

- 36 Wood MR. Hydrocortisone injections for carpal tunnel syndrome. *Hand* 1980;12:62-4.
- 37 Irwin LR, Beckett R, Suman RK. Steroid injection for carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Br]* 1996;21:355-7.
- 38 McConnell JR, Bush DC. Intraneural steroid injection as a complication in the management of carpal tunnel syndrome. A report of three cases. *Clin Orthop* 1990;(250):181-4.
- 39 Tavares SP, Giddins GEB. Nerve injury following steroid injection for carpal tunnel syndrome. A report of two cases. *J Hand Surg [Br]* 1996;21:208-9.
- 40 Dammers JW, Veering MM, Vermeulen M. Injection with methylprednisolone proximal to the carpal tunnel: randomised double blind trial. *BMJ* 1999;319:884-6.
- 41 Özdoğan H, Yazici H. The efficacy of local steroid injections in idiopathic carpal tunnel syndrome: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1984;23:272-5.
- 42 Girlanda P, Dattola R, Venuto C, Mangiapane R, Nicolosi C, Messina C. Local steroid treatment in idiopathic carpal tunnel syndrome: short- and long-term efficacy. *J Neurol* 1993;240:187-90.
- 43 Ellis JM, Folkers K, Levy M, Shizukuishi S, Lewandowski J, Nishii S, et al. Response of vitamin B-6 deficiency and the carpal tunnel syndrome to pyridoxine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:7494-8.
- 44 Smith GP, Rudge PJ, Peters TJ. Biochemical studies of pyridoxal and pyridoxal phosphate status and therapeutic trial of pyridoxine in patients with carpal tunnel syndrome. *Ann Neurol* 1984;15:104-7.
- 45 Stransky M, Rubin A, Lava NS, Lazaro RP. Treatment of carpal tunnel syndrome with vitamin B6: a double-blind study. *South Med J* 1989;82:841-2.
- 46 Spooner GR, Desai HB, Angel JF, Reeder BA, Donat JR. Using pyridoxine to treat carpal tunnel syndrome. Randomized control trial. *Can Fam Physician* 1993;39:2122-7.
- 47 Herskovitz S, Berger AR, Lipton RB. Low-dose, short-term oral prednisone in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Neurology* 1995;45:1923-5.
- 48 Chang MH, Chiang HT, Lee SSS, Ger LP, Lo YK. Oral drug of choice in carpal tunnel syndrome. *Neurology* 1998;51:390-3.
- 49 Wong SM, Hui ACF, Tang A, Ho PC, Hung LK, Wong KS, et al. Local vs systemic corticosteroids in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2001;56:1565-7.
- 50 Pal B, Mangion P, Hossain MA, Wallace AS, Diffey BL. Should diuretics be prescribed for idiopathic carpal tunnel syndrome? Results of a controlled trial. *Clin Rehabil* 1988;2:299-301.
- 51 Manente G, Torrieri F, Di Blasio F, Staniscia T, Romano F, Uncini A. An innovative hand brace for carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Muscle Nerve* 2001;24:1020-5.
- 52 Ebenbichler GR, Resch KL, Nicolakis P, Wiesinger GF, Uhl F, Ghanem AH, et al. Ultrasound treatment for treating the carpal tunnel syndrome: randomised 'sham' controlled trial. *BMJ* 1998;316:731-5.
- 53 Oztas O, Turan B, Bora I, Karakaya MK. Ultrasound therapy effect in carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1540-4.
- 54 Garfinkel MS, Singhal A, Katz WA, Allan DA, Reshetar R, Schumacher jr HR. Yoga-based intervention for carpal tunnel syndrome: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1601-3.

