

УДК 616-056.7:575.1:576.311.347(075.8)
DOI <https://doi.org/10.32782/umv-2024.2.6>

СИНДРОМ ВОЛЬФРАМУ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Абатуров О.Є.

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики,
заслужений діяч науки і техніки України
Дніпровський державний медичний університет
<http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Нікуліна А.О.

доктор медичних наук, доцент,
доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики
Дніпровський державний медичний університет
представник ВУЛТ в Європейській спілці медичних спеціалістів (U.E.M.S.)
Мультидисциплінарного об'єднаного комітету з рідкісних та недіагностованих захворювань
<http://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

Токарєва Н.М.

кандидат медичних наук, доцент,
асистент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики
Дніпровський державний медичний університет
<http://orcid.org/0000-0002-8632-7316>

Єнговатова В.А.

завідувачка відділенням дитячої ендокринології
КНП «Міська клінічна лікарня № 6» ДМР
експертка з дитячої ендокринології департаменту охорони здоров'я

Вступ. Синдром Вольфраму – це прогресуюче аутосомно-рецесивне нейродегенеративне захворювання, що поєднує цукровий діабет (ЦД), нецукровий діабет, нейросенсорну туговухість та атрофію зорового нерва, а також характеризується множинними проявами неврологічної симптоматики.

Мета: розширення медичних знань, обмін досвідом між фахівцями суміжних медичних спеціальностей за рахунок детального висвітлення медичної проблеми стосовно синдрому Вольфраму, як рідкісного захворювання.

Матеріали і методи. Представлений згідно стандартів CARE, клінічний кейс – це випадок синдрому Вольфраму 1 типу, пов'язаного з гомозиготною мутацією в гені вольфраміну (Wolframin ER transmembrane glucosylprotein 1 – WFS1), підтвердженої молекулярно-генетичним методом секвенування екзому в сертифікованій лабораторії University of Exeter (UK, Exeter).

Опис клінічного випадку з аналізом літературних джерел. Ген WFS1 кодує однойменний трансмембранний білок, локалізований в ендоплазматичному ретикулумі. Утворення аберантного білка вольфраміну з домінантно-негативним ефектом або посиленням функції призводить до порушення фолдингу білків, інсулінової сигналізації, гомеостазу кальцію, регулювання апоптозу та реакції на стрес ендоплазматичного ретикулума з поліорганністю враження.

Первинні діагнози, втручання та результати. Клітинна дисфункція внаслідок втрати функціональної активності WFS1 в підшлунковій залозі характеризується загибеллю β-клітин та зниженням секреції інсуліну, що характеризується, за даними літературних джерел, у 98% випадків дебютом синдрому Вольфраму, як і в нашого пацієнта, у вигляді неавтоімунного ЦД 1 типу у віці понад 6 років. Але, на відміну від даних інших дослідників, у нашого пацієнта гіпоінсулініємічна гіперглікемія поєднувалось з аномалією сечової системи без первинної маніфестації пошкодження органів зору та слуху, що і призвело, в першу чергу, до диференціювання з діабетом 5 типу у молодих пацієнтів з початком у зрілому віці.

Висновок. Відсутність контрінсулярного імуногенезу, кетоацидозу, мікросудинних ускладнень, знижена добова потреба в інсуліні, поліорганність враження при дебюті ювенільного ЦД, потребує виключення моногенних форм ЦД та інших генетичних синдромів, що перебігають з проявами ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет, нецукровий діабет, нейросенсорна туговухість атрофія зорового нерва, клінічний випадок.

Вступ. Гетерогенність однієї з найрозповсюджених хвороб цивілізації – цукрового діабету вимагає від лікарів складного діагностичного пошуку, який іноді потребує виключення моногенних варіантів хвороби, асоційованих з певними генетичними синдромами.

Синдром Вольфраму (Wolfram syndrome – WS; OMIM 222300) – це прогресуюче фатальне ауто-сомно-рецесивне нейродегенеративне захворювання, що поєднує цукровий діабет (ЦД), нецукровий діабет, нейросенсорну туговухість та атрофію зорового нерва, а також характеризується множинними проявами неврологічної симптоматики [1].

