrome: Three cases. Endocrinology. 2016;713: 2.
19. Shi S, Han Y, Wang H. Research progress of mutational spectrum and pathophysiology of WFS1 gene in Wolfram syndrome and nonsyndromic low frequency sensorineural hearing loss. Zhonghua er bi yan hou tou jing

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

G, et al. Be aware of Wolfram syndrome when examining ataxic patients. Journal of neurology. 2016;263(9):1862-1863.
23. Maffei P, Favaretto F, Milan G, Marshall JD. Alström syndrome. Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities. 25: Karger Publishers; 2017: 134-144.
24. Moosajee M, Yu-Wai-Man P, Rouzier C, Bitner-Glindzicz M, Bowman R. Clinical utility gene card for: Wolfram syndrome. European journal of human genetics. 2016;24(11).

wai ke za zhi= Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery. 2016;51(9):712-715.
20. Eljamel S, De Stone S, Ghosh W, Griffiths A, Barrett T, Thompson R. A Cost of Illness Study Evaluating The Burden of Wolfram Syndrome In The United Kingdom. Value in Health. 2016;19(7):A584.
21. Cagalinec M, Liiv M, Hodurova Z, Hickey MA, Vaarmann A, Mandel M, et al. Role of Mitochondrial Dynamics in Neuronal Development: Mechanism for Wolfram Syndrome. PLoS biology. 2016;14(7):e1002511.
22. Antenora A, Lieto M, Santorelli FM, Peluso S, Saccà F, De Michele

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]