Aanvaard op 5 februari 2002

## Medische vignetten

### *Van gen naar ziekte; mutaties in het WFS1-gen als oorzaak van juveniele type-1-diabetes mellitus met opticusatrofie (Wolfram-syndroom)*

R.J.E.PENNINGS, L.D.DIKKESCHEI, C.W.R.J.CREMER EN J.M.W.VAN DEN OUWELAND

#### DE ZIEKTE

Het Wolfram-syndroom is een progressieve neurodegeneratieve afwijking, die voor het eerst werd beschreven in 1938 door Wolfram en Wagener.<sup>1</sup> Het is een autosomaal recessief overervende aandoening, waarbij in ongeveer 25% van de betreffende families consanguïniteit voorkomt.<sup>2</sup> De diagnostische minimumcriteria zijn juveniele insulineafhankelijke diabetes mellitus en opticusatrofie. Deze kenmerken manifesteren zich meestal in het eerste decennium. In het tweede decennium wordt bij veel van de aangedane personen ook centrale (hypothalamische) diabetes insipidus (73%) en slechthorendheid van de hoge tonen (62%) gevonden.<sup>3</sup> Een gangbaar acroniem is 'DIDMOAD-syndroom' ('diabetes insipidus, diabetes mellitus, opticusatrofie en doofheid'). Addi-

tionele ziektekenmerken die in latere decennia kunnen optreden zijn: dilatatie van de urinewegen (58%), neurologische complicaties (cerebellaire ataxie en/of myoclonus in 62% van de gevallen), gastro-intestinale motiliteitsstoornissen (24%) en primaire gonadale atrofie (70%).<sup>3</sup> Uiteenlopende psychiatrische stoornissen komen bij ongeveer 60% van de patiënten op volwassen leeftijd voor; 25% van deze patiënten wordt daarvoor tijdelijk of permanent opgenomen in een psychiatrische instelling.<sup>4</sup> Patiënten met het Wolfram-syndroom hebben een beperkte levensverwachting, met een mediane levensduur van ongeveer 30 jaar (uitersten: 25-49).<sup>5</sup> Patiënten overlijden veelal aan een centrale respiratoire insufficiëntie ten gevolge van hersenstamatrofie.<sup>5</sup> De heterozygote dragers van een genmutatie in het WFS1-gen hebben een statistisch significant hoger risico op gehoorverlies, diabetes mellitus en psychiatrische stoornissen dan niet-dragers.<sup>6,7</sup>

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. KNO-heelkunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

R.J.E.Pennings, assistent-geneeskundige; prof.dr.C.W.R.J.Cremers, kno-arts.

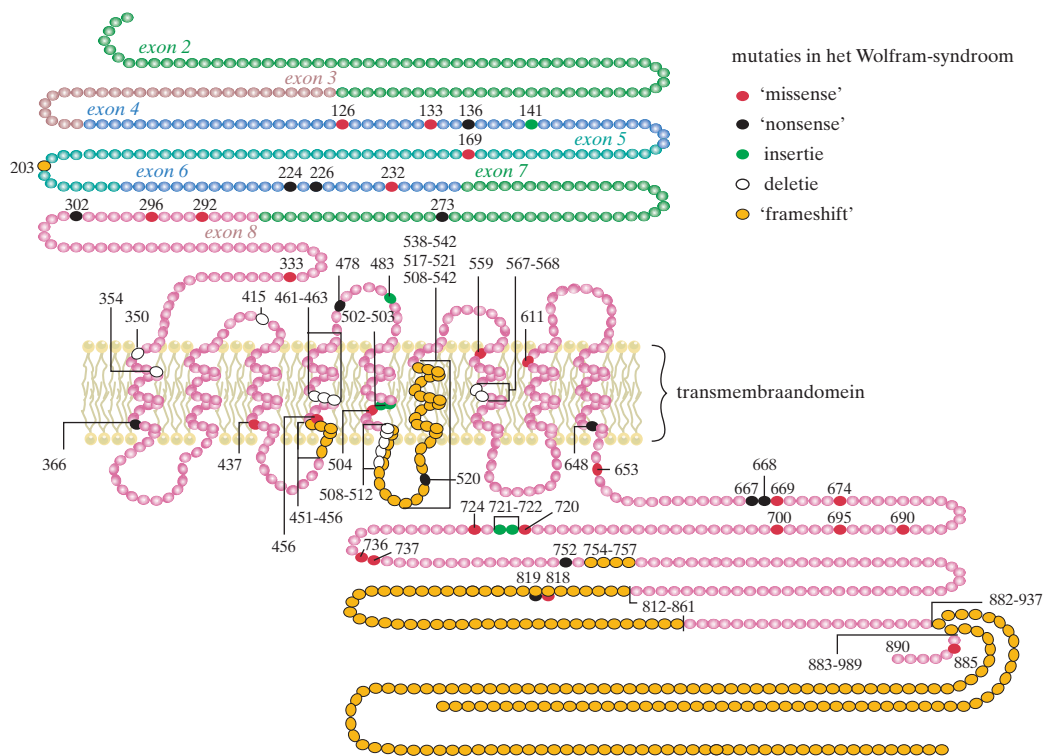
Isala Klinieken, locatie Weezenlanden, Klinisch-Chemisch Laboratorium, Zwolle.