Синдром Вольфраму отримав назву завдяки доктору медицини Дону Дж. Вольфраму, який вперше, в 1938 році описав 4 братів та сестер з однієї родини з ювенільним початком ЦД 1 типу та атрофією зорового нерва. Синдром Вольфраму також має назву DIDMOAD за акронімом: **D**iabetes **I**nsipidus, **D**iabetes **M**ellitus, **O**ptic **A**trophy and **D**eafness [2].

Синдром Вольфраму є надто рідкісним захворюванням, поширеність якого складає 1 випадок на 500 000 осіб [3]. У науковій літературі описано близько 200 випадків у світі, а в Україні, включно з даним – лише два [4].

Більш поширеним з двох видів WS є синдром Вольфраму 1 типу (WS1), спричинений гомозиготною мутацією в гені вольфрамину (Wolframin ER transmembrane glycoprotein 1 – *WFS1*), локалізованому на хромосомі 4 (локус 4p16.1), в екзоні 8 [5]. Наразі в гені *WFS1* виявлено понад 200 мутацій [6], кожна з яких може призвести до формування аберантного трансмембранного білка вольфрамину з домінантно-негативним ефектом або посиленням функції. Найчастіше у хворих із WS1 виявляються мутації: c.409_424dup, c.1210C>G, c.1230_1233del, c.1243_1245del, c.1362_1377del, c.1962G>A, c.2119G>A, c.2433A>G, c.2565G>A, c.2649delC гена *WFS1* [7].

Вольфрамін є багатофункціональним білком, що задіяний у кількох вирішальних клітинних сигнальних шляхах, включаючи фолдінг білків, інсулінову сигналізацію, динамічну взаємодію з мітохондріями на мітохондріально-асоційованих мембранах (ММ) [5], гомеостаз кальцію, регулювання апоптозу та реакції на стрес ендоплазматичного ретикулума (ЕР) [8; 9].

Кількість вольфрамину істотно підвищена в нейрональних клітинах, в панкреатичних острівцях Лангерганса (що ще більше підтверджує його спільну функціональну активність між мозком і підшлунковою залозою), та інших органах, таких як серце, парашитовидна залоза, клітини сім'яиносних протоків яєчок, трофобластичних клітинах плаценти, клітинах ниркових каналців [10].

У фізіологічному стані вольфрамін негативно впливає на ключовий мембранно-закріплений регулятор фолдування протеїнів у ЕР – активуючий транскрипційний фактор 6 альфа (activating transcription factor 6 alpha – ATF6α). Вважається, що дефіцит вольфрамину збільшує активність ATF6α-асоційованих сигнальних шляхів, що призводить до накопичення неправильно згорнутих білків. Накопичення неправильно згорнутих білків індукуює розвиток ЕР-стресу та стимулює апоптоз клітин [11].

У здорових клітинах протеїн *WFS1* також пов'язаний з нейронним кальцієвим датчиком 1 (Neuronal calcium sensor-1 – NCS1) й інозитол-1,4,5-трифосфатним рецептором (Inositol trisphosphate receptor – IP3R), щоб індукувати передачу іонів Ca^{2+} між ЕР і мітохондріями [1]. Вольфрамін активує IP3R-опосередковане вивільнення Ca^{2+} , і сприяє передачі іонів Ca^{2+} мітохондріям шляхом зв'язування з NCS1 [7; 8]. Втрата вольфрамину запускає деградацію NCS1 та дисфункцію IP3R, що призводить до зниження мітохондріального поглинання іонів Ca^{2+} , що спричиняє мітохондріальну дисфункцію та зменшення виробництва АТФ [10-12].

Клітинна дисфункція внаслідок втрати *WFS1* в острівцях Лангерганса характеризується збільшенням загибелі β-клітин та зниженням секреції інсуліну [13].

Порушення потоку іонів Ca^{2+} призводить до гіперактивації кальпаїнів, які є цистеїновими протеазами. В результаті збільшується активність каспази-3 та апоптозу клітин [7].

