ვოლფრამის სინდრომის კლინიკური მართვის გაიდლაინი

ვოლფრამის სინდრომის მართვა
კლინიკური გაიდლაინი

ვოლფრამის სინდრომის გაიდლაინის სამუშაო ჯგუფი

www.euro-wabb.org

European Commission

GAEM
Georgian Association of Endocrinology and Metabolism
საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაცია

გაიდლაინი ქართულად თარგმნა და გამოსცა საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციამ

EURO-WABB-ის მხარდამჭერია ევროპული კომისია ჯანდაცვის პროგრამის ფარგლებში (შეთანხმების ნომერი 2010 12 05)

ვერსია 14; 28 აპრილი 2014

ვოლფრამის სინდრომის კლინიკური მართვის გაიდლაინი

GAEM
Georgian Association of Endocrinology and Metabolism

გაიდლაინი ქართულად თარგმნა და გამოსცა საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციამ

პროექტის ხელმძღვანელები:

ვაშაყმაძე ნათია — საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციის დამფუძნებელი

კობაიძე ანა — ენდოკრინოლოგი, MD

რედაქტორები:

დავითაძე მერი — ენდოკრინოლოგი, MD

ვაშაყმაძე ნათია — ენდოკრინოლოგი, MD

თედორაძე ნინო — ენდოკრინოლოგი, MD

კობაიძე ანა — ენდოკრინოლოგი, MD

ჩირაძე ნაზიბროლა — ენდოკრინოლოგი, MD

ჭელიძე ნაზი — რეზიდენტი ენდოკრინოლოგი, MD

თბილისი 2020

შინაარსი

წინასიტყვაობა **4**
... ვოლფრამის სინდრომი (WS) 4
... ვოლფრამის სინდრომის გაიდლაინის შემუშავების პროექტი 4
... ვოლფრამის სინდრომის კლინიკური მართვის გაიდლაინები 5
ვოლფრამის სინდრომის დიაგნოსტიკა **6**
... ვოლფრამის სინდრომის დიაგნოსტიკა და კლინიკური ნიშნები 6
... ძირითადი კვლევები ვოლფრამის სინდრომის დროს 8
ვოლფრამის სინდრომის მართვის რეკომენდაციები **9**
... ენდოკრინული სისტემა 9
... შაქრიანი დიაბეტი 9
... უშაქრო დიაბეტი 13
... ჰიპოგონადიზმი 13
... სენსორული დარღვევები 14
... მხედველობის შეფასება 14
... სმენის შეფასება 14
... ნევროლოგიური დარღვევები 15
... უროლოგიური დარღვევები 17
... გენეტიკა 18
ბიბლიოგრაფია **19**

წინასიტყვაობა...

... ვოლფრამის სინდრომი შესახებ

ვოლფრამის სინდრომი (WS), ასევე, ცნობილი როგორც DIDMOAD (უშაქრო დიაბეტი - DI, შაქრიანი დიაბეტი -DM, მხედველობის ნერვის ატროფია - OA და სიყრუე - D) იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა. ვოლფრამის სინდრომის პრევალენტობა შადგენს 1:770 000.

დიაგნოზის დადგენისთვის მინიმალური კრიტერიუმებია ბავშვთა ასაკში დაწყებული (იუვენილური) შაქრიანი დიაბეტი და მხედველობის ნერვის ატროფია, მაგრამ პაციენტებს, ასევე, შეიძლება განუვითარდეთ უშაქრო დიაბეტი, ნეეროსენსორული სიყრუე, საშარდე სისტემისა და ნეეროფსიქიატრიული დარღვევები. არსებობს ვარიანტები მხოლოდ ნაწილობრივი ნიშნებით. პროგნოზი, ძირითადად, დაკავშირებულია ნევროლოგიური სიმპტომების სიმძიმესთან.

ვოლფრამის სინდრომი გენეტიკურად ჰეტეროგენური დაავადებაა. პაციენტების უმრავლესობა WFS1 გენის მუტაციის მტარებელია, რომელიც აკოდირებს ენდოპლაზმური ბადის მემბრანასთან დაკავშირებულ ცილას - ვოლფრამინს. მეორე გამომწვევი გენი, რომელიც ასოცირდება ვოლფრამის სინდრომთან, არის CISD2. ის აკოდირებს მიტოქონდრიულ და ენდოპლაზმური ბადის ცილას. გარდა ამისა, WFS1 გენის მუტაციები ასოცირდება არამკაფიოდ განსაზღვრულ "ვოლფრამის სინდრომის მსგავს დარღვევებთან", რომელიც მოიცავს შაქრიან დიაბეტს, მხედველობის ნერვის ატროფიას, ან სიყრუეს დომინანტურ, ან რეცესიულ ოჯახებში, და დომინანტურად დამემკვიდრებულ დაბალი სიხშირის ნეეროსენსორულ სმენის კარგვას (LFSNHL).

... ვოლფრამის სინდრომის გაიდლაინის პროექტის შესახებ

ეს გაიდლაინები შემუშავდა EURO-WABB პროექტში ჩართული ექიმების მიერ, DYSCERNE გაიდლაინების შემუშავების პროცესის მიხედვით (www.dyscerne.org.dysc.home/).

