

DIDMOAD синдром. Клинический разбор

К.И. Табеева, Ж.Е. Белая, Д.Б. Арутюнян, Т.В. Никонова, О.М. Смирнова

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Синдром Вольфрама — аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с гомозиготной или несколькими гетерозиготными мутациями в гене синдрома Вольфрама (WFS1), расположенном на коротком плече 4-й хромосомы в положении 16 [14]. Распространенность синдрома Вольфрама составляет 1 на 770 000 населения в Великобритании [4] и 1 на 100 000 населения в США [13]. По некоторым данным, риск заболеваемости синдромом Вольфрама возрастает у детей, рожденных от родителей, состоящих в близкородственных связях.

Впервые семейный случай сочетания сахарного диабета и атрофии зрительного нерва был описан американскими врачами Вольфрамом и Вагенером в 1938 г. [20].

Акроним DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness), образованный первыми буквами основных составляющих его проявлений: сахарного и несахарного диабета, атрофии дисков зрительных нервов и нейросенсорной тугоухости, появился несколько позже [2, 9].

Несахарный диабет и нейросенсорная тугоухость являются наиболее часто встречающимися проявлениями синдрома Вольфрама — 73 и 62% соответственно в общей популяции больных [4]. Необходимым и достаточным клиническим критерием для постановки диагноза синдрома Вольфрама является сочетание неаутоиммунного инсулинзависимого сахарного диабета и атрофии зрительного нерва, развившиеся до 30-летнего возраста [5]. Обычно в первую декаду жизни развиваются сахарный диабет и атрофия зрительного нерва, во второе десятилетие разворачивается клиническая картина несахарного диабета и нейросенсорной тугоухости [2, 4, 5], после 30 лет развиваются более редкие проявления синдрома: атония мочевыводящих путей [12], неврологические [16] и психические нарушения [18], изменения моторики желудочно-кишечного тракта [4]. Атония мочевыводящих путей встречается у пациентов, не страдающих несахарным диабетом, и, наиболее вероятно, имеет центральное происхождение, вследствие атрофии структур головного мозга [12]. Описаны случаи первичной атрофии гонад у мужчин с синдромом Вольфрама [4]. Клиническая картина синдрома Вольфрама вариабельна: иногда у пациентов развивается только сахарный диабет и атрофия зрительного нерва, иногда все компоненты DIDMOAD синдрома. Клиницисты в первом случае выделяют понятие «неполная форма DIDMOAD синдрома», во втором — полная форма [2].

Синдром Вольфрама включён в этиологическую классификацию сахарного диабета в группу других генетических синдромов, сочетающихся иногда с сахарным диабетом [1, 3].

В отделении дебюта диабета ЭНЦ РАМН мы наблюдали двух братьев, страдающих синдромом Вольфрама (табл. 1). Заболевание подтверждает гетерогенность СД. Анамнез наглядно показывает особенности течения СД при этом синдроме. Диагностика данного заболевания сопровождается некоторыми трудностями, а ведение больных с DIDMOAD синдромом имеет некоторые особенности по сравнению с традиционной терапией больных СД типа 1. Под маской декомпенсации сахарного диабета может скрываться дебют несахарного диабета, снижение слуха и зрения, что предполагает индивидуальное обучение этих пациентов. При медицинском осмотре, помимо традиционного обследования больных СД типа 1, больные с синдромом Вольфрама нуждаются в посещении невропатолога и психиатра.

С., 34 лет (1969 г.р), поступил с жалобами на повышение гликемии до 15 ммоль/л, ухудшение зрения, снижение слуха, учащенное мочеиспускание.

Считает себя больным с 5-летнего возраста, когда стали беспокоить жажда, полиурия, слабость. Гликемия при обследовании — 12 ммоль/л. Пациенту поставлен диагноз: СД типа 1, назначена инсулинотерапия. С 7 лет отмечает ухудшение зрения, с 28 — лет значительное снижение слуха. Больной неоднократно госпитализировался в различные клиники для обследования и коррекции терапии в связи с декомпенсацией заболевания. До 2000 г. пациенту ставили диагноз сахарного диабета типа 1, суточная доза инсулина находилась в пределах 46 ЕД, кетоацидотических состояний не наблюдалось, гликемия от 6 до 16 ммоль/л.

