



Original Case Report

Wolfram syndrome: About two families

Dr I. Bouizammarne¹, Dr. S. Rafi¹, Pr. G. EL Mghari¹, Pr. N. El Ansari¹¹Department of endocrinology, Diabetes and metabolic diseases CHU Mohamed VI, Marrakech Morocco

*Corresponding Author

Dr I. Bouizammarne

Abstract: Wolfram syndrome is a rare autosomal recessive genetic disorder, due mainly to mutations in the WFS1 gene that encodes a protein called Wolfram. These mutations are responsible for various clinical manifestations, associating insulin-dependent diabetes, optic atrophy, central diabetes insipidus, deafness and neurological abnormalities. The installation mode and also the order of appearance of these symptoms vary from one patient to another. This article reports the cases of four patients with Wolfram syndrome belonging to two families. Through these cases alongside a review of literature we expose the clinical and genetic aspects of this syndrome as well as the difficulties encountered with the care, management and support of its patients and their family.

Keywords: wolfram syndrome, diabetes mellitus, optic atrophy, diabetes insipidus.

INTRODUCTION:

Le syndrome de Wolfram, ou DIDMOAD (pour *Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness*), est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive (mutations du gène *WFS1*). Elle est responsable de la constitution pendant les trois premières décennies de la vie d'un tableau complexe associant un diabète, une atrophie optique, un diabète insipide central, surdité, manifestations neurologiques centrales, périphériques et végétatives (Barrett, T.G. *et al.*, 1995; Barrett, T.G., & Bunday, S.E. 1997). Elle entraîne de nombreux handicaps et raccourcit l'espérance de vie. Nous rapportons l'observation de quatre malades présentant un syndrome de Wolfram.

À travers ces quatre cas et une revue de la littérature nous exposant les aspects cliniques et génétiques de ce syndrome ainsi que les difficultés de prise en charge, et d'accompagnement de ses patients ainsi que leur famille.

PATIENT ET METHODE:

CAS 1:

Garçon de 24 ans, avec syndrome de wolfram chez la sœur, diabétique insulino-traitée depuis 17 ans à l'âge de 7 ans, qui a présenté une baisse de l'acuité visuelle depuis 4 ans, Le FO avait montré une atrophie optique bilatérale associée à des altérations pigmentaires de la rétine périphérique. Il a également

un syndrome polyuro-polydipsique faisant évoquer un diabète insipide, c'est un patient qui a été suivi depuis 3 ans pour incontinence urinaire compliqué d'insuffisance rénale, l'échographie rénale avait montré une importante urétéro- hydronéphrose réduisant l'index cortical avec résidu post-mictionnel, une surdité de perception a été découverte à l'audiogramme.

La prise en charge avait consisté en une adaptation des doses d'insuline, prescription de la desmopressine 0,6 mg/j, sondage urinaire à demeure.

L'évolution avait montré une difficulté d'atteindre un équilibre glycémique.

CAS 2:

Femme de 39 ans, diabétique insulino-traitée depuis 32 ans à l'âge de 7 ans, dont le diabète s'est compliqué d'une cécité bilatérale depuis 20 ans, qui a présenté un syndrome polyurie polydipsique de 7l d'entrée et 7l de sortie, sans surdité, le syndrome de wolfram a été suspecté devant le diabète installé à un âge jeune compliqué de cécité avec l'antécédent familial du syndrome de wolfram présent chez le frère, le bilan réalisé avait objectivé au FO une atrophie papillaire avec séquelle de laser et à l'échographie rénale une hydronéphrose bilatérale, la patiente s'est améliorée après la mise sous desmopressine.

Quick Response Code



Journal homepage:

<http://www.easpublisher.com/easjms/>

Article History

Received: 15.05.2019

Accepted: 30.05.2019

Published: 14.06.2019

Copyright © 2019: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution license which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium for non commercial use (NonCommercial, or CC-BY-NC) provided the original author and source are credited.

CAS 3:

S.A, âgée de 21 ans, diabétique insulinotraitée depuis 5 ans (âge de 16 ans), qui a présenté une enurésie secondaire depuis l'âge de 8 ans avec plusieurs épisodes de rétention urinaire et une baisse de l'acuité visuelle depuis l'âge de 10 ans, elle est suivie également pour diabète insipide sous desmopressine depuis 5 ans, dont l'examen clinique avait objectivé un globe vésical non douloureux.

Au bilan biologique la fonction rénale et hépatique normales. A l'échographie urétéro hydronéphrose avec réduction de l'indexe cortical à 10mm, le fond de l'oeil avait montré une atrophie optique.

CAS 4:

S.Fz, âgée de 23 ans, diabétique depuis 17 ans insulinotraitée (à l'âge de 6 ans), elle a été suivie pour diabète insipide sous desmopressine, une baisse de l'acuité visuelle compliquée de cécité. La patiente avait une incontinence urinaire. Dont L'échographie parle d'une vessie neurologique très probable. La patiente est décédée suite à thrombophlébite cérébrale.