... ვოლფრამის სინდრომის კლინიკური მართვის გაიდლაინის შესახებ

რა არის ამ გაიდლაინის მიზანი?

გაიდლაინის მიზანია ვოლფრამის სინდრომის მქონე პაციენტების დიაგნოსტიკის, მართვისა და მეთვალყურეობის შესახებ რეკომენდაციების მოწოდება. რამდენადაც ეს არის მულტისისტემური დაავადება, ვოლფრამის სინდრომის მქონე პაციენტებს შესაძლოა დასჭირდეთ სხვადასხვა კვლევა, სკრინინგი და მულტიდისციპლინური ჩარევა ცხოვრების სხვადასხვა ეტაპზე. ამ რეკომენდაციების მიზანია ვოლფრამის სინდრომის მქონე პაციენტებისთვის მაღალი ხარისხის სამედიცინო მოვლის უზრუნველყოფა იმ ფორმატით, რომელიც ხელმისაწვდომი იქნება აღნიშნული პაციენტების სამედიცინო მოვლაში ჩართული ნებისმიერი პირისთვის. საყურადღებოა პედიატრიული მეთვალყურეობიდან ზრდასრულთა მეთვალყურეობაზე გადასვლის პროცესი, სადაც გათვალისწინებული უნდა იყოს ახალგაზრდისა და მისი მშობლების/მეურვის სამედიცინო, ფსიქოსოციალური და საგანმანათლებლო/ პროფესიული საჭიროებები.

როგორ არის გაიდლაინი ორგანიზებული?

გაიდლაინი დაყოფილია შემდეგ ნაწილებად:

- კლინიკური ნიშნები და დიაგნოსტიკის კრიტერიუმები
- ძირითადი კვლევები
- რეკომენდებული კვლევები, რომლებიც დაყოფილია სპეციფიკურ ჯგუფებად სიმპტომებისა და დაზიანებული ორგანოების მიხედვით. თითოეულ რეკომენდაციაზე მითითებულია, ეხება უშუალოდ ბავშვებს თუ ზრდასრულ პაციენტებს.

ვოლფრამის სინდრომის დიაგნოსტიკა და კლინიკური ნიშნები

დიდი კრიტერიუმები	მცირე კრიტერიუმები	დიაგნოსტიკისთვის, სულ მცირე, საჭიროა	დაავადებაზე მიმანიშნებელი სხვა დარღვევები
- შაქრიანი დიაბეტი <16 წელი (87%) - მხედველობის ნერვის ატროფია <16 წელი (80%)	- უშაქრო დიაბეტი (42%) - შაქრიანი დიაბეტი >16 წელი (4%) - მხედველობის ნერვის ატროფია >16 წელი (7%) - ნეიროსენსორული სიყრუე (48%) - ნევროლოგიური ნიშნები (ატაქსია, ეპილეფსია, კოგნიტური დისფუნქცია) (29%) - საშარდე სისტემის დარღვევები (სტრუქტურული ან ფუნქციური) (33%) - WFS1/CISD2-ის ფუნქციის დამკარგავი, სულ მცირე, 1 მუტაცია და/ან ვოლფრამის სინდრომის ოჯახური ანამნეზი	- 2 დიდი კრიტერიუმი *ან* - 1 დიდი + 2 მცირე კრიტერიუმი *ან* - WFS1-ის 2 პათოლოგიური, ან CISD2-ის მუტაცია	- ჰიპოგონადიზმი (მამაკაცები) (6%) - ტიპი 1 დიაბეტის აუტოანტისხეულების არარსებობა - ბილატერალური კატარაქტა (1%) - ფსიქიატრიული დარღვევები (26%) - გასტროინტესტინური დარღვევები (5%)

ცხრილი 1. დიაგნოსტიკის კრიტერიუმები. ფრჩხილებში მითითებული პროცენტი ასახავს ნიშნის პრევალენტობას EURO-WABB რეესტრში (121 მონაწილე გენეტიკურად დადასტურებული დიაგნოზით).

ვოლფრამის სინდრომის მსგავსი დარღვევები: ცვალებადი დამემკვიდრების ტიპი

ქვემოთ ჩამოთვლილი 3 კრიტერიუმიდან 1 -
შაქრიანი დიაბეტი (ან გლუკოზისადმი ინტოლერანტობა), მხედველობის ნერვის ატროფია, ან სიყრუე
და
სულ მცირე, ფუნქციის დამკარგავი 1 WFS1-ის, ან CISD2-ის მუტაცია

ვოლფრამის სინდრომისა და ვოლფრამის სინდრომის მსგავსი დარღვევების დიფერენციალური დიაგნოზი მოიცავს:

- მიტოქონდრიული დარღვევები: დედის ხაზით მემკვიდრეობითი შაქრიანი დიაბეტი და სიყრუე, ლებერის მემკვიდრეობითი ოპტიკური ნეიროპათია;
- თიამინზე რეაგირებადი მეგალობლასტური ანემია, დიაბეტი და სიყრუე
- აუტოსომურ დომინანტური მხედველობის ნერვის ატროფია
- X-შეჭიდული შარკო-მარი-ტუსის დაავადება ტიპი 5
- სიყრუე, დისტონია, ოპტიკური ნეიროპათიის სინდრომი
- ფრიდრეიხის ატაქსია
- ბარდე-ბიდლის სინდრომი
- ალსტრომის სინდრომი

