

Wolfram 综合征的临床特征

侯凌, 林汉华, 吴莉, 罗小平

(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 武汉 430030)

[摘要] **目的** Wolfram 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 临床表现多样。该文旨在通过探讨 Wolfram 综合征的主要临床特征, 进一步加强对该病的认识。**方法** 用回顾性分析方法, 将该科收治的 1 例患儿, 结合国内报道的 8 例患儿从发病年龄、临床特征进行总结分析。**结果** ①9 例患儿均以 1 型糖尿病为首表现, 发病年龄最早 3.0 岁, 平均为 5.0 岁; 其中 8 例合并视神经萎缩, 7 例合并尿崩症, 7 例合并耳聋。视神经萎缩、尿崩症、耳聋的平均发病年龄分别为 8.5 岁、8.5 岁和 9.8 岁; ②临床诊断分类: 7 例同时存在视神经萎缩、耳聋、尿崩症者诊断为完全性 Wolfram 综合征; 1 例仅合并视神经萎缩, 诊断为不完全性 Wolfram 综合征, 另 1 例发病年龄尚早, 但其哥哥为完全性 Wolfram 综合征; ③其他表现: 6 例存在生长落后, 4 例伴有中度以上肾积水。**结论** Wolfram 综合征患儿以 1 型糖尿病为首表现, 常伴有视神经萎缩、耳聋、尿崩症等多种并发症, 而且出现时间不等, 加强多学科的联系, 可提高对该病的认识, 避免临床漏诊和误诊。[中国当代儿科杂志, 2009, 11(2): 113-115]

[关键词] 1 型糖尿病; Wolfram 综合征; 青少年
[中图分类号] R394 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)02-0113-03

Clinical characteristics of Wolfram syndrome

HOU Ling, LIN Han-Hua, WU Li, LUO Xiao-Ping. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China (Luo X-P, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn)

Abstract: Objective Wolfram syndrome (WFS) is a rare, autosomal recessive inherited disease characterized by various clinical manifestations. The aim of this study was to investigate clinical characteristics of WFS. **Methods** One case of WFS was reported. Combined with the clinical data of 8 cases of WFS which had been reported in China between 1994 and 2007, the clinical characteristics of WFS were reviewed. **Results** Insulin-dependent diabetes mellitus as the earliest manifestation was found in all of the 9 patients, with a median onset age of 5.0 years. Optic atrophy occurred in 8 patients (onset age: 8.5 years), diabetes insipidus in 7 patients (onset age: 8.5 years) and deafness in 7 patients (onset age: 9.8 years). Short stature was found in 6 patients and hydronephrosis in 4 patients. **Conclusions** Insulin-dependent diabetes mellitus was the first presentation in children with WFS. Optic atrophy, diabetes insipidus and deafness were common complications, with a various onset age. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(2): 113-115]

Key words: Insulin-dependent diabetes mellitus; Wolfram syndrome; Child

Wolfram 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 起病于青少年。1938 年 Wolfram 首先报道此病, 表现为 1 型糖尿病, 可同时合并视神经萎缩、耳聋和尿崩症, 故 Wolfram 综合征又称 DIDMOAD 综合征 (即 diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness)^[1]。迄今为止, 全球报道 Wolfram 综合征患者不足 200 例。但该综合征的发病情况目前尚无确切的统计资料。美国糖尿病中心提供的资料显示, 该病的发病率约为十万分之一^[2]。我国从 1994 ~ 2007 年共报道青少年病例 8

例^[3-6], 现将本院收治 1 例患儿结合报道的 8 例患儿的临床特征进行综合分析。

1 临床资料

患儿, 男, 6.5 岁。3 年前因“多饮、多尿、消瘦 2 月余”收入院。当时每日饮水量达 2 000 ~ 3 000 mL, 夜间为甚, 但无遗尿、头痛及视力改变。体查: 身高 93.0 cm, 体重 13.0 kg, 心肺腹无异常。空腹血糖 29.8 mmol/L; 血气分析: pH 7.324, HCO₃⁻

[收稿日期] 2008-05-12; [修回日期] 2008-06-18
[基金项目] 卫生部临床学科重点建设项目; 十一五国家科技支撑计划项目 (2006BAI05A07)。
[作者简介] 侯凌, 女, 硕士, 主治医师。主攻方向: 儿童遗传代谢内分泌疾病。
[通讯作者] 罗小平, 男, 教授。华中科技大学附属同济医院儿科, 邮编: 430030。