Більш рідкісний варіант синдрому Вольфраму 2 типу (WS2) – спричинений мутаціями c.310T>C, c.103+1G>A, c.215A>G, c.272_273del в гені домену заліза та сірки 2 CDGSH (CDGSH iron-sulfur domain 2 – *CISD2*) розташованому в локусі q24 хромосоми 4. Варіант WS2 переважно вражає популяції людей йорданського походження. Клінічні прояви синдрому WS2 подібні до симптоматичного спектра синдрому WS1. Відмінною ознакою WS2 вважають відсутність нецукрового діабету, гіпогонадізму, неврологічних та психічних розладів. При цьому можуть спостерігатись дисфункція тромбоцитів, шлункові розлади, травні кровотечі [1].

Мета: розширення медичних знань, обмін досвідом між фахівцями суміжних медичних спеціальностей за рахунок детального висвітлення медичної проблеми стосовно синдрому Вольфраму, як рідкісного захворювання.

Матеріали і методи. Представлений згідно стандартів CAsE REport (CARE) [14] та інформованої згоди законних представників дитини відповідно до статті 43 Закону України «Основи законодавства

України про охорону здоров'я», клінічний кейс – це випадок синдрому Вольфраму 1 типу, пов'язаного з гомозиготною мутацією в гені *WFS1*, підтвердженої молекулярно-генетичним методом секвенування екзому в сертифікованій лабораторії University of Exeter (UK, Exeter). Клінічне обстеження пацієнта під час стаціонарного лікування на базі дитячого ендокринологічного відділення КНП «Дніпровська МКЛ №6» ДМР» з аналізом та інтерпретацією отриманих клініко – анамнестичних, лабораторно – інструментальних даних було основним методом дослідження. Перелік додаткових параклінічних методів обстеження був складений згідно до Наказу МОЗ України №413 від 27.04.2006 року «Протокол надання медичної допомоги дітям хворим на цукровий діабет», №864 від 7.10.2013 року «Про внесення змін до протоколу надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет», №413 від 28.02.2023 «Цукровий діабет у дітей».

Опис клінічного випадку

Інформація про пацієнта

Під нашим спостереженням перебував хлопчик К., 9 років, європеоїдної зовнішності, який вперше звернувся до стаціонару зі *скаргами* на: спрагу, втрату маси тіла, часті рясні сечовипускання, гіперемію слизових оболонок зовнішніх статевих органів.

Анамнез хвороби: перелічені скарги відмічались у хлопчика близько 6 місяців.

Анамнез життя: народився від 3-ї вагітності, що перебігала на тлі загрози переривання вагітності, хронічної фетоплацентарної недостатності, других пологів (перша дитина, народжена в попередньому шлюбі, є здоровою), маса тіла при народженні 3200 г, довжина тіла 49 см, оцінка за шкалою Апгар 8/8 балів. До 1 року спостерігався неврологом з приводу перинатального ураження ЦНС: гіпертензійно-гідроцефального синдрому, м'язової гіпотонії, затримки темпів моторного розвитку.

Об'єктивний стан: середнього ступеню важкості за рахунок основного захворювання. Свідомість: збережена. Положення в ліжку активне. Шкіра нормальної вологості, чиста, колір звичайний. Підшкірно-жировий шар розвинений достатньо, рівномірний. Будова тіла нормостенічна. Довжина тіла 134 см (+1,3 SDS), маса тіла 27,5 кг, ІМТ 15,36 кг/м², температура тіла 36,5 С. Органи дихання: частота 18 за хв., дихання над легеньми везикулярне, хрипи відсутні. Перкуторно: ясний легеневиий звук. Серцево-судинна система: пульс 84 за хв., ритмічний. АТ лежачи 90/60 мм. рт. ст. Межі серця є віковими. Тони серця гучні. Органи травлення: язик вологий, чистий. Живіт м'який, неболючий при пальпації. Печінка нижче реберної дуги на 1,5 см по латеральному краю прямого м'яза живота, не болюча при пальпації. Сечостатева система: сечовиділення не порушене. Симптом Пастернацького негативний. Статевий розвиток: F1 P1 Ax1 G1, відповідає статі і віку. Зовнішні статеві органи сформовані за чоловічим типом. Щитоподібна залоза не збільшена, м'яка, еластична, при пальпації неболюча. Периферичні лімфовузли не збільшені. Кістково-м'язова система: без особливостей. Набряки, пастозність відсутні.

