

# Primer Gonadal Yetmezlikle Birlikte Seyreden Wolfram Sendromu

## WOLFRAM SYNDROME ASSOCIATED WITH PRIMARY GONADAL INSUFFICIENCY

Dr. Arif Bayram HACIHASANOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Mustafa KOÇAK,<sup>a</sup> Dr. Kubilay ÜKİNÇ,<sup>a</sup>  
Dr. Cihangir EREM,<sup>a</sup> Dr. Halil Önder ERSÖZ,<sup>a</sup> Dr. Hidayet ERDÖL,<sup>b</sup> Dr. Münir TELATAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, <sup>b</sup>Göz Hastalıkları AD, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, TRABZON

### Özet

Wolfram sendromu (WS) olarak da isimlendirilen DIDMOAD sendromu diabetes insipidus, juvenil diabetes mellitus, optik atrofi ve sensorinöral sağırılık ile birlikte seyreder. WS nadiren primer gonadal atrofi ve fertilitede azalmayla birlikte olabilir. Biz primer gonadal yetmezlik ve sekonder infertiliteyle birlikte olan WS'lu bir olguyu rapor ettik. Otuzbir yaşında bir erkek hasta polidipsi, poliüri, 2 yıl öncesinden başlayarak devam eden erektil disfonksiyon, libidoda azalma şikayeti ile hastanemize başvurdu. Fizik muayenesinde testisler yumuşak olarak palpe edildi. Semen analizinde volüm 1 ml olup toplam 1 milyon %100 hareketsiz sperm tespit edildi. Serum FSH ve LH konsantrasyonları artmış olup serum testosteron konsantrasyonu düşüktü.

**Anahtar Kelimeler:** Wolfram sendromu, primer hipogonadizm

**Türkiye Klinikleri J Endocrin 2004, 2:213-216**

### Abstract

The association of juvenile diabetes mellitus, diabetes insipidus, optic atrophy and sensorineural deafness is known as DIDMOAD or Wolfram syndrome (WS). It can be associated rarely with primary gonadal atrophy and reduced fertility. We report a case of WS associated with primary gonadal insufficiency and secondary infertility. A 31-year old man presented to our hospital with polyuria and polydipsia, and 2-year history of erectil dysfunction and decreased libido. Physical examination disclosed testes with a soft consistency. Semen analysis revealed a volume of 1 ml, with 1x10<sup>6</sup> immobile sperm/ml. There were increased serum LH and FSH concentrations associated with decreased serum testosteron concentration.

**Key Words:** Wolfram syndrome, primary hypogonadism

Wolfram sendromu (WS) olarak da isimlendirilen DIDMOAD sendromu diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sensorinöral sağırılık ile birlikte seyreden yüksek morbidite ve mortaliteye sahip nadir bir rahatsızlıktır. İlk defa 1938 yılında Wolfram ve Wagoner tarafından diabetes mellitus ve optik atrofi dört kardeşte tarif edilmiştir.<sup>1</sup>

WS'nun prevalansı 1/100.000-1/770.000 arasında değişmektedir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte mitokondrial anormallikler sonucu gelişebileceği düşünülmektedir. Otozomal

resesif kalıtım gösterdiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda WS geninin 4. kromozomun kısa kolunda olduğu bulunmuştur.<sup>2</sup>

Genel olarak, diabetes mellitus ve optik atrofi ilk dekatta, kranial diabetes insipidus ve sensorinöral sağırılık ikinci dekatta, üriner sistem patolojileri 3. dekatta ve multipl nörolojik anormallikler de 4. dekatta görülür.<sup>2</sup> Primer gonadal atrofi ise daha nadir olarak görülmektedir. Türkiye'den yayınlanan bir seride hipogonadizme rastlanmamıştır.<sup>1</sup> Biz primer hipogonadizmin eşlik ettiği WS'lu bir olguyu sunuyoruz.

### Olgu Sunumu

Otuzbir yaşında erkek hasta ağız kuruluğu, çok su içme, sık ve bol miktarda (yaklaşık 3 litre/gün) idrara çıkma şikayeti ile polikliniğimize başvurdu.