В 2000 г. (в возрасте 31 года) пациент был госпитализирован в отделение дебюта диабета ЭНЦ РАМН с жалобами на: жажду, полиурию (мочеиспускание до 20 раз в сутки), ухудшение зрения, снижение слуха, боли в ногах. Впервые был поставлен диагноз синдрома Вольфрама: СД типа 1, тяжелая форма, субкомпенсация; несахарный диабет; атрофия зрительного нерва; нейросен-

Таблица 1

Возраст выявления развития составляющих синдром Вольфрама					
Пациент	Возраст	Сахарный диабет	Атрофия зрительного нерва	Нейро-сенсорная тугоухость	Несахарный диабет
С.	34	С 5 лет	С 7 лет	С 28 лет	В 31 год поставлен диагноз
А.	28	С 5 лет	С 7 лет	До 5 лет	В 25 лет поставлен диагноз

сорная тугоухость. лечение: инсулинотерапия в суточной дозе 46 ЕД, адиуретин, кавинтон, алоэ, витамины В₁, В₆ с положительным эффектом.

Перенесенные частые простудные заболевания. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственный анамнез – синдром Вольфрама у брата. Со слов матери, родители не состоят в близкородственных связях.

При осмотре: состояние удовлетворительное; нормостенического телосложения; подкожно-жировая клетчатка развита умеренно; кожные покровы сухие, гиперкератоз локтей. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Рост 166 см, вес 70 кг, ИМТ – 25,5. Кожные покровы обычной окраски, сухие. На груди и спине acne vulgaris. Отмечается сколиоз грудного отдела позвоночника. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. АД 110/70 мм рт. ст., пульс 76 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом «поколачива-

ния» отрицательный с обеих сторон. Симптомов нарушения функции щитовидной железы нет. Данные обследования С. приведены в таблице 2.

У больного С. течение сахарного диабета имеет ряд особенностей, свойственных синдрому Вольфрама. Во-первых, манифестация СД до 30 лет и почти одновременно с ним снижение зрения (атрофия зрительного нерва). Наличие атрофии зрительного нерва также является важным дифференциально-диагностическим критерием для синдрома Вольфрама [7]. Во-вторых, сахарный диабет не имеет аутоиммунной природы, инсулинозависим. Генетическое исследование показало, что генотип пациента не имеет отличительных особенностей, предрасполагающих к СД. В-третьих, СД имеет довольно благоприятное течение. Несмотря на дли-