ვოლფრამის სინდრომის დროს რეკომენდებული ძირითადი კვლევები

ვოლფრამის სინდრომის კლინიკური მახასიათებლები	ძირითადი კვლევები
ენდოკრინული სისტემა	
შაქრიანი დიაბეტი	პლაზმური გლუკოზა უზმოდ და HbA1c. ტიპი 1 შაქრიან დიაბეტთან ასოცირებული აუტოანტისხეულები, უხშირესად, უარყოფითია: ძირითადად, ანტისხეულები გლუტამინმჟავა დეკარბოქსილაზას (GAD), თიროზინ ფოსფატაზას მსგავსი პროტეინის (ინსულინომასთან ასოცირებული პროტეინის) (IA-2) და ინსულინის მიმართ, თუ ხელმისაწვდომია ანტისხეულები კუნძულოვანი უჯრედების ციტოპლაზმის მიმართ (ICA), ან თუთიის ტრანსპორტერი 8-ის მიმართ (ZnT8). ინსულინის მარაგის დაქვეითება ფასდება ბაზალური და/ან საკვების მიღების შემდგომ სტიმულირებული C-პეპტიდის განსაზღვრით *შენიშვნა: ვოლფრამის სინდრომის მქონე პაციენტებში იშვიათია დიაბეტური კეტოაციდოზი და დიაბეტი ხშირად ხასიათდება გახანგრძივებული რემიისის ფაზით, ტიპი 1 შაქრიანი დიაბეტისგან განსხვავებით.
უშაქრო დიაბეტი	დილის შარდის და უზმოდ პლაზმის ოსმოლარობის ერთდროული განსაზღვრა და ნატრიუმის კონცენტრაცია ღამის და დილის ეუგლიკემიის ფონზე
ჰიპოგონადიზმი (კაცებში)	ტესტოსტერონი, FSH, LH, ინჰიბინ B
მეორადი დაზიანება	
ოპტიკური ნერვის ატროფია	მხედველობის სიმახვილე, ფსკერის გამოკვლევა, მხედველობის ველი, ოპტიკურ-კოჰერენტული ტომოგრაფია (OCT scan), მხედველობის გაღიზიანებით აღმოცენებული პოტენციალი, ფერადი მხედველობის შესაფასებელი ტესტი
სმენის დაკარგვა	აუდიოგრამა, სმენის გაღიზიანებით აღმოცენებული პოტენციალი
ნევროლოგიური ნიშნები	ნევროლოგიური გამოკვლევა თავის ტვინის მრტ კვლევასთან და კოგნიტურ შეფასებასთან ერთად. კლინიკური შეფასების შედეგების მიხედვით სხვა სპეციფიკური გამოკვლევები. ფსიქიკური ჯანმრთლობის შეფასება. განიხილეთ ყნოსვის შესაფასებელი ტესტი.
ურولოგიური ნიშნები	შარდვასთან დაკავშირებული სიმპტომების კითხვარი გამოყოფილი შარდის აღრიცხვის დღიურთან ერთად, თირკმლის ფუნქციის შეფასება (სისხლის ელექტროლიტები, შარდოვანა, კრეატინინი, GFR), საშარდე სისტემის ულტაბგერა და ურودინამიკური ტესტები.

ვოლფრამის სინდრომის დიაგნოზის დადასტურება

მოლეკულური ანალიზი	**WFS1. CISD2 კვლევა, მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ უარყოფითია WFS1-ის სეკვენსირება და MLPA ანალიზი; დამახასიათებელი ფენოტიპი, ან შუააღმოსავლური წარმომავლობა.**

ვოლფრამის სინდრომის მართვის რეკომენდაციები
ენდოკრინული სისტემა - შაქრიანი დიაბეტი (I)

დიაბეტის დიაგნოსტიკის კრიტერიუმები

უზმოდ (სულ მცირე, 8 სთ) პლაზმური გლუკოზა ≥ 7,0 მმოლი/ლ

ან

რანდომული პლაზმური გლუკოზა ≥ 11,1 მმოლი/ლ + დიაბეტის სიმპტომები (პოლიურია, პოლიდიფსია, სხეულის მასის აუხსნელი კლება)

ან

75 გ გლუკოზით დატვირთვიდან 2 სთ-ში პლაზმური გლუკოზა ≥ 11,1 მმოლი/ლ

თუ არ აღინიშნება ჰიპერგლიკემიის სიმპტომები, ან კეტოზი, მაშინ ჰიპერგლიკემიის დამადასტურებელი ტესტი უნდა ჩატარდეს სხვა დღეს. ბავშვებში გლუკოზის მაღალი მაჩვენებლისას საჭიროა მათი დაუყოვნებლივ გადამისამართება სპეციალიზებულ საავადმყოფოში ბავშვებში დიაბეტის მართვაში დახელოვნებულ სპეციალისტთან და არ უნდა გადაიდოს მკუნალობის დაწყება, მდგომარეობის სწრაფი გაუარესების (დიაბეტური კეტოაციდოზი) თავიდან აცილების მიზნით.