Tableau 1: Les Différentes Manifestations Cliniques Du Syndrome De Wolfram chez Nos CAS.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
L'âge du diagnostic de diabète sucré	7 ans	7 ans	5 ans	6 ans
Diabète insipide	présent	présent	présent	présent
Atrophie optique	présent e	présente	présente	présente
Surdité	présent e	Absente	Absente	Absente
Trouble urologiques	présent e	présente	présente	présente
Trouble neurologiques	absent	absent	absent	absent

DISCUSSION:

Le syndrome de Wolfram, aussi appelé DIDMOAD comporte comme signes cardinaux un diabète sucré, une atrophie optique, un diabète insipide et une surdité ; d'autres manifestations cliniques de type neurodégénératives sont décrites de façon plus inconstante (Barrett, T.G. *et al.*, 1995; Barrett, T.G., & Bundey, S.E. 1997). Le diabète et l'atrophie optique sont retrouvés dans toutes les descriptions cliniques de la littérature comme les atteintes constantes et plus précoces. Ce syndrome peut être familial ou sporadique (GALLUZZI, P. *et al.*, 1999). Pour les cas familiaux la transmission se fait sur un mode autosomique récessif, le gène du Wolfram étant situé sur le bras court du chromosome 4 (Barrett, T.G., & Bundey, S.E. 1997; EL-SHANTI, H. *et al.*, 2000; POLYMOUROPOULOS, M. *et al.*, 1994).

Le syndrome de Wolfram est une pathologie génétique autosomique récessive liée dans 90 % des cas à des mutations du gène *WFS1* localisé en 4p16.1 (Barrett, T.G. *et al.*, 1995; Kumar, S. 2009; Polymeropoulos, M.H. *et al.*, 1994). Un nouveau gène baptisé *WFS2* a été localisé en 4q22—24 (EL-SHANTI, H. *et al.*, 2000). Le gène *WFS1*, composé de huit exons, code une protéine transmembranaire la wolframine, exprimée dans les cellules *bêta* du pancréas, le cerveau et les muscles (Inoue, H. *et al.*, 1998 ; Strom, T. M. *et al.*, 1998) et localisée au niveau du réticulum endoplasmique où elle participe à l'homéostasie du calcium (Takeda, K. *et al.*, 2001; Takei, D. *et al.*, 2006). Elle joue un rôle dans la régulation du *turn-over* des cellules B du pancréas. L'absence de protéine ou son dysfonctionnement aboutit à une apoptose plus importante de ces cellules expliquant la survenue du diabète (Fonseca, S. G. *et al.*, 2005 ; Yamada, T. *et al.*, 2006). Une étude menée sur 12 patients et 11 familles françaises (Cano, A. *et al.*, 2007) a permis de mettre en évidence huit nouvelles mutations du gène *WFS1* et d'établir une relation génotype phénotype (Cano, A. *et al.*, 2007).

D'un point de vue chronologique Le diabète est quasiment toujours la première manifestation clinique et débute dans la petite enfance avec un âge moyen de six ans dans la littérature (Barrett, T.G. *et al.*, 1995; Barrett, T.G. *et al.*, 1997; EL-SHANTI, H. *et al.*, 2000; Kumar, S. 2009). Il s'agit d'un diabète de type 1 non immunologique rapporté à une dégénérescence progressive des cellules B du pancréas. Une étude récente a comparé 26 patients atteints de syndrome de Wolfram à 52 patients diabétiques de type 1 comparables pour la durée du diabète et l'âge (Cano, A. *et al.*, 2007). Elle a montré un meilleur équilibre glycémique et un besoin en d'insuline nécessaire à l'équilibre glycémique plus faible dans le groupe Wolfram. Le taux de complications microvasculaires est deux fois plus faible dans le groupe Wolfram, mais sans qu'il y ait de différence significative (Cano, A. *et al.*, 2007).

Au cours de la deuxième décennie se développent le diabète insipide et la surdité de perception. L'atteinte urologique est constatée le plus souvent au début de la troisième décennie (Barrett, T.G. *et al.*, 1997). Comme le cas de nos patients.

L'âge moyen du décès est de 30 à 35 ans en moyenne (Kinsley, B. T. *et al.*, 1995). Notre patiente est décédée à un âge de 23 ans suite a une décompensation de son diabète compliqué d'une thrombophlébite cérébrale.

Nos quatre patients ont débuté leur maladie par l'apparition d'un diabète de type 1 survenue à sept ans pour deux patients et à six et seize ans pour les autres, ce qui est conforme aux données de la littérature. Une acuité visuelle basse a été constatée dès l'adolescence et

la pâleur papillaire est apparue secondairement permettant le diagnostic d'atrophie optique et d'évoquer le syndrome de Wolfram du fait de l'association avec le diabète.