Таблица 2

Результаты обследования больного С	
Общий анализ крови, коагулограмма	Данные соответствуют норме
Биохимический анализ крови	Незначительное повышение общего уровня билирубина до 19,8 мкмоль/л (0-18,8), снижение уровня СГ до 94,3 ммоль/л (97-108) и креатинина до 60 мкмоль (62-106)
Общий анализ мочи	Данные соответствует норме
НbA1c	9,1% (до 6,4)
Альбумин МАУ	2,5 мг/сут (до 30)
Креатинин	7076 мкмоль/л (3450-22900)
Alb/Creat	0.35 мг/ммоль (0-2,5)
Проба по Зимницкому (на фоне приема минирина)	с 9.00 до 21.00 – 1000 мл, с 21.00 до 9.00 – 640 мл, удельный вес мочи от 1017 до 1015
Гормональный анализ крови	ЛГ 4,9 Ед/л (0-8,4), Прл – 103 мЕд/л (60 – 510), Тестостерон 13,0 нмоль/л (11,0 – 33,5), ФСГ 5,2 Ед/л (1,0 – 10,5), ТТГ 0,7 мЕд/л (0,25-3,5)
АТ к инсулину	4,9 (менее 5 Е/мл)
АТ к GAD	0,9 (менее 1 Е/мл)
АТ к β-клеткам	Отрицательно
С-пептид	0,07 (0,2-1,2 пмоль/л)
HLA-типирование DRB1 DQA1 DQB1 8 401 401-2 15 102 602	Данный генотип очень редко встречается в популяции, характерен для аутоиммунных заболеваний
МРТ	Неоднородность структуры аденогипофиза. Умеренная внутренняя гидроцефалия. МР-признаки лабильности сосудистого тонуса
УЗИ органов брюшной полости и почек	Эхографические признаки умеренной гепатомегалии, хронического холецистита, диффузных изменений поджелудочной железы, двусторонней гидронефротической деформации почек
ЭКГ	Синусовый ритм с ЧСС 86'. Нормальное положение оси сердца, S типа ЭКГ. Изменение миокарда вегетативно – метаболического характера
Консультация окулиста	Миопия высокой степени. Неполная атрофия ДЗН. Начальная катаракта. ДР 0 ст.
Консультация отоларинголога	Двусторонняя нейросенсорная тугоухость, больше выраженная слева. Хронический субатрофический ринит
Консультация невропатолога	Диабетическая дистальная полинейропатия нижних конечностей II степени. Цереброастения
Денситометрия	Проксимальные отделы двух бедренных костей: выраженная остеопения, начальный остеопороз. Поясничный отдел позвоночника: начальный и выраженный остеопороз
Консультация нейроэндокринолога	Сахарный диабет типа 1; центральный несахарный диабет в стадии компенсации, остеопороз умеренно выраженный на фоне основного заболевания. По данным МРТ имеются признаки гидроцефалии, лабильности сосудистого тонуса
Консультация психиатра	Эндогенноморфное состояние. В активном лечении не нуждается, социально адаптирован

тельность заболевания (29 лет), отсутствует нефропатия, ни разу не наблюдалось кетоацидотических состояний, суточная потребность в инсулине не превышает 46 ЕД. По литературным данным, при синдроме Вольфрама реже развиваются эпизоды кетоацидоза, прогрессирование диабетических микроангиопатий происходит в несколько раз медленнее [2, 13]. В американском исследовании при гистологическом исследовании почек у 45 больных с синдромом Вольфрама не было выявлено ни одного случая развития диабетической нефропатии [13]. У пациента можно выделить этапность развития составляющих DIDMOAD синдром. Манифестация заболевания с СД и начальных явлений атрофии зрительного нерва (на первом десятилетии жизни), нейросенсорная тугоухость, проявившаяся на втором десятилетии жизни. Диагноз несахарного диабета поставлен в 31 год на основании жалоб на сильную жажду, полиурию (мочеиспускание до 20 раз в сутки, объем суточной мочи более 2 л), несмотря на субкомпенсацию СД (проба по Зимницкому на тот момент: с 9.00-21.00 – 1550 мл., с 21.00-9.00 – 1750 мл., удельный вес мочи от 1003 до 1011; на УЗИ – двусторонняя гидронефротическая деформация почек). При этом на МРТ головного мозга не наблюдается снижения активности сигнала задней доли гипофиза, как у его брата, что могло бы служить косвенным признаком центрального генеза несахарного диабета. Положительный эффект на адиуретин и минирин связан с тем, что эти препараты не только усиливают реабсорбцию воды из дистальных канальцев почек, повышая относительную осмотическую плотность мочи, купируя симптомы несахарного диабета, но и оказывают положительный эффект при недержании мочи.

А., 28 лет (1975 г.р.), поступил с жалобами на повышение гликемии, ухудшение зрения, снижение слуха, учащенное мочеиспускание (табл. 3).

Считает себя больным с 5-летнего возраста, когда впервые стали беспокоить жажда, полиурия, общая слабость. Гликемия при обследовании 12 ммоль/л. Пациенту был поставлен диагноз сахарного диабета типа 1, назначена инсулинотерапия. С 5 лет началось значительное снижение слуха, с 7 лет – ухудшение зрения. Больной неоднократно госпитализировался для обследования и коррекции терапии в связи с декомпенсацией заболевания. До 2000 г. пациенту ставили диагноз СД 1; кетоацидотических состояний не наблюдалось; гликемия от 6 до 16 ммоль/л, суточная доза инсулина до 47 ЕД. 29 апреля 2000 г. был сбит машиной, госпитализирован в областную больницу с переломом левой бедренной и левой большеберцовой костей. При госпитализации гликемия 30 ммоль/л. Суточная доза инсулина на тот момент 57 ЕД.