ვოლფრამის სინდრომის მართვის რეკომენდაციები
ენდოკრინული სისტემა - შაქრიანი დიაბეტი (II)

ბავშვებში შაქრიანი დიაბეტის მართვა პედიატრიული დიაბეტის ინტერდისციპლინური ჯგუფის მიერ

ინტენსიური სწავლება	ინსულინის ინექცია, დოზის კორექცია, სისხლში გლუკოზისა და კეტონების განსაზღვრა, ვარჯიში, სამედიცინო კვებითი თერაპია, მწეველობის შეწყვეტის რეკომენდაცია, დიაბეტური კეტოაციდოზისა და ჰიპოგლიკემიის პრევენცია და მართვა.
გლიკემიის სამიზნე მაჩვენებლები	მეტაბოლური კონტროლის გაუმჯობესება დიაბეტთან დაკავშირებული გართულებების შესამცირებლად, თითოეული ბავშვისათვის შერჩული სტრატეგიით, რაც ითვალისწინებს ინდივიდუალური რისკის ფაქტორებისა და მწვავე ჰიპოგლიკემიისადმი მოწყვლადობას. HbA1c-ის სამიზნე მაჩვენებელი უნდა იყოს <7,5%. HbA1c-ის ნაკლებად მკაცრი სამიზნე მაშვენებელი შესაძლოა შესაფერისი იყოს იმ პაციენტებისთვის, ვისაც ანამნეზში აქვს მწვავე ჰიპოგლიკემიის ეპიზოდები, ჰიპოგლიკემიის მიმართ მგრძნობელობის მოშლა/არარსებობა, სიცოცხლის მოსალოდნელი ხანგრძლივობის შემცირება, პროგრესირებადი მიკრო- და მაკროვასკულარული გართულებები, ან გავრცელებული თანმხლები დაავადებები.
ინსულინთერაპია	ინსულინთერაპიის რეჟიმის შერჩევა ხდება ასაკის, დიაბეტის ხანგრძლივობის, ცხოვრების სტილის, სოციალურ-ეკონომიკური ფაქტორების, ოჯახის, პაციენტისა და ექიმის მოსაზრებების გათვალისწინებით. ჩვეულებრივ, საჭიროა ინტენსიური მართვა: ინსულინის უწყვეტი კანქვეშა ინფუზია, ან ინსულინის მრავალჯერადი ინექციის რეჟიმი ბაზალური ინსულინის ანალოგების გამოყენებით.
გლუკოზის მონიტორინგი	გლუკოზის თვითკონტროლი (დაქვეითებული მხედველობის მქონე პირებისთვის ადაპტირებული მოწყობილობები), გლუკოზის მაჩვენებლების დღიური და HbA1c-ის განსაზღვრა ყოველ 3 თვეში. თუ საჭიროა და ხელმისაწვდომია, შესაძლოა, გამოყენებული იყოს გლუკოზის უწყვეტი მონიტორინგის სისტემა.
სამედიცინო კვებითი თერაპია	რეგულარული შეფასება (სულ მცირე, წელიწადში ერთხელ) დიეტის განხილვასთან ერთად (კვებითი საჭიროებების, კვებითი ჩვევების, ცხოვრების სტილის, შესაძლებლობებისა და ინტერესების მიხედვით), რაც უზრუნველყოფს ნორმალურ ზრდასა და განვითარებას, გლიკემიის ოპტიმალური კონტროლით.
ჰიპოგლიკემია	ჰიპოგლიკემიის განვითარების მნიშვნელოვნი რისკის გამო, ხშირად, საჭიროა გლიკემიის ნაკლებად მკაცრი სამიზნე მაჩვენებლები, ან გლუკოზის უწყვეტი მონიტორინგის სისტემის გამოყენება. მძიმე ჰიპოგლიკემია საჭირეობს მკურნალობას ინტრავენური დექსტროზით (საავადმყოფოში), ან კანქვეშ გლუკაგონის ინექციით (სახლში), რასაც მოსდევს ბუკკალურად გლუკოზის შემცველი სითხის მიღება. ჰიპოგლიკემიის მიმართ მგრძნობელობა შეიძლება მკვეთრად იყოს დაქვეითებული.

ვოლფრამის სინდრომის მართვის რეკომენდაციები ენდოკრინული სისტემა - შაქრიანი დიაბეტი (III)

შაქრიანი დიაბეტის მართვა ბავშვებში დიაბეტის მოვლის მულტიდისციპლინური პედიატრიული ჯგუფის მიერ

ქრონიკულად ცუდი მეტაბოლური კონტროლი	HbA1c >7,5% (მოზარდობის პერიოდში ხშირია): პოტენციური გამომწვევი ფაქტორების გამოვლენა.
დიაბეტური კეტოაციდოზი	იშვიათია დიაბეტის მანიფესტაციის დროს, თუმცა, შესაძლოა, განვითარდეს დიაბეტის მოგვიანებით სტატიაზე. განათლება და ოჯახის მხარდაჭერა. სტანდარტული პედიატრიული პროტოკოლების მიხედვით უნდა იმართოს, რამდენადაც ბავშვებში დიაბეტური კეტოაციდოზის დროს მაღალია ცერებრალური შეშუპების განვითარების რისკი.
ფსიქოლოგიური საკითხები	ფსიქოლოგიური დისტრესის სიმპტომების რეგულარული შეფასება (დიაბეტის გამომწვევი, ან მისი შედეგი). თუ მოზარდთან ვერ მიიღწევა და ვერ ნარჩუნდება მეტაბოლური სამიზნე მაჩვენებლები, განიხილეთ კვებითი ქცევის დარღვევები და/ან ინსულინის არაადეკვატური გამოყენება.

