

· 病例报告 ·

携带 *WFS1* 基因双基因位点纯合突变的 Wolfram 综合征
病例报道暨文献复习姑扎丽克孜·艾拜¹ 牡丹阳² 吾哈力·吐鲁甫¹ 王新玲³ 郭艳英³¹新疆喀什叶城县人民医院代谢内分泌科 844900; ²新疆医科大学研究生院, 乌鲁木齐 830000; ³新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科, 乌鲁木齐 830000

通信作者: 郭艳英, Email: guozeyang@126.com

基金项目: 自治区科技基础条件平台建设项目(PT1601)

Wolfram syndrome with two homozygous mutations in *WFS1* gene: a case report and literature review Guzhali kezi · Aibai¹, Du Danyang², Wuhali · Tulupu¹, Wang Xinling², Guo Yanying².¹Department of Metabolic Endocrinology, the People's Hospital of Yecheng County, Kashgar 844900, China;²Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; ³Department of Endocrinology, the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Guo Yanying, Email: guozeyang@126.com

Fund program: Autonomous Region Science and Technology Infrastructure Platform Construction Project(PT1601)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210625-06078

Wolfram 综合征(WS)是一种罕见的常染色体隐性遗传的单基因糖尿病。该综合征最常见的特征是尿崩症(DI)、糖尿病(DM)、视神经萎缩(OA)和耳聋,因此,该综合征也被称为DIDMOAD综合征^[1]。其他症状包括泌尿生殖系统异常(神经源性膀胱、肾积水、性腺功能减退)、进行性神经退行性疾病(共济失调、周围神经病变、痴呆)和精神问题。据估计,这种疾病的发生率为 1/(16 万~77 万)^[2]。本文报道 1 例以“尿崩症”就诊,最终行基因检测证实为 WS 的患者,对其进行临床资料总结及分子遗传学分析。

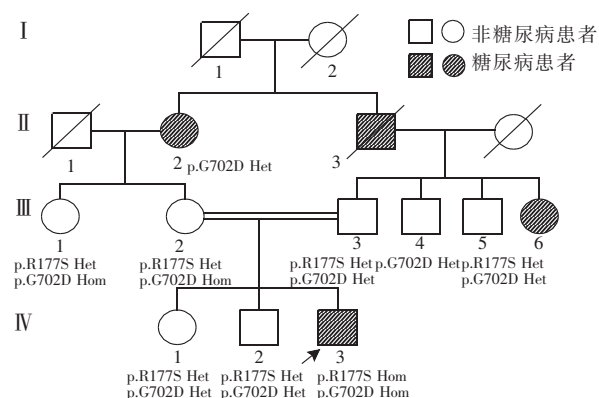
1 病例资料

患者,男性,17 岁,主因“烦渴、多尿 14 年,加重 1 年”于 2020 年 10 月 28 日入院。患者于 3 岁开始无明显诱因出现夜尿,2~3 次/d,有多饮、多尿症状,反应慢,走路和玩时跟不上同龄孩子,当时未重视。9 岁时因突然出现乏力、恶心就诊当地医院,随机血糖 42.8 mmol/L,给予胰岛素注射治疗后好转。14 岁时因排尿困难再次就诊,调整降糖方案为地特

胰岛素睡前皮下注射、门冬胰岛素三餐前皮下注射及导尿治疗后好转出院,约 20 d 后拔除导尿管后可以自行排尿。近 1 年患者母亲发现患者尿量明显增多,夜尿 4~5 次,且与血糖控制情况无明显关系,故为进一步治疗就诊。既往史无特殊,家族史:父母近亲结婚(表兄妹),家族中爷爷、姥姥、姑姑有糖尿病。入院时查体:生命体征平稳,矮小体型,身高 1.3 m,体重 27 kg,无喉结,无腋毛,无阴毛,无明显第二性征发育表现,心肺腹及四肢查体未见明显异常。辅助检查:空腹血糖 16.62 mmol/L,餐后 2 h 血糖 20.71 mmol/L,胰岛自身抗体均为阴性。甲状旁腺激素测定 27.77 ng/L;睾酮 0.13 μg/L,雌二醇 20.45 ng/L,黄体生成素 0.29 IU/L,β-人绒毛膜促性腺激素 8.86 IU/L,尿微量白蛋白:56.40 mg/L,糖化血红蛋白 10.60%。泌尿系 B 超示:左肾轻度积水并输尿管上段扩张。24 h 尿量 7.5 L(因当地医院条件有限,未能完善禁水加压试验)。眼科检查:提示视神经萎缩。颅脑 MRI 平扫未见异常。听力检查:双耳混合型耳聋。