Dr.L.D.Dikkeschi en dr.J.M.W.van den Ouweland, klinisch chemici.

Correspondentieadres: R.J.E.Pennings (r.pennings@kno.azn.nl).

#### HET GEN

Het is aangetoond dat mutaties in het WFS1-gen kunnen leiden tot het Wolfram-syndroom.<sup>8,9</sup> Het WFS1-gen is gelegen op chromosoom 4p16 en beslaat 33,4 kb. Het be-



Schematische weergave van wolframamine, het eiwit dat door *WFS1* gecodeerd wordt. Het eiwit bestaat uit 890 aminozuren en bestaat uit twee hydrofiele domeinen en een hydrofoob domein dat in het transmembraangebied gelegen is. Men neemt aan dat wolframamine is gelokaliseerd in de membraan van het endoplasmatisch reticulum. Aangegeven zijn de mutaties bij patiënten met het Wolfram-syndroom. Door 'frame shift'-mutaties kan het eiwit verlengd zijn tot 989 aminozuren. Exon 1 is niet coderend.

staat uit 8 exonen, waarvan exon 1 niet-coderend is. Tot op heden zijn er tientallen mutaties (deleties, inserties, 'nonsense'- en 'missense'-mutaties) beschreven die het syndroom kunnen veroorzaken. In exon 8, het grootste exon, worden de meeste pathogene mutaties gevonden (figuur).<sup>10</sup> Het merendeel is inactiverend en er is geen duidelijke relatie tussen de aard en positie van de mutaties (genotype) en de ernst van de genoemde kenmerken (fenotype).

Behalve tot het Wolfram-syndroom blijken heterozygote missense-mutaties in *WFS1* ook te leiden tot een niet-syndromale, autosomaal dominant overervende perceptieve slechthorendheid type 6 of 14.<sup>11</sup> Daarnaast is er een tweede locus (*WFS2*) voor het Wolfram-syndroom beschreven voor 3 Jordaanse families, dat is gelegen op chromosoom 4q22-24. Opvallend aan deze vorm van het Wolfram-syndroom is dat geen van de aangedane personen diabetes insipidus krijgt.<sup>12</sup>

#### HET EIWIT

*WFS1* codeert voor het polypeptide wolframamine, dat bestaat uit 890 aminozuren met een molecuulgewicht van 100 kDa. Het is een transmembraaneiwit met drie typische structurele domeinen: een hydrofiel N-terminaal domein van ongeveer 300 en een hydrofiel C-terminaal domein van ongeveer 240 aminozuren, met daartussen een 350 aminozuren groot hydrofoob fragment waarin

de 9 transmembraan- $\alpha$ -helices gelokaliseerd zijn (zie de figuur). De subcellulaire lokalisatie van wolframamine in het endoplasmatisch reticulum (ER) zou erop kunnen duiden dat het een rol speelt in transmembraanprocessen, de productie van eiwitten en/of de regulatie van de calciumhomeostase in het ER.<sup>13</sup> Wolframamine vertoont geen enkele gelijkenis met bestaande eiwitten in publieke databases en lijkt als zodanig lid te zijn van een nieuwe eiwitfamilie.

#### DE CEL

Tot op heden zijn de exacte rol en functie van wolframamine in het menselijk lichaam nog onduidelijk. Wolframamine speelt waarschijnlijk een cruciale rol in de overleving van zowel  $\beta$ -cellen in de pancreas als van bepaalde neuronen in het centraal zenuwstelsel.<sup>13</sup> Het werkingsmechanisme is echter nog niet bekend. Wolframamine komt sterk tot expressie in het hart, gemiddeld tot expressie in de hersenen, placenta, longen en pancreas, en zwak tot expressie in lever, skeletspieren en nieren.<sup>9</sup>