Лабораторні методи обстеження. Ферментний (гексокіназний) метод дослідження сироватки крові: глюкоза 12,5 ммоль/л (референсні значення 4,11-5,89 ммоль/л). Імунотурбидиметричний метод дослідження сироватки крові: НВА1с 8,4% (референсні значення 4,8-5,9%). Імунохімічний метод дослідження сироватки крові з хемілюмінесцентною детекцією: С-пептид 0,87 нг/мл (референсні значення 0,9-7,1 нг/мл). Імуноферментний аналіз дослідження маркерів аутоімунної деструкції підшлункової залози – відсутність підвищення аутоантитіл IgG до глутаматдекарбоксилази (glutamate decarboxylase – GAD), протеїну 2 тирозинфосфатази або антигену – 2 інсуліноми тирозинфосфатази (insulinoma-antigen (IA) – 2α), транспортерів цинку (ZnT8) та С-кінця транспортерів цинку (С-кінець ZnT8). Аналіз сечі за Зимницьким: добовий діурез – 1650 мл, питома вага 1004-1026.

Консультації суміжних спеціалістів. Висновки невролога: об'ємний процес головного мозку? Висновки окуліста: атрофія зорового нерва? Висновки генетика МГЦ м. Кривого Рогу: порушення обміну амінокислот не виявлено.

Інструментальні методи обстеження. Реоенцефалографія: помірно затrudнений венозний відтік. Ехоенцефалоскопія: ознаки порушення ліквородинаміки. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: гепатомегалія. Ультразвукове дослідження нирок: аномалія розвитку – подвоєння правої нирки. Магнітно-резонансна томографія головного мозку: органічної патології не виявлено. Електроенцефалографія: патернів епіактивності не виявлено, базовий ритм віковий, не модульований. Електроміографія: помірно виражена сенсорна невропатія глибокої гілки малогомілкового нерву з обох боків.

Первинні діагнози, втручання та результати

Хронологічний опис подальшого спостереження представлено в таблиці 1.

Радіоімунне дослідження сироватки крові з визначенням антидіуретичного гормону продемонструвало його низький рівень, який не корелював з осмолярністю плазми, що дозволило підтвердити наявність у пацієнта нецукрового діабету.

Таблиця 1

Результати динамічного спостереження за хлопчиком К., 9 років з ЦД 1 типу

Вік дитини	Опис події та її наслідків
9 років	Неавтоімунний ЦД 1 типу
10 років	Хронічний пієлонефрит, дисметаболічна нефропатія, функціональні розлади біліарного тракту
11 років	Хронічний пієлонефрит, порушення клубочкової фільтрації нирок, функціональна пієлоектазія
13 років	Компресійний перелом тіла Th IX
14 років	Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ерозивний езофагіт, гастропатія, бульбіт, <i>Helicobacter pylori</i> (-). Часткова атрофія зорового нерва, гіперметропія слабого ступеня обох очей. Двостороння сенсоневральна туговухість, вперше виявлена
15 років	Цукровий діабет 1 типу, важка форма, глікемічний контроль із високим ризиком. Діабетична полінейропатія. Загрозливий для розвитку діабетичної нефропатії. Хайропатія. Діабетична кардіоміопатія. Деформація грудної клітки. Часткова атрофія зорового нерва. Двостороння нейросенсорна туговухість. Хронічний пієлонефрит, порушення фільтраційної функції нирок. Аномалія розвитку нирок. Гастропатія. Генералізований тривожний розлад дитячого віку
16 років	Нецукровий діабет
17 років	Психіатричні порушення

Секвенування геному надало можливість виявити патогенний варіант гену *WFS1* у вигляді біалельної мутації, успадкованої від гетерозиготних батьків, які не мали жодних клінічних ознак WS1.