ვოლფრამის სინდრომის მართვის რეკომენდაციები
ენდოკრინული სისტემა - შაქრიანი დიაბეტი (IV)

შაქრიანი დიაბეტის გართულებების მართვა

ნეფროპათია		- ყოველწლიური სკრინინგი, 12 წლის ასაკიდან, პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტის >5 წელზე ხანგრძლივობით - დილის, ან რანდომული შარდის ალბუმინის და კრეატინინის თანაფარდობა და გამოვლენილი მიკროალბუმინურია - რენოპროტექციული თერაპიის დაწყება ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორით (ACE) ან ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკერით (ARBs), როგორც კი მიკროალბუმინურია დადასტურდება
რეტინოპათია		- ყოველწლიური სკრინინგი ბადურის ფოტოგრაფიით, პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტის >5 წელზე ხანგრძლივობით - ფუნდოსკოპია, ოპტიკურ-კოჰერენტული ტომოგრაფია (OCT) და ფლუორესცინით ანგიოგრაფია, დიაბეტური რეტინოპათიის სიმპტომების არსებობის შემთხვევაში
ნეიროპათია		- ყოველწლიური ნევროლოგიური გასინჯვა, დაბუჟების, ტკივილის, კრამპებისა და პარესთეზიის შესაფასებლად (დამატებით იხ. ნევროლოგიის სექცია) - ნერვის გამტარებლობის შესწავლა და ავტონომიური ნერვული სისტემის დარღვევის შეფასება, კლინიკური ნიშნების ან სიმპტომების არსებობის შემთხვევაში - სიმპტომების მკურნალობა
დისლიპიდემია		- სკრინინგი 12 და 17 წლის ასაკში (როცა სტაბილურია), ან <12 წლის ასაკში რისკის ფაქტორების (სიმსუქნე, ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია) არსებობის შემთხვევაში - უზმოდ საერთო ქოლესტეროლი, მაღალი სიმკვრივის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლი, ტრიგლიცერიდები - ლიპიდების დამაქვეითებელი მედიკამენტური თერაპია
ჰიპერტენზია		- სკრინინგი, სულ მცირე, ყოველწლიურად, შესაბამისი ზომის მანჟეტის გამოყენება, +/- არტერიული წნევის 24-საათიანი ამბულატორიული მონიტორინგი - ცხოვრების წესის მოდიფიკაცია და ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტური თერაპია

ვოლფრამის სინდრომის მართვის რეკომენდაციები
ენდოკრინული სისტემა - სხვა (დაავადებები, მდგომარეობები)

უშაქრო დიაბეტი	დარღვეული	საყურადღებო სიმპტომები: პოლიურია და პოლიდიფსია (შეიძლება შენიღბული იყოს ცუდად გაკონტროლებული გლიკემიის შედეგად გამოწვეული პოლიურიით). გასათვალისწინებელია, რომ ეს სიმპტომები, ასევე, შეიძლება გამოწვეული იყოს შარდის ბუშტის დისფუნქციით. ღამის ძილის დარღვევა (შარდვა და ღამის საათებში სითხის მიღების აუცილებლობა). შარდის კონცენტრირების უნარის შეფასება: დილის შარდის და უზმოდ პლაზმის ოსმოლარობა და ნატრიუმის კონცენტრაცია, - პაციენტის მიერ სიმპტომების უარყოფის მიუხედავად. დილის შარდის ოსმოლარობის შეფასებამდე: ღამის და დილის ეუგლიკემია (გლუკოზის ორივე მაჩვენებელი თირკმლისმიერ ზღურბლზე დაბალი). დაკვირვება და მართვა სტანდარტულად (დესმოპრესინის მიღების კრიტერიუმების შესაბამისად). დესმოპრესინის დოზის ტიტრაციამდე, ყოველთვის განიხილებოდეს შარდის ბუშტის დისფუნქცია, რამდენადაც დესმოპრესინი ზრდის ჰიპონატრემიის განვითარების რისკს.
ჰიპო- ან ჰიპერ-გონადოტროპული ჰიპოგონადიზმი	დარღვეული	საყურადღებო სიმპტომები: - ბიჭები და გოგონები: დაგვიანებული პუბერტატი, ან პუბერტატის შეჩერება - მამრობითი სქესის მოზარდები და მამაკაცები: შვილოსნობის დაქვეითება, ოლიგო/აზოოსპერმია, ერექციული დისფუნქცია, ლიბიდოს დაქვეითება, სათესლეების ჰიპოტროფია - ქალები: ოლიგო/ამენორეა, უნაყოფობა, ლიბიდოს დაკარგვა, დისპარეუნია ჰორმონების დონეები: ტესტოსტერონი (ან ესტრადიოლი), FSH, LH, ინჰიბინი B მართვა სტანდარტულად (მაგ.: მამაკაცებში ტესტოსტერონით ჩანაცვლებითი თერაპია ტესტოსტერონის ენანთატით, დოზის თანდათანობითი გაზრდით 50-250 მგ კუნთში ყოველ 3-4 კვირაში, <18 წლის ასაკის პაციენტებში; ალტერნატიულად, ტესტოსტერონის უნდეკანოატი კუნთში ყოველ 3 თვეში, ან ტესტოსტერონის გელი 50 მგ/დღე, >18 წლის ასაკში. ქალებში ესტროგენ-გესტაგენით ჩანაცვლებითი თერაპია).
ჰიპოთირეოზი	დარღვეული	- თავისუფალი T3, თავისუფალი T4 და TSH, სიმპტომების არსებობის შემთხვევაში. - ლევოთიროქსინით ჩანაცვლებითი თერაპია (საწყისი დოზა 25 მკგ/დღე).
ზრდაში ჩამორჩენა		- ბავშვებში სიმაღლეში ზრდის მონიტორინგი ზრდის შესაფასებელი სტანდარტული გამოყენებით.