10.2 mmol/L, BE - 15.9 mmol/L。诊断为“1 型糖尿病,糖尿病酮症酸中毒”。经胰岛素治疗(剂量为每日0.8 U/kg)后血糖恢复正常,5 d 后自动出院。此后胰岛素总量一直按每日 10 U 使用。近 1 年来经常头痛,视力下降,多次监测尿糖(-),血糖在正常范围。半年来饮水量增至每日 3 000 ~ 5 000 mL,尿频,夜间遗尿。其父母非近亲婚配,家族成员中无糖尿病病史。再次入院体查:血压 138/76 mmHg,身高 115.0 cm,体重 19.0 kg,腹部可触及一直径约 10.0 cm × 8.0 cm 的包块,质地较硬,无触痛,双下肢无水肿。视物模糊,神经系统检查无异常。主要化验结果:尿常规 pH 6.0,比重 1.005,尿糖(+),血 Hb 112 g/L,血生化:肝功能、电解质正常,肾功能 BUN 5.29 mmol/L, Cr 66.4 μmol/L,空腹血糖 17.6 mmol/L,空腹胰岛素 < 0.20 mIU/L, C 肽 0.24 mg/L(正常值 0.78 ~ 1.89 mg/L),糖化血红蛋白(HbA1c)6.1%,谷氨酸脱羧酶抗体(-),胰岛细胞抗体(-)。甲状腺功能正常。垂体加压素试

验示“中枢性尿崩症”。骶尾椎正位片示 S1 椎体隐性裂。腹部 B 超发现腹腔有约 16.9 cm × 9.0 cm × 10.5 cm 巨大囊性包块,双肾重度积水,形态失常,左右肾皮质分别厚 0.6 cm、0.8 cm。腹部 CT 示双肾积水、双侧输尿管扩张,膀胱扩张约 15.0 cm × 8.0 cm。垂体 MRI 示垂体高度形态正常,无异常信号。眼科检查:视力左 0.25,右 0.20;眼底示视乳头苍白,视神经萎缩,视网膜血管走行正常;眼压正常。电测听双耳中度感音神经性听力下降。入院后予胰岛素每日 0.63 U/kg 皮下注射,血糖降至正常。但每日饮水量仍达 3 000 mL,因出现尿频,尿意不尽,感排尿困难,予导尿管持续导尿,日均尿量 2 500 ~ 3 000 mL。临床诊断为完全性 Wolfram 综合征。随访 2 月,排尿困难仍无好转。

我国从 1994 ~ 2007 年共报道青少年病例 8 例,结合本例报道共 9 例,其中男性 5 例,女性 4 例,年龄为 4 ~ 18 岁,糖尿病史半个月至 10 年,1 例家族中有类似患者,2 例父母近亲结婚。临床资料见表 1。

表 1 9 例 Wolfram 综合征临床资料

病例	性别	年龄 (岁)	1 型糖尿病 出现年龄(岁)	耳聋 出现年龄(岁)	视神经萎缩 出现年龄(岁)	尿崩症 出现年龄(岁)	肾积水 出现年龄(岁)	家族史	文献 出处
1	男	6.5	3.5	6.5	6.5	6	6.5	无	
2	男	8	6	6	6	6	无	无	[3]
3	女	10	3	6	6	6	无	无	[6]
4	女	12	3	9	8	8	7	无	[4]
5	男	14	5	12	12	12	12	有	[4]
6	男	4	4	无	无	无	无	有	[4]
7	女	18	8	18	12	10	无	无	[5]
8	男	11	3	11	8	11	11	无	[5]
9	女	10	9	无	9.5	无	无	无	[3]

注:例 5、6 为兄弟;例 5、例 8 父母均为姑表近亲。

除以上临床表现外,有 2 例存在色盲,生长落后 6 例,3 例行头颅 MRI 检查,发现 1 例桥脑、延髓萎缩,另 2 例正常。4 例肾积水患儿中 1 例肾功能受损,最后死于糖尿病非酮症高渗性昏迷。

2 讨论

Wolfram 综合征临床特征有以下 4 点:①1 型糖尿病:常是首发疾病,在儿童期发病,Simsek 等^[7]对 9 例土耳其患儿研究发现出现年龄平均 6 岁 9 个月,黎巴嫩的 31 例患者(平均 16 岁)显示 1 型糖尿病发病年龄为 6 岁^[8]。而本组患儿发病年龄约 5 岁,较报道年龄稍小。②眼部症状:多在 6 ~ 7 岁开

始出现视力减退,部分可有视野缺损,几乎 100% 伴有视神经萎缩,常在 1 型糖尿病诊断后 2 ~ 3 年出现。国外报道为 9 岁左右,本组出现时间较晚可能与未定期随诊有关。③尿崩症:发生率不等,约为 87%,多发生于 9 ~ 10 岁。糖尿病治疗后仍大量饮水及排尿,每日尿量常达 3 ~ 12 L。限水无效,用抗利尿激素可使尿量减少,尿比重和渗透压上升,提示 Wolfram 综合征合并的尿崩症为垂体性尿崩症。④耳聋:为感音性耳聋,以高频段为主,提示耳聋为神经源性,其发生率约为 64.5%^[8]。Higashi^[9]统计了 151 例患者,其中中、重度耳聋或至少有感音性听力障碍者占 17.4%,仅在高频段耳聋者占 45%,未将耳聋分度的占 6.0%,未提及听力状况的占 18.1%,