Діагностична оцінка

Відповідність діагнозу загальним діагностичним критеріям синдрому Вольфраму представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Критерії діагностики синдрому Вольфраму 1 типу

Великі критерії	Малі критерії	Інші критерії	Генетичні мутації
Цукровий діабет 1 типу, що виник до 16 років життя. Атрофія зорового нерва, що виникла до 16 років	Нецукровий діабет. Цукровий діабет 1 типу, що виник після 16 років. Неврологічні розлади (атаксія, епілепсія)	Гіпогонадізм. Білатеральна катаракта. Психіатричні розлади. Гастроінтестинальні розлади (закреп, гастропарез)	<i>WFS1</i>

Примітка: діагноз вважається можливим за наявності 2 великих та 2 малих критеріїв.

Діагностичні труднощі

Клітинна дисфункція внаслідок втрати функціональної активності *WFS1* в підшлунковій залозі характеризується загибеллю β -клітин та зниженням секреції інсуліну, що характеризується, за даними літературних джерел, у 98% випадків дебютом синдрому Вольфраму, як і в нашого пацієнта, у вигляді неавтоімунного ЦД 1 типу у молодшому шкільному віці.

На відміну від даних інших дослідників, у нашого пацієнта гіпоінсулінемічна гіперглікемія поєднувалась з вродженою аномалією розвитку сечової системи (подвоєнням правої нирки) без ранньої маніфестації враження органів зору та слуху, що і призвело, в першу чергу, до виключення в нього діабету 5 типу в молодих пацієнтів з початком у зрілому віці (maturity onset diabetes of the young 5 – MODY5). MODY5 виникає через мутацію гена печінкового транскриптора фактора-2 на хромосомі 17cen-q21.3 з домінантним успадкуванням та має інсулінонезалежний перебіг.

Деякі синдромальні форми генетичних захворювань також можуть фенотипово імітувати синдром Вольфраму, поєднуючи кілька розладів, включаючи принаймні дві з наступних аномалій: оптичну нейропатію, глухоту або інсулінозалежний діабет. Зіткнувшись із цими синдромальними формами домінантного успадкування, виникає питання диференціальної діагностики з типами домінантної оптичної атрофії та глухоти з гетерозиготною мутацією в гені *OPA1* (або форма *OPA1* + мутація гена *OPA3*). Але, перебіг вище згаданих форм характеризується відсутністю неврологічних розладів.

Інші несиндромальні форми відповідають ізольованому враженню окремих органів, до них відносять: несиндромальну низькочастотну втрату слуху DFNA6/14/38 (MIM 600965); ізольований інсулінозалежний діабет (MIM 125853); вроджену катаракту (MIM 116400). Нарешті, існують вроджені форми з дуже важким прогнозом, які зумовлені «домінантними» мутаціями *de novo* (не успадкованими

від батьків) гена *WFS1*. Діагностична тріада, в такому разі, складається з неонатального або дуже раннього ЦД, катаракти та вродженої або дуже ранньої глухоти, у поєднанні із затримкою психомоторного розвитку та труднощами годування.

Діагноз (виключаючи інші розглянуті діагнози)

Сукупність скарг, анамнезу, клінічних проявів, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження та ідентифікація мутації гену *WFS1* дало можливість встановити клінічний діагноз згідно МКХ-10: E34.8 Інші уточнені ендокринні порушення (синдром Вольфраму).

Терапевтичне втручання

Після підтвердження діагнозу менеджмент захворювання у пацієнта базувався на: 1). Інсулінотерапії (актрапід, протафан) та моніторингу інсулінозалежного діабету (рівень цукру в крові, пошук ускладнень); 2). Моніторингу виявлення порушень функції нирок; 3). Моніторингу та компенсації порушень зору (візуальні посібники, реабілітація слабозорості тощо); 4). Моніторингу та компенсації порушень слуху; 5). Лікуванні нецукрового діабету; 6). Регулярному пошуку інших захворювань, пов'язаних з WS, та їх специфічному лікуванні або компенсації; 7). Генетичне консультування; 8). Визнанні патологічного стану у пацієнта як рідкісного (орфанного) захворювання, що призводить до скорочення тривалості життя хворого та інвалідизації згідно Наказу МОЗ України № 2664 від 24.12.2019 «Про затвердження Змін до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування».