ვოლფრამის სინდრომის მართვის რეკომენდაციები
სენსორული დარღვევები

მხედველობის შეფასება

დიაგნოზის დადგენისას		თვალის გასინჯვა, რეფრაქციის და მხედველობის სიმახვილის ჩათვლით, ბიომიკროსკოპია, ფერადი მხედველობის შეფასება, მხედველობის ველის შეფასება (გოლდმანის პერიმეტრია), ფუნდოსკოპია, მხედველობის ნერვის ბოჭკოების კონის ოპტიკურ-კოჰერენტული ტომოგრაფია, მხედველობის გაღიზიანებით აღმოცენებული პოტენციალები, სისტემატური რეტინოგრაფია. თუკი სახეზეა დიაბეტური რეტინოპათიის ნიშნები, ფუნდოსკოპია და ოპტიკურ-კოჰერენტული ტომოგრაფია. რეტინალური დაზიანების შემთხვევაში, შესაძლოა, საჭირო იყოს თვალის ფსკერის აუტოფლუორესცენტული ტესტირება, ფლუორესცინით ანგიოგრაფია და ელექტრორეტინოგრამა.
	დარღვეული	რეფრაქციული მანკების კორექცია (მიოპია, ჰიპეროპია, ასტიგმატიზმი).
მეთვალყურეობა		თვალის ადრეული გასინჯვა: აუცილებელია მხედველობის სიმახვილე, ფუნდოსკოპია, მხედველობის ველის შეფასება და ოპტიკურ-კოჰერენტული ტომოგრაფია. სხვა ტესტები, როგორც აღწერილია, დიაგნოზის დადგენისას, დაავადების მიმდინარეობის მიხედვით.
	დარღვეული	კატარაქტის ქირურგია საჭიროების შემთხვევაში. გამადიდებელი სათვალე, ციფრული სისტემები, ხმოვანი სისტემები მხედველობის სიმახვილის დონის გათვალისწინებით. მხედველობის სიმახვილის დაკარგვა საჭიროებს ოფთალმოლოგის დახმარებას.

სმენის შეფასება

დიაგნოზის დადგენისას		აუდიოგრამა
	დარღვეული	სმენის გაღიზიანებით აღმოცენებული პოტენციალი
მეთვალყურეობა		ყოველ 2 წელიწადში შეფასება
	დარღვეული	სმენის დაკარგვა სასმენი აპარატი. განიხილება კოხლეარული იმპლანტი.

ვოლფრამის სინდრომის მართვის რეკომენდაციები
ნეირო-ფსიქიატრიული დარღვევები

ნევროლოგიური დარღვევების მართვა ზრდასრულთა ან ბავშვთა ნევროლოგის მიერ

ასიმპტომური პაციენტების ყოველწლიური და სიმპტომური პაციენტების წელიწადში ორჯერ ნევროლოგიური შეფასება ცენტრალური დარღვევების მწვავე აგრავაციისას ან ზრდასრულ ასაკში თავის ტვინის მრტ-ის გამეორება

