

Congès ALFEDIAM, Lyon mars 2005, poster 225

Syndrome de Wolfram : nouveau cas avec étude génétique et évolution ophtalmologique

P. Lecomte*, A. Giurgiu*, C. Chabrolle*, V. Paquis**, X. Zanlonghi°, G. Lasfargues*

Le syndrome de Wolfram WFS ou DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness) associe un diabète de type 1 non auto-immun à des manifestations neuro-dégénératives. L'association des symptômes a d'abord fait rechercher des mutations mitochondriales mais le gène responsable WFS1 a été cloné en 1998 ; il code pour la wolframine. Le but est de préciser la mutation sur WFS et de décrire les lésions oculaires. Le patient âgé de 22ans a présenté un diabète avec acido-cétose à l'âge de 7 ans sans complication connue, y compris en 2004. Le diabète sucré, manifestation la plus précoce, apparaît à une médiane d'âge de 6 ans (1). En 1998, à 17 ans, une perte de vision lente et progressive, non remarquée par le sujet, ne lui laisse qu'une acuité visuelle de 2/10 P5 des deux côtés. L'existence d'une dyschromatopsie rouge-vert et l'atteinte du champ visuel affirment l'atteinte du nerf optique pâle en temporal sans signe d'Uthoff dans le secteur nasal. En 2002, au champ visuel cinétique, à D: rétrécissement concentrique modéré, encoche temporale supérieure et à G, encoche nasale supérieure ; au champ visuel statique: à D très importante atteinte diffuse, vaste scotome absolu englobant la tache aveugle; à G, très importante atteinte diffuse : vaste scotome annulaire absolu. L'étude des PEV montre une atteinte du faisceau maculaire puisque le seuil fovéolaire était à 18 dB ($N \geq 29$ dB) à D et à 20 dB à G. En 2003, l'atrophie optique explique l'amblyopie bilatérale, l'acuité visuelle ne dépassant pas 1/10 à D et 1,25/10 à G. L'électrorétinogramme et l'électrooculogramme (?) sont strictement normaux (aucune souffrance rétinienne, même modérée). L'atteinte du champ visuel binoculaire est donc uniquement secondaire à son atrophie optique.

L'atrophie optique survient en général à un âge médian de 11 ans et conduit en moins de 10 ans à la cécité. Ces 2 critères apparus avant l'âge de 15 ans suffisent au diagnostic (1). Le diabète insipide central est apparu à 19 ans. On retrouve une hypoacousie modérée bilatérale et symétrique (à 8 000 Hz à l'audiogramme), une vessie neurogène de type centrale (dys-synergie vésico-sphinctérienne avec hypertonie urétrale importante), une oesophagite peptique ulcérée stade II. Deux tentatives de suicide ont eu lieu en 2002 et 2004. Une cryptorchidie a été opérée dans l'enfance. L'IRM cérébrale est normale.

Le diabète insipide présent dans 73% des cas et la surdité neuro-sensorielle dans 62% apparaissent au cours de la deuxième décennie (1). Des anomalies urologiques (incontinence, vessie neurogène dans 58% des cas) apparaissent dans la troisième décennie, suivies ensuite à la quatrième décennie (1) par des complications neurologiques (ataxie cérébelleuse, myoclonies chez 62%des patients) avec souvent une atrophie du tronc cérébral à l'IRM.

Le WFS a été diagnostiqué à 18 ans. La mutation hétérozygote composite associe les mutations 2224-2225 ins 1 nt (C742ins-fsX758) héritée du père et C1511T (P504L) héritée de la mère. Les deux parents sont indemnes de toute pathologie. Ces deux mutations ont déjà été décrites mais en reprenant les phénotypes publiés, nous n'avons pas pu effectuer de relation génotype-phénotype.

Le rôle de la wolframine, membre d'une nouvelle famille des protéines transmembranaires est mal précisé. Elle serait impliquée dans le transport membranaire, la maturation des protéines (protein processing) et/ou le mécanisme antiapoptotique de survie des cellules β (2). Cette propriété pourrait permettre de contrôler la perte des cellules β dans le WFS et peut-être d'autres types de diabète plus communs.

1/Barrett TG et al. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. Lancet. 1995; 346:1458-63

2/ Hofman S et al. Wolfram syndrome : structural and functional analyses of mutant and wild-type wolframine, the WFS1 gene product. Hum Mol Genet 2003, 12, 2003-12