Обговорення та аналіз літературних джерел

Основні симптоми та ознаки синдрому Вольфраму: цукровий діабет, нецукровий діабет, атрофія зорового нерва, нейросенсорна туговухість, атаксія, проблеми з сечовими шляхами, нейрогенний сечовий міхур, інфекції сечовивідних шляхів, периферична нейропатія [7; 13], що мають місце у нашого пацієнта, надали нам змогу, спираючись на результати клінічного обстеження запідозрити наявність синдрому Вольфраму.

Клінічний перебіг WS зазвичай характеризується точним хронологічним порядком різних симптомів, починаючи з неавтоімунного цукрового діабету 1 типу (у 98% хворих) у віці понад 6 років [10], що співпало з саме таким характерним дебютом захворювання у нашого пацієнта. Оскільки неавтоімунний ЦД 1 типу є першим клінічним проявом, синдром Вольфраму має бути розпізнаватись раніше, при супутньому зниженні зору та/або слуху. Встановлено, що поширеність синдрому Вольфраму у пацієнтів із ЦД коливається від 0,57% до 4,8% [1].

На відміну від хворих на ЦД 1 типу, кетоацидоз є рідкісним ускладненням синдрому Вольфраму [15;16]. Крім того, ЦД при синдромі Вольфраму характеризується зниженою потребою в інсуліні, нижчим HbA1C і меншою частотою мікросудинних ускладнень. Атрофія зорового нерва, яка спостерігається у 82% хворих, маніфестує як дефект периферичного зору з наступною втратою кольорового сприйняття, що з'являється, в середньому, у віці 11 років. Двобічна блідість диска зорового нерва є найбільш вираженою у скроневих ділянках. Розвиток ЦД та двосторонньої атрофії зорового нерва у віці до 16 років є визначальною клінічною ознакою та «мінімальними критеріями» для клінічної діагностики синдрому Вольфраму. Туговухість, викликана прогресуючою нейросенсорною втратою слуху спостерігається у 48,21%, нецукровий діабет – у 37,76%, неврологічні ускладнення – у 17,09% випадків. Нецукровий діабет, який вражає близько 75% пацієнтів з синдромом Вольфраму, зазвичай виникає у віці 14 років. Нецукровий діабет є відомою клінічною компонентою при синдромі Вольфраму та характеризується задовільним контролем, при дотриманні звичайних рекомендацій щодо лікування. У пацієнтів можуть бути також порушення рівноваги, але вони частіше пов'язані з неврологічним, а не з вестибулярним пошкодженням.

Прогностичні характеристики, подальші дії та результати

З метою покращення якості життя пацієнта, оптимальної освітньої інтеграції та професійної орієнтації пацієнта, лікар загальної практики має забезпечувати оптимізацію менеджменту синдрому Вольфраму спільно з різними відповідними спеціалістами (діабетологом, ендокринологом, офтальмологом, педіатром, оториноларингологом, нефрологом, неврологом); інформувати сім'ю про будь-які пільги та соціальну допомогу, на які вони можуть мати право у зв'язку з WS.

На сьогодні не існує ефективного лікування WFS1, яке б збільшило тривалість життя пацієнтів [10]. Рекомендується посиндромна терапія [17].

В той же час розробляються нові стратегії лікування хворих з синдромом Вольфраму 1 типу, таблиця 3.

Таблиця 3

Можливі терапевтичні підходи до лікування хворих із синдромом Вольфраму 1 типу [1]

Терапевтичні засоби	Фаза випробування
Хімічні шаперони	
AMX0035 (relvrio, albrioz; суміш фенілбутирату натрію та тауроурсодезоксихолевої кислоти)	Знятий з виробництва
Сполуки високопродуктивного скринінгу (high throughput screening –HTS)	У стадії вивчення
Стабілізатори кальцію ендоплазматичного ретикулуму	
NCS1/Ібуділаст (ibudilast, неселективний інгібітор фосфодіестерази)	Преклінічна фаза
Дантролен (dantrolene, інгібітор ріанодинових рецепторів (RyR))	Фаза Ib/Ia
JTV-519 (інгібітор RyR)	Клінічна фаза
Препарати, які знижують рівень стресу ендоплазматичного ретикулуму	
Вальпроєва кислота	Фаза III
Ліраглутид (liraglutide, агоніст GLP-1R)	Фаза I
Генна терапія	
Використання векторів AAV (Adeno-Associate Virus), що експресують <i>WFS1</i>	Преклінічна фаза
Редагування CRISPR/Cas9 мутантного гена <i>WFS1</i>	Преклінічна фаза
Регенеративна медицина	
Замісна терапія (індукція плюрипотентних стовбурових клітин)	Преклінічна фаза
Введення нейротрофічного фактору мезенцефального астроцитарного походження (mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor – MANF)	Преклінічна фаза