患者具有“糖尿病、视神经萎缩、双耳混合型耳聋、尿崩症及左肾轻度积水”表现,因此考虑临床诊断“Wolfram综合征”。予以基因检测验证:该患者 *WFS1* 基因 5 号外显子的第 528 和 529 位密码子发生碱基缺失,并且被 TA 插入 (c. 528_529delinsTA p. R177S), 及第 2105 位密码子发生错义突变 (c. G2105A, p. G702D), 为双基因位点纯合突变,并对患者家系成员进行 Sanger 验证,患者父母、哥哥、姐姐、姥姥、姨妈及叔叔均携带相关位点突变,符合家系共分离遗传模式 (图 1, 表 1 和图 2), 是一种常染色体隐性遗传病,结合临床表型以及根据 ACMG 指南分级,2 个突变致病性分别为 Uncertain significance (PM2 + PP3) 和 Likely pathogenic (PS1 + PM2 + PP3), 后者突变位点有相关文献报道^[3], 该位点均需要进一步进行功能实验验证。并进一步对家系成员均行空腹血糖筛查,除患者姥姥和姑姑有糖尿病病史,爷爷生前有糖尿病史外,其余家庭成员空腹血糖均正常,对患者父母、姐姐、哥哥、姨妈及叔叔均进行视力和听力粗筛均正常。

治疗上予以地特胰岛素 5 U 睡前皮下注射,门冬胰岛素 6 U 三餐前皮下注射降糖。因当地无法购买到醋酸去氨加压素片,故予以双氢克尿塞治疗 3 个月后停药,尿量由 7 000 ~ 8 000 ml/d 减少到 3 000 ml/d 左右。目前为出院后 6 个月,随访空腹血糖 6 ~ 7 mmol/L, 24 h 尿量 2 000 ~ 3 000 ml, 仍在密切随访中。



注: I、II、III、IV 代表世代数; 1~6 代表子女数; □ 代表男性, ○ 代表女性; → 提示先证者; / 提示已故

图 1 先证者家系图谱

表 1 先证者及其母系亲属临床特征及基因检测结果

家系成员	年龄 (岁)	临床表现	是否基因检测	突变基因	氨基酸变化	纯合/杂合
II 1 (姥爷)	82	82 岁去世 (不详)	未测	—	—	—
II 2 (姥姥)	78	糖尿病 (45 岁左右发病)	是	c. G2105A	p. G702D	杂合
II 3 (爷爷)	72	糖尿病 (68 岁左右发病), 72 岁去世 (不详)	未测	—	—	—
II 4 (奶奶)	54	54 岁因脑出血去世	未测	—	—	—
III 1 (姨妈)	50	空腹血糖正常, 听力视力粗测正常	是	c. 528_529delinsTA c. G2105A	p. R177S p. G702D	杂合 纯合
III 2 (母亲)	43	空腹血糖正常, 听力视力粗测正常	是	c. 528_529delinsTA c. G2105A	p. R177S p. G702D	杂合 纯合
III 3 (父亲)	45	空腹血糖正常, 听力视力粗测正常	是	c. 528_529delinsTA c. G2105A	p. R177S p. G702D	杂合 杂合
III 4 (大伯)	48	空腹血糖正常, 听力视力粗测正常	是	c. 528_529delinsTA	p. R177S	杂合
III 5 (叔叔)	43	空腹血糖正常, 听力视力粗测正常	是	c. 528_529delinsTA c. G2105A	p. R177S p. G702D	杂合 杂合
III 6 (姑姑)	37	糖尿病 (35 岁发病), 听力视力粗测正常	未测	—	—	—
IV 1 (姐姐)	24	空腹血糖正常, 听力视力粗测正常	是	c. 528_529delinsTA c. G2105A	p. R177S p. G702D	杂合 杂合
IV 2 (哥哥)	22	空腹血糖正常, 听力视力粗测正常	是	c. 528_529delinsTA c. G2105A	p. R177S p. G702D	杂合 杂合
IV 3 (先证者)	17	糖尿病, 生长缓慢, 视力听力下降	是	c. 528_529delinsTA c. G2105A	p. R177S p. G702D	纯合 纯合