В сентябре 2000 г. пациент госпитализирован в ЭНЦ РАМН, где ему впервые был поставлен диагноз синдрома Вольфрама: СД типа 1, тяжелая форма, субкомпенсация; несахарный диабет; атрофия зрительных нервов; нейросенсорная тугоухость III ст.; гипогонадизм. Проводилось лечение: инсулинотерапия в суточной

дозе 54 ЕД, адиуретин, кавинтон, алоэ, витамины В₁, В₆ с положительным эффектом.

Перенесенные заболевания: хронический отит, хронический гайморит; перелом левой бедренной и большеберцовой костей. Наследственный анамнез – у брата синдром Вольфрама. Аллергоанамнез – на цитрусовые – крапивница.

При осмотре: состояние удовлетворительное, нормостенического телосложения; подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Кожные покровы суховаты, гиперкератоз локтей. Рост 160 см, вес 70 кг, ИМТ-27,4. В лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. Границы относительной тупости сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 80 в мин. АД 120/80 мм рт. ст. Периферических отеков нет. Печень у края реберной дуги, безболезненная при пальпации. Полиурия. Оволосение слабо выражено. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции, подвижная.

У больного А. течение сахарного диабета также имеет ряд особенностей, свойственных синдрому Вольфрама, но заболевание протекает более тяжело. Манифестировал сахарный диабет в 5 лет (до 30 лет), одновременно с ним было снижение слуха (нейросенсорная тугоухость). У больного через 2 года после манифестации СД отметили снижение зрения (атрофия зрительных нервов). Сахарный диабет инсулинозависим и не имеет аутоиммунной природы. Генотип не показателен для сахарного диабета. Течение СД более тяжелое, чем у первого пациента, что усугубила травма, полученная в 2000 г. Суточная потребность в инсулине – до 57 ЕД.

При длительности заболевания в 23 года отсутствует нефропатия, ни разу не наблюдались кетоацидотические состояния. У пациента можно выделить этапность развития составляющих DIDMOAD синдрома: манифестация заболевания начиная с СД и начальных явлений атрофии зрительного нерва (на первом десятилетии жизни); несколько нетипично появление нейросенсорной тугоухости раньше снижения зрения; несахарный диабет и гипогонадизм.

Диагноз несахарного диабета был поставлен в 25 лет на основании жалоб на сильную жажду, полиурию (мочеиспускание до 15-20 раз в сутки), проба по Зимницкому на тот момент: с 9.00-21.00 – 1050 мл, с 21.00-9.00 – 800 мл, удельный вес мочи от 1005 до 1011; на УЗИ – двусторонняя гидронефротическая деформация почек. На МРТ головного мозга, сделанном позднее, отмечено снижение активности сигнала гипофиза.

Магнитно-резонансная томография головного мозга имеет существенное значение в диагностике центрального несахарного диабета.

В норме нейрогипофиз представляет собой область яркого свечения на T1-взвешенных снимках. Яркое пятно нейрогипофиза может отсутствовать или слабо проследиваться при центральной форме несахарного диабета, главным образом вследствие сниженного синтеза вазопрессина при центральной форме забо-

левания. Положительный эффект на адиуретин и минирин не служит диагностическим критерием НСД.

Психоорганический синдром и депрессивное состояние, отмеченные у пациента А., также встречаются у больных с синдромом Вольфрама (по данным литературы, в 25% случаев).