ნათხემისებური ატაქსიის შეფასება	დარღვეული	- ატაქსია-სპეციფიკური ვალიდური სკალების გამოყენება პროგრესირების შესაფასებლად (მაგ., SARA: http://www.neurology.org/content/suppl/2006/06/07/66.11.1717.DC1/E1.doc - თერაპია ან რეაბილიტაცია, შემდეგი დარღვევების დროს: - ნისტაგმი (თუ სახეზეა დისფუნქცია) - ნათხემის დაზიანებით გამოწვეული ინტენციური ტრემორი (მედიკამენტები, ფიზიოთერაპევტი, სხვა ჩარევები) - დიზართრია და ყლაპვის გაძნელება (მეტყველების სპეციალისტის მიერ ყლაპვის თერაპია), ფილტვისმიერი ასპირაციული დაავადების პრევენცია (ფილტვის ინფექცია)
ტვინის ღეროს დაზიანების შეფასება: სუნთქვის ცენტრალური უკმარისობა	დარღვეული	- სკრინინგი პოლისომნოგრაფიის ან ღამის ოქსიმეტრიის გამოყენებით (2 წელიწადში ერთხელ) - ყნოსვის შეგრძნების შეფასება: დაქვეითება, შესაძლოა, ასოცირებული იყოს დაავადების პროგრესირებასთან. - სიმპტომების არსებობისას: ბრონქოსკოპია (სახმო იოგების მოძრაობის უნარი, ობსტრუქციული მიზეზი), სპირომეტრია, სისხლის გაზების განსაზღვრა დილით - სუნთქვის სპეციალისტის მიერ სტანდარტული სქემით მართვა (ტრაქეოსტომია, ოპტიმალური ვენტილაცია)
პერიფერიული ნეიროპათიის შეფასება	დარღვეული	- სიმპტომები (დაბუჟება, შუილი, წვა, მჩხვლეტავი, ან ელექტროდენის მსგავსი ტკივილი) ან არეფლექსია - გასათვალისწინებელია კარდიოვასკულარული და გასტროინტესტინური ავტონომიური ნეოიროპათია - ელექტრომიოგრაფია, ტილტ-ტესტი (ორთოსტატიკური ცდა) სიმტომების არსებობისას, შემდგომში გამწვავების შემთხვევაში - ტკივილის შემამსუბუქებელი (ანტიკონვულსანტები, ანტიდეპრესანტები, ლიდოკაინის აპლიკაცია, ნერვის კანგავლითი ელექტროსტიმულაცია [TENS]) ან ჰიპოტენზიის მკურნალობა

ცხრილი გრძელდება შემდეგ გვერდზე

ვოლფრამის სინდრომის მართვის რეკომენდაციები
ნეირო-ფსიქიატრიული დარღვევები

ნევროლოგიური დარღვევების მართვა ზრდასრულთა ან ბავშვთა ნევროლოგის მიერ

ასიმპტომური პაციენტების ყოველწლიური და სიმპტომური პაციენტების წელიწადში ორჯერ ნევროლოგიური შეფასება ცენტრალური დარღვევების მწვავე აგრავაციისას ან ზრდასრულ ასაკში თავის ტვინის MRI-ის გამეორება		
ეპილეფსიის შეფასება	დარღვეული	- ელექტროენცეფალოგრაფია (ეეგ) კრუნჩხვების შემთხვევაში - ანტიკონვულსიური მედიკამენტები
კოგნიტური შეფასება	დარღვეული	- დაქვეითებული მხედველობისა და ასაკის მიხედვით (ბავშვებში: WISC-IV) ადაპტირებული ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირება. - ყოველწლიურად გამეორება, თუკი გამოხატულია კოგნიტური დარღვევები. რეაბილიტაცია, სპეციფიკური განათლება.
მენტალური სტატუსის შეფასება	დარღვეული	სკრინინგი: შფოთვა, დეპრესია, ქცევითი აშლილობა (კომპულსიური აგრესია, კვებითი ქცევის დარღვევები) ან ფსიქოზი. გასინჯვა: სრული სამედიცინო ისტორია, გარეგნობა, ქცევა, მეტყველება, განწყობა, აზროვნება, პათოლოგიური აღქმა. ექსპერტი ფსიქიატრის მიერ სტანდარტული მართვა

SARA: ატაქსიის შეფასების და რანჟირების სკალა; WISC-IV: ინტელექტის შეფასების ვექსლერის სკალა ბავშვებისთვის, მე-4 გამოცემა; MMSE: მენტალური სტატუსის მინი-შეფასება, FAB: შუბლის წილის დისფუნქციის შეფასება.

გაიდლაინი ქართულად თარგმნა და გამოსცა საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაციამ

რეკომენდაციები ვოლფრამის სინდრომის სამართავად
უროლოგიური დარღვევები

უროლოგების, რეაბილიტოლოგებისა და ნევროლოგების მიერ უროლოგიური პრობლემების მართვა

ძირითადი გამოკვლევები	სტანდარტიზებული კითხვარი შარდვასთან დაკავშირებული სიმპტომების შესახებ და გამოყოფილი შარდის აღრიცხვის დღიური, კლინიკური გამოკვლევა. თირკმლის ფუნქციის შეფასება (სისხლის ელექტროლიტები, შარდოვანა, კრეატინინი, გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე [GFR]). შარდის ბუშტისა და თირკმლის ულტრაბგერითი კვლევა (ნარჩენი შარდი), უროდინამიკური ტესტირება.
	ყოველწლიური შეფასება: - სტანდარტიზებული კითხვარი შარდვასთან დაკავშირებული სიმპტომების შესახებ და გამოყოფილი შარდის აღრიცხვის დღიური - თირკმლის ფუნქციის შეფასება (შარდოვანა, კრეატინინი, GFR) - შარდის ბუშტისა და თირკმლის ულტრაბგერითი კვლევა
	დარღვეული უროდინამიკური ტესტირება: ყოველწლიურად კლინიკური გამოკვლევა, კითხვარი შარდვასთან დაკავშირებული სიმპტომების შესახებ და ცხოვრების ხარისხის შეფასება: წელიწადში ორჯერ ექსპერტის გადაწყვეტილების მიხედვით სტანდარტული მართვა: +/- ინტრავენური უროგრაფია, რეტროგრადული ურეთროცისტოგრაფია, თირკმლის სცინტიგრაფია +/- მკურნალობა (ანტიქოლინერგული წამლები, ბოტულინის ტოქსინი, პერიოდული თვითკათეტერიზაცია) ელექტრული სტიმულაცია და ფიზიოთერაპია, ქირურგიული ჩარევა საჭიროების დროს
საშარდე ინფექციების სკრინინგი	ცხელების და სხვა სიმპტომების არსებობის შემთხვევაში შარდის ბაქტერიოლოგია
პერიოდული თვითკათეტერიზაცია	თვითკათეტერიზაციის უნარის წინასწარ შეფასება, ატაქსიის, მხედველობისა და კოგნიტური დარღვევებისა გათვალისწინება
მუდმივი საშარდე კათეტერი	ინფექციის რისკის ფაქტორები