听力正常者占 13.4%。由此可见耳聋的比例很高,且以高频段为主,提示耳聋为神经源性。由于该病耳聋以 8 000 Hz 听力丧失为主,4 000 Hz 以下者少见,且语言、听力可正常,故耳聋可能被忽视,需做听力检查方可明确听力受累情况。研究表明耳聋不会因糖尿病的控制而好转。

此外还可有其他系统表现,常见的泌尿系统症状:主要表现为肾盂输尿管积水,神经性膀胱等。尿动力学异常约占 80%,提示膀胱扩张,肾盂、输尿管积水与神经病变有关。内分泌系统症状可表现为矮身材、青春期发育延迟、性发育迟缓、睾丸萎缩等。Hadidy 等^[10]对 16 例(6 男,10 女)Wolfram 综合征患者进行放射学检查,发现女性中 5 例小子宫,7 例脊柱裂。

由于 Wolfram 综合征少见,其临床表现多样,故应加强对该病的认识,注意避免漏诊和误诊。一般来说,诊断以临床表现为主,1 型糖尿病和视神经萎缩为必备条件^[11],具备 4 个主要症状的为完全性,否则为不完全性。本组 7 例患儿均具备上述 4 个主要症状,故临床诊断为“完全性 Wolfram 综合征”,例 9 只具备其中 2 个主要症状,临床诊断为“不完全性 Wolfram 综合征”,有待进一步观察,例 6 因年龄小,主要症状尚未表现出来,亦需随访观察。Zen 等^[12]指出,如果 1 型糖尿病患者同时伴有视神经萎缩,是诊断 Wolfram 综合征的充分指标。若临床上遇到青少年起病的糖尿病患者血糖控制良好时仍有多尿、多饮症状,或出现不能用糖尿病解释的视神经萎缩或视力障碍时需考虑此病,并及时行相关检查以助诊断。

Wolfram 综合征无特殊治疗措施,临床主要是对症处理,即胰岛素控制血糖,醋酸去氨加压素改善多尿,导尿协助改善神经性膀胱炎,配戴助听器改善耳聋等。本病预后欠佳,约 65% 的病例在 35 岁前

死亡^[13]。

[参 考 文 献]

[1] Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: Report of four cases[J]. Mayo Clin Proc, 1938, 13:715-718.

[2] Randa TA, Horton JC, Layxer RB. Wolfram syndrome: evidence of a diffuse neurodegenerative disease by magnetic resonance imaging[J]. Neurology, 1992, 42(6):1220-1224.

[3] 巩纯秀,刘树影,颜纯. Wolfram 综合征二例报告[J]. 中国糖尿病杂志, 1997, 5(1):63.

[4] 龙秀荣,李奇玉,王志超,李书娟. Wolfram 综合征三例[J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(8):430.

[5] 李青,贾伟平,方启晨. Wolfram 综合征二例[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(11):860.

[6] 李社莉,朱江,张秀梅. Wolfram 综合征 1 例[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(4):329.

[7] Simsek E, Simsek T, Tekgul S, Hosal S, Seyrantepe V, Aktan G. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature[J]. Acta Paediatr, 2003, 92(1):55-61.

[8] Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, Salti I, Loisalet J, et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(4):1656-1661.

[9] Higashi K. Otologic findings of DIDMOAD syndrome [J]. Am J Otol, 1991, 12(1):57-60.

[10] Hadidy AM, Jarrah NS, Al-Till MI, El-Shanti HE, Ajlouni KM. Radiological findings in Wolfram syndrome [J]. Saudi Med J, 2004, 25(5):638-641.

[11] Esteban Bueno G, Gómez Trujillo FM. Clinical manifestations and diagnostic delay in Wolfram's syndrome[J]. Rev Clin Esp, 2006, 206(7):332-335.

[12] Zen PR, Pinto LL, Schwartz IV, Barrett TG, Paskulin G. Report of a Brazilian patient with Wolfram syndrome [J]. J Pediatr, 2002, 78(6):529-532.

[13] Fabbri LP, Nucera M, Grippo A, Menicucci A, De Feo ML, Becchi C, et al. Wolfram syndrome. How much could knowledge challenge the fate? A case report[J]. Med Sci Monit, 2005, 11(7):CS40-44.

(本文编辑:吉耕中)