Что касается патогенеза заболевания, то в последнее время появилось новое мнение. В связи со сходностью клинической картины митохондриального диабета и DIDMOAD-синдрома долгое время считалось, что полипептид вольфрамин – продукт экспрессии гена WFS1, состоящий из 890 аминокислот и имеющий молекулярную массу 100 кДа [17], – относится к митохондриальным белкам [6, 15]. Доказано, что вольфрамин является собствен-

ным гликопротеидом эндоплазматического ретикулума и участвует в посттрансляционной обработке белков и регуляции гомеостаза кальция в эндоплазматическом ретикулуме [19]. Нарушение функции вольфрамина приводит к накоплению необработанных протеинов, их дефициту в организме и, следовательно, к избыточной стимуляции эндоплазматического ретикулума по увеличению синтеза необработанных белков [10]. После ряда компенсаторных механизмов наступает гибель клеток, ведущая к необратимым дегенеративным процессам [10].

Синдром Вольфрама – заболевание, приводящее к смертельному исходу. Средняя продолжительность жизни больных с синдромом Вольфрама составляет

Таблица 3

Результаты обследования больного А	
Общий анализ крови, коагулограмма	СОЭ – 27 мм/ч., остальные данные соответствуют норме
Биохимический анализ крови	Незначительное повышение активности щелочной фосфатазы 276 U/L (0-270), уровня холестерина 6,1 ммоль/л (3,3-5,2)
Белковые фракции сыворотки крови	Глобулины: α 1 3,9 (1,8-3,8%), γ – 19,1 (8,4-18,3%) Остальные данные соответствуют норме
Общий анализ мочи	Цвет соломенно-желтый, прозрачность полная. Реакция кислая. Белка нет. Реакция на глюкозу положительная. Цилиндры гиалиновые 1-3 в поле зрения. Оксалаты – немного
HbA1c	9,7% (до 6,4)
Альбумин МАУ	1,8 мг/сут (до 30)
Креатинин	4942 мкмоль/л (3450-22900)
Alb/Creat	0,36 мг/ммоль (0-2,5)
Проба по Зимницкому (на фоне приема минирина)	С 9.00 до 21.00 – 1270 мл, с 21.00 до 9.00 – 200 мл, удельный вес мочи от 1002 до 1010
Гормональный анализ крови	ЛГ 3,7 Ед/л (0-8,4), Прл – 141 мЕд/л (60 – 510), тестостерон 3,6 нмоль/л (11,0 – 33,5), ФСГ 3,5 Ед/л (1,0 – 10,5), ТТГ 0,6 мЕд/л (0,25-3,5).
АТ к инсулину	3,7 (менее 5 Е/мл)
АТ к GAD	0,3 (менее 1 Е/мл)
АТ к β -клеткам	Отрицательно
С-пептид	0,04 (0,2-1,2 пмоль/л)
HLA-типирование DRB1 DQA1 DQB1 15 102 602 15 102 602	Нейтральный генотип с протективными генами
МРТ	Неоднородность структуры аденогипофиза. Умеренная внутренняя гидроцефалия. Киста эпифиза. МР-признаки лабильности сосудистого тонуса. Снижение активности сигнала гипофиза
УЗИ органов брюшной полости и почек	Эхографические признаки умеренной гепатомегалии, хронического холецистита, диффузных изменений поджелудочной железы, двусторонней гидронефротической деформации почек
ЭКГ	Синусовый ритм с ЧСС 73-65 в мин., нормальное положение оси сердца
Консультация окулиста	Частичная атрофия зрительных нервов. ДР – II-III ст. Состояние после ЛФК. Факопатия ОИ.
Консультация отоларинголога	Хроническая нейросенсорная тугоухость III ст. Хронический атрофический ринит. Хронический двусторонний адгезивный отит
Консультация невропатолога	Диабетическая энцефалопатия I-II. Дистальная полинейропатия нижних конечностей II степени. Невротическое состояние
Денситометрия	Выраженная остеопения, начальный остеопороз в проксимальных отделах двух бедренных костей. Поясничный отдел позвоночника – выраженный остеопороз.
Консультация нейроэндокринолога	Сахарный диабет типа 1; центральный несахарный диабет. Остеопороз проксимального отдела бедра, поясничного отдела позвоночника умеренно выраженный
Консультация психиатра	Психоорганический синдром, депрессивное состояние