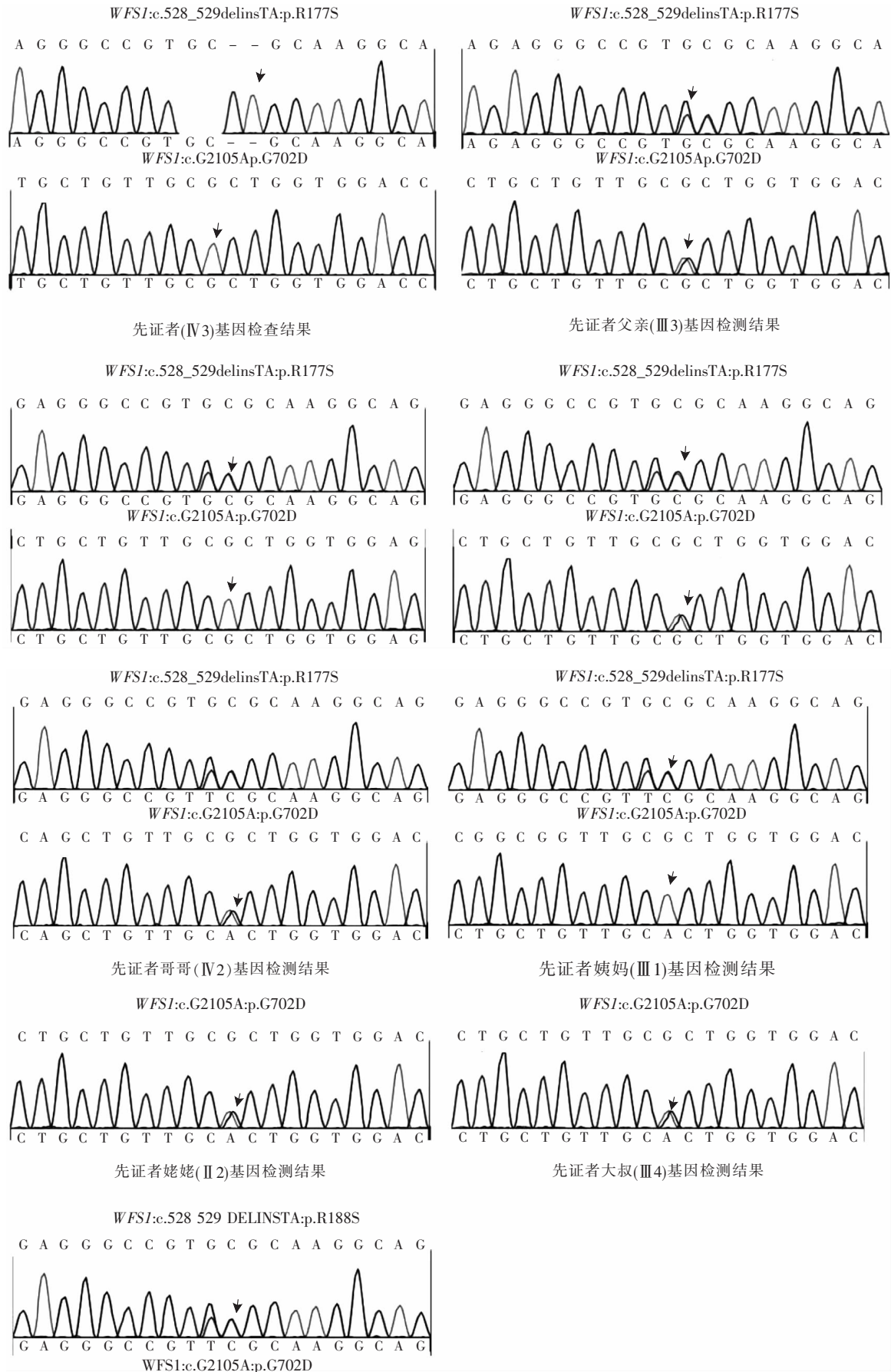


图2 先证者及家系成员基因检测结果

2 讨论

WS 是一种罕见的进行性神经退行性疾病,主要以青少年发病的糖尿病和视神经萎缩为特征,通常在 10 岁之前发病,还表现为感音神经性耳聋、尿路异常、共济失调、周围神经病变、精神障碍等临床表现^[4]。大多数 WS 患者携带 *WFS1* 功能突变, *WFS1* 位于染色体 4p16.1 上,包含 8 个外显子,其中第 1 个外显子不编码蛋白,该基因除了在心脏、胎盘、肺和脑中表达^[5]外,其 mRNA 和蛋白还主要在内分泌腺体(甲状腺、甲状旁腺、肾上腺及垂体)、胰腺(胰腺内分泌性细胞如胰岛 β 细胞)、性组织器官(如男性的睾丸、精囊及前列腺,女性的输卵管、子宫及乳房)、肾脏(主要是肾小管细胞)、膀胱等组织中表达量较高。*WFS1* 基因在维持胰腺 β 细胞内质网(ER)内环境平衡中起着至关重要的作用^[6]。WS 的遗传学研究已经证明了其遗传异质性,因而临床表现多样,诊断复杂。