Onaltı yıl önce günde yaklaşık 15-20 litre kadar su içme ve 15-20 litre kadar idrar yapma şika-

Geliş Tarihi/Received: 16.03.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 19.10.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Arif Bayram HACIHASANOĞLU  
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD  
61080, TRABZON  
arifbayramh@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

yetiyle başvurduğu sağlık kuruluşunda diabetes insipidus tanısı alarak arginin-vazopressin tedavisi verilmiş. Bu tedaviyle şikayetleri düzelen hastanın idrar miktarı günde 1-2 litreye kadar gerilemiş. Arginin-vazopressin tedavisini düzenli kullanmasına rağmen 2 yıl sonra ağız kuruluğu, çok su içme ve idrar miktarında artış olması üzerine başvurduğu sağlık kuruluşunda kan şekerinin yüksek tespit edilmesi üzerine diabetes mellitus tanısı konmuş ve insülin tedavisi başlanmış. Hastanın aynı dönemde görme keskinliğinde azalma olması üzerine yapılan incelemelerde optik atrofi de tespit edilerek takibe alınmış. Anne ve babası arasında kan bağı olmayan hastanın sistem sorgulamasında 15 yıldır evli olduğu, 13 yıl önce bir çocuğu olduktan sonra istediği halde tekrar çocuk sahibi olamadığı, son 1-2 yıldır impotans, ereksiyon süresinde kısılma, ejakülat miktarında belirgin azalma olduğu öğrenildi.

Hasta arginin-vazopressin tablet 3x0.1mg, sabah 10 Ü NPH + 5 Ü Kİ, akşam 10 Ü NPH + 5 Ü Kİ kullanmakta iken son 1-2 aydır ağız kuruluğu, çok su içme, sık idrara çıkma şikayetlerinin olması üzerine başvurduğu polikliniğimizde ileri tetkik ve tedavi amacıyla servisimize yatırıldı.

Fizik muayenede; genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere. KB:100/80 mmHg, nabız:88/dk düzenli idi. Testis muayenesinde testisler yumuşak olarak palpe edildi. Görme keskinliğinde azalma olan hastanın göz muayenesinde bilateral optik atrofi olduğu teyid edildi (Resim 1A, 1B).

Yapılan laboratuvar incelemelerinde; AKŞ:292 mg/dl, BUN:14 mg/dl, kreatinin:0.7 mg/dl, Na:138 mEq/L, K:4.2 mEq/L, Cl:108 mEq/L, Ca:9.7 mg/dl, P:4.6 mg/dl, Albumin:4.3 gr/dl, ALT:15 Ü/L, AST:15 Ü/L, Kolesterol:185 mg/dl, Trigliserid:45 mg/dl, HDL-K:57 mg/dl, LDL-K:133 mg/dl, HbA1c: %7.2, idrar dansitesi 1015 idi. Hormonal değerlendirmede; FSH:57 Ü/L (N:1.5-12.7), LH:18.2 Ü/L (N:1.7-8.6), Testosteron:2.46 ng/ml (N:3-10) idi. Serum GH, ACTH, Kortizol, TSH, serbest T3, serbest T4, prolaktin seviyeleri normaldi. Odyogramda yüksek frekanslı seslere karşı işitme azlığı tespit edildi (Şekil 1).

Radyolojik incelemede; üriner sistem USG'si normaldi. Skrotal USG'de testis volümleri normal

**Resim 1A.** Sağ göz göz dibi incelemesinde optik atrofi mevcut. Diyabetik retinopati bulgusu yok.

**Resim 1B.** Sol göz göz dibi incelemesinde optik atrofi mevcut. Diyabetik retinopati bulgusu yok.

olarak rapor edildi. Penil doppler USG normaldi. Spermiyogramda volüm 1 cc olup toplam 1 milyon sayıda %100 hareketsiz sperm tespit edildi. Diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonları mevcut değildi. Hastada mevcut klinik ve laboratuvar belirti ve bulgularla hipergonadotropik hipogonadizm düşünüldü.

Hastanın yoğun insülin tedavisi ile kan şekerleri regüle edildi. Arginin-vazopressin tablet 0.3 mg/gün verildi. Kan şekerleri regüle olduktan sonra günlük idrar miktarı 3 litreden 1.5-2 litreye kadar geriledi. Primer hipogonadizmi için ayda bir

**Şekil 1.** Odyogramda yüksek frekanslarda 45-50 dB sensorinöral tipte işitme kaybı mevcut.

kez intramusküler 250 mg depo testosteron tedavisine başlandı.

### Tartışma

WS diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sensorinöral işitme kaybı ile seyreden çok nadir görülen bir rahatsızlıktır.<sup>1</sup> Prevalansı 1/100.000-1/770.000 arasında değişmektedir.<sup>2</sup> Ülkemizde prevalansı tam olarak hesaplanmamış olsa da daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Genel olarak vakaların hemen tamamında DM ve OA görülürken, Dİ sıklığı %10-83, sensorinöral işitme kaybı %51-83 oranında değişmektedir. Primer hipogonadizm vakaların %18-50'sinde görülmektedir.<sup>1,4</sup> Türkiye'deki vaka serisinde hipogonadizme rastlanmamış, ancak 2 vakada puberte gecikmesi görülmüştür.<sup>1</sup> Bizim vakamızda primer hipogonadizm mevcuttu.