35 лет [4, 13]. По данным Т. Барретта (Англия) и Брендана Т. Кинслей (США), синдром Вольфрама – это прогрессирующее дегенеративное заболевание с вовлечением ЦНС и ПНС, приводящее к смертельному исходу до 50 лет, чаще около 34-35 лет. Причинами смерти становятся дыхательная недос-

точность в результате повреждения дыхательного центра, аспирационная пневмония (повреждение глоточного нерва), неврологические осложнения, инфекция, осложнения со стороны мочевыделительной системы, суицид как следствие тяжелых психических расстройств [4, 12, 13, 16].

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А.: Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» // М. -2002- С. 6-8
2. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И. // Сахарный диабет- 2000 – N 1 С.43-45
3. American Diabetes Association // J. Diabetes Care – 2003- Vol. 26, pp. 5-156
4. Barrett T.G., Bunday S.E., Macleod A.F. // J. Lancet – 1995 – Vol.346 pp. 1458-1453
5. Barrett T.G., Bunday S.E. // J. Medical Genetics – 1997 – Vol. 34, pp. 838-841
6. Barrientos A., Volpini V., Casademont J., Genis D., Manzanares J.- M, Ferrer L, Corral J., Cardellach F., Urbano-Marquez A., Estivill X., Nunes V.//J. Clinical Investigation – 1996 – Vol. 97 pp. 1570-1576
7. Baz P., Azar ST., Medlej R., Bejjani R., Halabi G., Salti I. // J. Diabetes Care – 1999 – Vol. 22, pp. 1376-1378
8. Eller P., Foger B., Gander R., Sauper T., Lechleitner M., Finkenstedt G., Patsch J.R. // J. Medical Genetics – 2001- Vol.38 pp. 37-42
9. Gunn T., Bortolussi R., Little J.M., Andermann F., Fraser F.C., Belmonte M.M. // J. Pediatrics -1976-Vol. 89, pp. 565-570
10. Harding H.P., Ron D. // J. Diabetes – 2002 – Vol. 51 pp. 455-461
11. Hardy C, Khanim F, Torres R, Scott-Brown M., Seller A., Poulton J., Collier D., Kirk J., Polymeropoulos M., Latif F., Barrett T. // American J. Human Genetics – 1999 – Vol.65, pp. 1279-1290
12. Jarrah N.S., El-Shanti H., Shennak M.M., Ajlouni K.M. // J. Annals of Saudi Medicine- 1999- Vol. 19, pp. 132-134
13. Kinsley B.T., Swift M., Dumont R.H., Swift R.G. // J. Diabetes Care – 1995- Vol.18, pp. 1566-1570
14. Polymeropoulos M.H., Swift R.G., Swift M. // J.Nature Genetics – 1994 – Vol. 8, pp. 95-97
15. Rotig A., Cormier V., Chatelain P., Francois R., Saudubray J.M., Rustin P., Munnich A.// J. Clinical Investigation – 1993 – Vol. 91, pp. 1095-1098
16. Scolding N.J., Kellar-Wood H.F., Shaw C, Shneerson J.M., Antoun N. // J. Annals of Neurology – 1996 – Vol. 39 pp. 352-360
17. Strom T.M., Hortnagel K., Hofman S., Gekeler F.5 Sharfe C, Rabl W., Gerbits K.D., Meitinger T. // J. Human Molecular Genetics – 1998 – Vol. 7, pp.2021-2028
18. Swift R.G., Sadler D.B., Swift M. // J. Lancet. – 1990- Vol. 336, pp. 667-669
19. Takeda K., Inoue H., Tanizawa Y., Matsuzaki Y., Oba J., Watanabe Y., Shinoda K., Oka Y. // J. Human Molecular Genetics – 2001- Vol.10, pp. 477-478
20. Wolfram D.J., Wagener H.P. // J. Mayo Clinic Proceedings – 1938- Vol. 13, pp. 715-718