中枢性尿崩症主要是因为颅脑损伤、颅脑肿瘤、遗传以及手术等因素引起的下丘脑或者垂体损伤进而导致的 AVP 合成、转运以及分泌障碍等,临床上主要表现为多饮、多尿、烦渴、低渗透压以及低比重尿等,严重的患者可出现昏迷^[7]。糖尿病患者初期可能会出现多饮、多尿,但当患者尿量明显增多且与血糖控制情况无明显关系时应当警惕是否有“尿崩症”可能,在排除其他可能引起尿崩原因后应考虑此病,及时筛查眼、耳、肾脏等系统疾病,尽可能行基因筛查及早诊断。本文报道患者 3 岁出现“口干、多饮、多尿”表现,直到 16 岁出现尿量明显增多,24 h 尿量 7.5 L,才考虑“尿崩症”可能,结合 3 岁开始出现多饮、多尿症状,反应慢,9 岁诊断“1 型糖尿病”,父母为近亲婚配,有糖尿病家族史,检查结果提示左肾轻度积水并输尿管上段扩张、视神经萎缩、双耳混合型耳聋,故考虑 WS 进而完善基因检测及家系分析明确诊断。

值得注意的是,本例患者病程中出现“生长发育迟缓”,原因可能由于较小出现糖代谢异常,且长期血糖控制欠佳引起,但不排除由于 *WFS1* 基因突变导致可能,但目前发病机制尚不清楚。其次患者家族中多名亲属携带有 2 个杂合突变位点,但目前未

发病(空腹血糖正常、听力视力粗测正常)。因此,这 2 个位点的纯合突变可能是致病性的,或这 2 个可能致病位点的叠加效应加重了先证者的临床表现。

WS 是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,虽然这种疾病是由单个基因突变导致的,但在临床上可能是异质性的。临床上糖尿病患者期初可能会出现多饮、多尿,但当患者尿量明显增多且与血糖控制情况无明显关系时应当警惕是否有“尿崩症”可能,并应考虑此病。由于临床医师对该疾病认识不足,导致该疾病常被误诊或漏诊,需结合基因检测明确诊断,故临床医生应提高对该疾病的重视。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Najjar SS, Saikaly MG, Zaytoun GM, et al. Association of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. The Wolfram or DIDMOAD syndrome [J]. Arch Dis Child, 1985, 60 (9): 823-828. DOI: 10. 1136/adc. 60. 9. 823.
- [2] Urano F. Wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment [J]. Curr Diab Rep, 2016, 16 (1): 6. DOI: 10. 1007/s11892-015-0702-6.
- [3] Gasparin MR, Crispim F, Paula SL, et al. Identification of novel mutations of the *WFS1* gene in Brazilian patients with Wolfram syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160 (2): 309-316. DOI: 10. 1530/EJE-08-0698.
- [4] Ustaoglu M, Onder F, Karapapak M, et al. Ophthalmic, systemic, and genetic characteristics of patients with Wolfram syndrome [J]. Eur J Ophthalmol, 2020, 30 (5): 1099-1105. DOI: 10. 1177/1120672119842489.
- [5] Ustaoglu M, Onder F, Karapapak M, et al. Ophthalmic, systemic, and genetic characteristics of patients with Wolfram syndrome [J]. Eur J Ophthalmol, 2020, 30 (5): 1099-1105. DOI: 10. 1177/1120672119842489.
- [6] Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL, et al. *WFS1* is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic beta-cells [J]. J Biol Chem, 2005, 280 (47): 39609-39615. DOI: 10. 1074/jbc. M507426200.
- [7] 张吉平, 郭清华, 母义明, 等. 230 例中枢性尿崩症患者病因分布及临床特点分析 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57 (3): 201-205. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2018. 03. 010.

(收稿日期: 2021-06-25)