ვოლფრამის სინდრომის მართვის რეკომენდაციები
გენეტიკა

გენეტიკური ტესტირება		პირველი შემთხვევა: WFS1 +/- CISD2 სკრინინგი პაციენტის, ან მშობლების სურვილის შემთხვევაში
	დარღვეული	1 ან 2 მუტაციური ალელი: მშობლებში მუტაციის სკრინინგი პირველი შემთხვევის გამოვლენის დროს
გენეტიკური ინფორმაციის მიწოდება		მშობლების, ზრდასრული პაციენტებისა და მათი ახლო გენეტიკური ნათესავების ინფორმირება ახალი შემთხვევების გამოვლენის რისკის შესახებ (25%)
პრენატალური დიაგნოსტიკა (PN)		ხელმისაწვდომი მხოლოდ იმ ოჯახებისთვის, სადაც აღმოჩენილია დაავადების გამომწვევი მუტაციური ალელი ახალი შემთხვევების გამოვლენის 25%-იანი რისკისთვის (მაგ.: პირველი შემთხვევის მშობლები)
პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტირება (PGD)		რეფერალურ ცენტრებთან ერთად განხილვა (შესაძლოა ხელმისაწვდომი იყოს ოჯახებისთვის, სადაც აღმოჩენილია დაავადების გამომწვევი მუტაციური ალელი)

ბიბლიოგრაფია

1. INTRODUCTION
- Amr S, Helsey C, Min Z et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. Am J Hum Genet. 2007;81:673-683
- Barrett T, Bundey S, MacLeod A. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. The Lancet 1995;346:1458-1463.
- Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). Nat Genet. 1998;20:143-148

2. DIABETES
Rohayem J, Ehlers C, Wiedeman B, Holl R, Oexle K, Kordonouri O, Salzano G, Meissner T, Burger W, Schober E, Huebner A, Lee-Kirsch MA. Diabetes and neurodegeneration in Wolfram syndome: a multicenter study of phenotype and genotype. Diabetes Care, 2011; 11503-10.

3. NEUROLOGICAL SIGNS
- Chaussenot A, Bannwarth S, Rouzier C, Vialettes B, Mkadem SA, Chabrol B, Cano A, Labauge P, Paquis-Flucklinger V. Neurologic features and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. Ann Neurol. 2011; 69:501-508 - Galluzzi P, Filosomi G, Vallone I, Bardelli A, Venturi C. MRI of Wolfram syndrome (DIDMOAD). Neuroradiol. 1999;41:729-731.

4. GENETICS
Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, Pennings RJ, Cremers CW, Fiothmann K, Young TL, Smith RJ, Lesperance MM, Van Camp G. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, non syndromic hearing impairement, diabestes mellitus and psychiatric diseases. Hum Mutat. 2003; 22: 275-287 - Domenech E, Kruyer H, Gomez C, Calvo MT, Nunes V. First prenatal diagnosis for Wolfram syndrome by molecular analysis of the WFS1 gene. Prenat Diag. 2004; 24: 787-789 - Hardy C, Khanim F, Torres R, Scott-Brown M, Seller A, Poulton J, Collier D, Kirk J, Polymeropoulos M, Latif F, Barrett T. Clinical and molecular analysis of 19 Wolfram syndrome kindreds demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1. Am J Hum Genet. 1999; 65: 1279-1290
-Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG. WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. Hum Mutat. 2001; 17: 357-367

ვოლფრამის სინდრომის კლინიკური მართვის გაიდლაინი

გაიდლაინის მიზანია ვოლფრამის სინდრომის მქონე პაციენტების დიაგნოსტიკის, მართვისა და მეთვალყურეობის შესახებ რეკომენდაციების მოწოდება. რამდენადაც ეს არის მულტისისტემური დაავადება, ვოლფრამის სინდრომის მქონე პაციენტებს შესაძლოა დასჭირდეთ სხვადასხვა კვლევა, სკრინინგი და მულტიდისციპლინური ჩარევა ცხოვრების სხვადასხვა ეტაპზე. ამ რეკომენდაციების მიზანია ვოლფრამის სინდრომის მქონე პაციენტებისთვის მაღალი ხარისხის სამედიცინო მოვლის უზრუნველყოფა იმ ფორმატით, რომელიც ხელმისაწვდომი იქნება აღნიშნული პაციენტების სამედიცინო მოვლაში ჩართული ნებისმიერი პირისთვის.

GAEM
Georgian Association of Endocrinology and Metabolism
საქართველოს ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის ასოციაცია

კავშირები ცვლილებებისთვის

www.gaem.ge info@gaem.ge fb.com/gaem.ge