Несприятливі та непередбачені події

Синдром Вольфраму призводить до передчасної смерті на четвертому десятилітті у вражених цією патологією людей від гострої дихальної недостатності внаслідок атрофії головного мозку [10].

Висновок. Важливим підходом до ведення пацієнтів на синдром Вольфраму, при якому стрес ендоплазматичного ретикулуму є універсальним патологічним механізмом дегенеративних процесів, є розуміння патогенезу дегенерації клітин після делеції гена *WFS1* та виявлення відмінностей у цих механізмах для різних типів залучених тканин. Хоча фенотип синдрому Вольфраму є складним (цукровий діабет, нецукровий діабет, нейросенсорна туговухість та атрофія зорового нерву), використання секвенування геному може дати вичерпний опис задіяних генетичних мереж, які були змінені мутацією [18].

Відсутність контрінсулярного імунотропізму, кетоацидозу, мікросудинних ускладнень, знижена добова потреба в інсуліні, поліорганність враження при дебюті ювенільного ЦД, потребує виключення моногенних форм ЦД та інших генетичних синдромів, що перебігають з проявами ЦД, в тому числі і синдрому Вольфраму.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

- Rigoli L, Caruso V, Salzano G, et al. Wolfram Syndrome 1: From Genetics to Therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 9;19(6):3225. doi: 10.3390/ijerph19063225.
- Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: Report of four cases. *Mayo Clin. Proc.* 1938;1:715–718.
- Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes*. 2010 Feb;11(1):28-37. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00518.x.
- Globa E, Zelinska N, Lebl J, et al. Genetická různorodost monogenního diabetu na Ukrajině Abstracts. *Čes-slov Pediat* 2022, 77(4):214. doi: 10.55095/CSPediatric2022/034.
- Koido K, Kōks S, Nikopensius T, et al. Polymorphisms in wolframin (WFS1) gene are possibly related to increased risk for mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005 Jun;8(2):235-44. doi: 10.1017/S1461145704004791.
- Sayers EW, Beck J, Bolton EE, et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D33-D43. doi:10.1093/nar/gkad1044.
- Mishra R, Chen BS, Richa P, et al. Wolfram syndrome: new pathophysiological insights and therapeutic strategies. *Ther Adv Rare Dis*. 2021;2:26330040211039518. Published 2021 Aug 16. doi:10.1177/26330040211039518.
- Delprat B, Maurice T, Delettre C. Wolfram syndrome: MAMs' connection? *Cell Death Dis*. 2018 Mar 6;9(3):364. doi: 10.1038/s41419-018-0406-3.