WS'unda en erken ortaya çıkan klinik özellik diabetes mellitus, daha sonra optik atrofi ve ardından diabetes insipidus, sağırılık, üriner sistem anomalileri ve nörolojik rahatsızlıklardır.<sup>2</sup> Bizim vakamızda ise farklı olarak ilk ortaya çıkan klinik özellik diabetes insipidustur. Ardından diabetes mellitus ve optik atrofi gelişmiştir.

Diabetes mellitus WS'unda ilk ortaya çıkan klinik özelliğdir ve yaşamın ilk dekadında ortaya çıkar. Yayınlanmış tüm vakalarda diabetes mellitus mevcuttur ve optik atrofi ile birlikteliği tanı için gereklidir.<sup>1,4</sup> Diabetes mellitus pankreatik beta

hücre yetersizliğine bağlı insülin eksikliği sonucu oluşur. HLA ile ilişkisi yoktur ve otoimmün değildir.<sup>5</sup> Vakaların insülin ihtiyaçları azdır. Ayrıca diyabetin kronik komplikasyonları bu vakalarda daha nadir görülür. Özellikle diyabetik retinopati hem daha az görülür hem de progresyonu daha yavaştır.<sup>6</sup> Gerçekten de bizim vakamızda diabetes mellitus tanısı 14 yıl önce konmuş olmasına rağmen diyabetik retinopati ve diyabetin diğer kronik komplikasyonları yoktu.

WS'undaki optik atrofi genellikle bilateral ve progresiftir.<sup>5</sup> Optik atrofi ortalama 11-13 yaş civarında başlamaktadır, bizim vakamızda da 18 yaş civarında klinik OA tespit edilmiştir.

WS'lu heterozigot taşıyıcılarda işitme kaybında muhtemel bir risk artması olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup> Sensorinöral işitme kaybı ortalama olarak ikinci dekada görülür. Bizim vakamızda da işitme azlığı mevcut olup yapılan odyogramında yüksek frekanslı seslere karşı işitme azlığı olduğu tespit edildi.

WS'unda görülen hipogonadizm genellikle gonadal atrofiye sekonder olarak gelişmektedir. Türkiye'den yayınlanan 6 vakalık seride hipogonadizm tespit edilmemiş, bazı vakalarda puberte gecikmesi gözlenmiştir.<sup>1</sup> Bizim vakamızın 13 yıl önce bir çocuğu olduktan sonra tekrar çocuk sahibi olmak istemesine rağmen çocuk sahibi olmadığı öğrenilmiştir. Son yıllarda ise hastamızda impotans, ereksiyon süresinde kısalma ve ejakülat miktarında belirgin bir şekilde azalma olduğu öğrenildi. Yapılan incelemelerinde hipergonadotropik hipogonadizm olduğu tespit edildi. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile hipogonadizmin yakın dönemde geliştiği düşünüldü. Hastanın primer hipogonadizme neden olabilecek travma, enfeksiyon gibi bir öyküsü yoktu. Testis biyopsisinde primer hipogonadizmi destekleyen bulgular mevcut olup spesifik bir özellik saptanmadı. Ancak mevcut bulgularla hipogonadizme neden olabilecek ikincil bir neden tam olarak ekarte edilemedi ve hastamızın klinik tablosu ile hipogonadizmin WS'na bağlı olabileceği düşünüldü.

Bizim vakamızda da görüldüğü gibi WS'nu oluşturan çeşitli klinik özellikler yıllar içerisinde ortaya çıkabileceğinden hastaların uzun süre bu açıdan yakın takipleri gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Ökten A, Gedik Y, Demirci A, Mocan H, Erduran E, Aslan Y. Various clinical aspects of DIDMOAD (Wolfram) syndrome. *The Turkish J of Ped.* 1995; 37:235-40.
2. Barret TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet.* 1997; 34:838-41.
3. Bahçeci M, Tuzcu A, Bayan K, Çelik M. A Case of Wolfram Syndrome. *Turkish J Endocrinology and Metabolism.* 2002; 3:133-35.
4. Kamel AJ, Nadım JA, Mohammed EK, Mohammed EZ, Hatem ES, Andrew LI. Wolfram syndrome: Identification of a Phenotypic and Genotypic Variant From Jordan. *Am J Med Genet.* 2002; 115:61-5.
5. Jayne AL, Lynne AR, Christopher R, Timothy GB. Wolfram Syndrome. *Reviews End Met Dis.* 2003; 4:53-9.
6. Garcia-Luna PP, Villechenous E, Leal-Cerro A. Contrasting features of insulin dependent diabetes mellitus associated with neuroectodermal defects and classical insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand.* 1988; 77:413-8.