Deux cas se sont compliqués d'une cécité totale, les quatre cas ont un diabète insipide et une atteinte urogénitale.

La surdité de perception a été présente chez deux cas, ne nécessitant pas encore d'appareillage et leur permet une vie normale.

La prise en charge clinique et l'accompagnement des patients atteints de syndrome de Wolfram et de leur famille est particulièrement difficile. La prise en charge du diabète est relativement différente de celle du DT1 avec la nécessité de tenir compte des déficits sensoriels, l'installation précoce de la cécité, ainsi que l'insuffisance rénale altèrent la qualité de vie et rend difficile d'atteindre un équilibre glycémique (lecteurs pour non voyants, stylos injecteurs avec clics sonores témoignant de l'administration des doses...).

Le pronostic vital est lié à l'atteinte vasculaire du diabète sucré et à l'insuffisance rénale de même qu'aux troubles respiratoires qui peuvent entraîner le décès. Le pronostic fonctionnel est lié aux atteintes sensorielles et aux troubles urinaires; tout ceci impose un accompagnement adéquat de ces patients avec une prise en charge multidisciplinaire, afin de leur offrir une qualité de vie meilleure.

CONCLUSION:

Le syndrome de Wolfram est une entité rare, caractérisée par un tableau syndromique complexe et particulièrement grave du fait des multiples handicaps qu'il occasionne, dont le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant l'association d'un diabète juvénile et d'une atrophie optique.

La prise en charge clinique et l'accompagnement des patients atteints de syndrome de Wolfram et de leur famille est particulièrement difficile et nécessite une collaboration multidisciplinaire

REFERENCES

1. Barrett, T.G., Bundey, S.E., & Macleod, A.F. (1995). Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*, 346, 1458—63.
2. Barrett, T.G., & Bundey, S.E. (1997). Wolfram (DIDMOAD) syndrome, *J Med Genet*, 34, 838-41.
3. Galluzzi, P., Filosomi, G., Vallone, I. M., Bardelli, A.M., & Venturi, C. (1999). MRI of Wolfram syndrome (DIDMOAD), *Neuroradiology*, 41, 729-731.
4. El-Shanti, H., Lidral, A. C., Jarrah, N., Druhan, L., & Ajlouni, K. (2000). Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am. J. Hum. Genet*, 66, 1229-1236.
5. Polymouropoulos, M., Swift, R., & Swift, M. (1994). Linkage of the gene for Wolfram syndrome to markers on the short arm of the chromosome 4. *Nature Genet*, 8, 95-97.
6. Kumar, S. (2009). Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes*, 11, 28—37.
7. Polymeropoulos, M.H., Swift, R.G., & Swift, M. (1994). Linkage of the gene for Wolfram syndrome to markers on the short arm of chromosome 4. *Nat Genet* 8, 95—7.
8. Inoue, H., Tanizawa, Y., Wasson, J., Behn, P., Kalidas, K., Bernal-Mizrachi, E., ... & Rogers, D. (1998). A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nature genetics*, 20(2), 143.
9. Strom, T. M., Hörtnagel, K., Hofmann, S., Gekeler, F., Scharfe, C., Rabl, W., ... & Meitinger, T. (1998). Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Human molecular genetics*, 7(13), 2021-2028.
10. Takeda, K., Inoue, H., Tanizawa, Y., Matsuzaki, Y., Oba, J., Watanabe, Y., ... & Oka, Y. (2001). WFS1 (Wolfram syndrome 1) gene product: predominant subcellular localization to endoplasmic reticulum in cultured cells and neuronal expression in rat brain. *Human Molecular Genetics*, 10(5), 477-484.
11. Takei, D., Ishihara, H., Yamaguchi, S., Yamada, T., Tamura, A., Katagiri, H., ... & Oka, Y. (2006). WFS1 protein modulates the free Ca²⁺ concentration in the endoplasmic reticulum. *Febs Letters*, 580(24), 5635-5640.
12. Fonseca, S. G., Fukuma, M., Lipson, K. L., Nguyen, L. X., Allen, J. R., Oka, Y., & Urano, F. (2005). WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic β -cells. *Journal of Biological Chemistry*, 280(47), 39609-39615.
13. Yamada, T., Ishihara, H., Tamura, A., Takahashi, R., Yamaguchi, S., Takei, D., ... & Aburatani, H. (2006). WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic β -cells. *Human Molecular Genetics*, 15(10), 1600-1609.
14. Cano, A., Molines, L., Valero, R., Simonin, G., Paquis-Flucklinger, V., & Viallettes, B. (2007). Microvascular diabetic complications in Wolfram syndrome (DIDMOAD): an age-and duration-matched comparison with common type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30, 2327-2330.
15. Kinsley, B. T., Swift, M., Dumont, R. H., & Swift, R. G. (1995). Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes care*, 18(12), 1566-1570.
16. Kumar, S. (2009). Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes*, 11, 28—37.