9. AbaturOV OE, Nikulina AO. Epigenetic influence of long non-coding RNAs on the development of insulin resistance in metabolically associated fatty liver disease (part 2). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2025; 21(3): 322-331. doi: 10.22141/2224-0721.21.3.2025.1545.
10. Reschke F, Rohayem J, Maffei P, et al. Collaboration for rare diabetes: understanding new treatment options for Wolfram syndrome. *Endocrine*. 2021 Mar;71(3):626-633. doi: 10.1007/s12020-021-02622-3.
11. Fonseca SG, Ishigaki S, Oslowski CM, et al. Wolfram syndrome 1 gene negatively regulates ER stress signaling in rodent and human cells. *J Clin Invest*. 2010 Mar;120(3):744-55. doi: 10.1172/JCI39678.
12. Callens M, Loncke J, Bultynck G. Dysregulated Ca²⁺ Homeostasis as a Central Theme in Neurodegeneration: Lessons from Alzheimer's Disease and Wolfram Syndrome. *Cells*. 2022 Jun 18;11(12):1963. doi: 10.3390/cells11121963.
13. Fischer TT, Ehrlich BE. Wolfram Syndrome: a Monogenic Model to Study Diabetes Mellitus and Neurodegeneration. *Curr Opin Physiol*. 2020 Oct;17:115-123. doi: 10.1016/j.cophys.2020.07.009.
14. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epi* 2017 Sep;89:218-235. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.04.026.
15. AbaturOV OYe, Nikulina AO, Rusakova OO, et al. Transient neonatal diabetes associated with chromosome 6q24 imprinting abnormalities Part 4. differential diagnosis and treatment. *Child's health*. 2016; 3 (71): 143-148.
16. AbaturOV OYe, Nikulina AO, Petrenko LL. Prediction of the uncontrolled course of autoimmune type 1 diabetes in children. *Child's health*. 2020; 15 (2):69-78. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200268.
17. Gorgogietas V, Rajaei B, Heeyoung C, et al. GLP-1R agonists demonstrate potential to treat Wolfram syndrome in human preclinical models. *Diabetologia*. 2023 Jul;66(7):1306-1321. doi: 10.1007/s00125-023-05905-8.
18. Sobhani M, Amin Tabatabaiefar M, Ghafouri-Fard S, et al. Clinical and molecular assessment of 13 Iranian families with Wolfram syndrome. *Endocrine*. 2019 Nov;66(2):185-191. doi: 10.1007/s12020-019-02004-w.
19. Kōks S. Genomics of Wolfram Syndrome 1 (WFS1). *Biomolecules*. 2023;13(9):1346. Published 2023 Sep 4. doi:10.3390/biom13091346.

WOLFRAM SYNDROME: A CLINICAL CASE REPORT

AbaturOV O.E.

Dnipro State Medical University

Nikulina A.O.

Dnipro State Medical University

Tokareva N.M.

Dnipro State Medical University

Yenhovatova V.A.

City Clinical Hospital No. 6

Introduction. Wolfram syndrome is a progressive autosomal recessive neurodegenerative disease that combines diabetes mellitus (DM), diabetes insipidus, sensorineural hearing loss, and optic nerve atrophy, and is also characterized by multiple manifestations of neurological symptoms.

Aim: to expand medical knowledge, exchange experience between specialists in related medical specialties through detailed coverage of the medical problem regarding Wolfram syndrome, as a rare disease.

Materials and methods. Presented according to CARE standards, the clinical case is a case of Wolfram syndrome type 1 associated with a homozygous mutation in the wolframin gene (Wolframin ER transmembrane glycoprotein 1 – WFS1), confirmed by molecular genetic method of exome sequencing in a certified laboratory of the University of Exeter (UK, Exeter).

Description of a clinical case with analysis of literary sources. The WFS1 gene encodes a transmembrane protein of the same name, localized in the endoplasmic reticulum. The formation of an aberrant wolframin protein with a dominant-negative effect or gain of function leads to impaired protein folding, insulin signaling, calcium homeostasis, regulation of apoptosis, and the endoplasmic reticulum stress response with multiorgan involvement.

Primary diagnoses, interventions, and outcomes. Cellular dysfunction due to loss of WFS1 functional activity in the pancreas is characterized by β -cell death and decreased insulin secretion, which is characterized, according to literature sources, in 98% of cases by the debut of Wolfram syndrome, as in our patient, in the form of non-autoimmune type 1 DM at the age of about 6 years. But, unlike the data of other researchers, in our patient, hypoinsulinemic hyperglycemia was combined with an anomaly of the urinary system without the primary manifestation of damage to the organs of vision and hearing, which led, first of all, to differentiation with type 5 diabetes in young patients with onset in adulthood.

Conclusion. *The absence of counter insular immunogenesis, ketoacidosis, microvascular complications, reduced daily insulin requirement, multiorgan involvement at the onset of juvenile DM requires the exclusion of monogenic forms of DM and other genetic syndromes that occur with manifestations of DM.*

Key words: *diabetes mellitus, diabetes insipidus, sensorineural hearing loss, optic nerve atrophy, clinical case.*