Wolframamine wordt met name gevonden in speciale neuronen in de hippocampus, in de nabijheid van het corpus amygdaloideum, en de oppervlakkige laag van de allocortex. Deze expressiegebieden zijn met name gerelateerd aan het limbische systeem en kunnen bijdragen aan de psychiatrische stoornissen die bekend zijn bij het Wolfram-syndroom.<sup>13</sup>

#### DE POPULATIE

Het Wolfram-syndroom is zeldzaam. In een nationale studie in Groot-Brittannië bleken er 45 patiënten met het Wolfram-syndroom te zijn. De prevalentie in Groot-Brittannië is derhalve 1:770.000 en het dragerschaprisico is 1:354.<sup>3</sup> Momenteel zijn er, voorzover ons bekend, 9 families met 13 in leven zijnde patiënten met het Wolfram-syndroom in Nederland. Voor het merendeel van deze families zijn reeds mutaties in *WFS1* gevonden. Daarnaast hebben wij in de afgelopen 25 jaar nog 4 andere families met 7 Wolfram-syndroompatiënten gekend, echter, deze zijn inmiddels allen overleden. Het geringe aantal patiënten wordt mogelijk ook veroorzaakt door de relatieve onbekendheid van dit zeldzame beeld onder artsen.

#### DIAGNOSTIEK

Voor de diagnose van het Wolfram-syndroom dient minimaal juveniele insulineafhankelijke diabetes mellitus en opticusatrofie vóór het 15e levensjaar vastgesteld te worden. Op basis van deze criteria worden bij 90% van de patiënten met het Wolfram-syndroom mutaties in *WFS1* gevonden in tenminste één van beide allelen.<sup>10</sup> Additionele kenmerken, zoals diabetes insipidus, slechthorendheid, renale, gastro-intestinale, neurologische en psychiatrische stoornissen, leveren geen verbetering in diagnostische precisie op.<sup>10</sup> DNA-analyse van *WFS1* dient vooralsnog louter ter bevestiging van de op klinische gronden gestelde diagnose 'syndroom van Wolfram'. Prenatale diagnostiek is hiermee ook mogelijk. De afwezigheid van enkele veelvoorkomende mutaties dan wel 'hot spots' of clusteringen, alsmede de aanwezigheid van vele unieke mutaties maken het noodzakelijk het gehele coderende gebied van *WFS1* te analyseren. DNA-diagnostiek van het *WFS1*-gen kan vanaf medio 2002 verricht worden op de afdeling Anthropogenetica van het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen. Aan het klinisch-chemisch laboratorium van de Isala Klinieken, locatie Weezenlanden, te Zwolle en aan de afdeling Medische Genetica te Antwerpen wordt wetenschappelijk onderzoek verricht naar het *WFS1*-gen.

#### ABSTRACT

*From gene to disease; mutations in the WFS1 gene as cause of juvenile type 1 diabetes mellitus with optic atrophy (Wolfram syndrome).* – Wolfram syndrome patients are mainly characterised by juvenile onset diabetes mellitus and optic atrophy. A

synonym is the acronym DIDMOAD: diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness. Diabetes insipidus and sensorineural high-frequency hearing impairment are important additional features. This rare autosomal recessively inherited neurodegenerative syndrome is caused by mainly inactivating mutations in the *WFS1* gene. It is located at chromosome 4p16 and encodes wolframin, a transmembrane protein. No function has yet been ascribed to this protein.

#### LITERATUUR

- 1 Wolfram D, Wagener H. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. *Mayo Clin Proc* 1938;13:715-8.
- 2 Cremers CWRJ, Wijdeveld PGAB, Pinckers AJLG. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome). A review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 new patients. *Acta Paediatr Scand* 1977;264 Suppl:1-16.
- 3 Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995;346:1458-63.
- 4 Swift M, Swift RG. Psychiatric disorders and mutations at the Wolfram syndrome locus. *Biol Psychiatry* 2000;47:787-93.
- 5 Fuqua JS. Wolfram syndrome: clinical and genetic aspects. *Endocrinologist* 2000;10:51-9.
- 6 Ohata T, Koizumi A, Kayo T, Shoji Y, Watanabe A, Monoh K, et al. Evidence of an increased risk of hearing loss in heterozygous carriers in a Wolfram syndrome family. *Hum Genet* 1998;103:470-4.
- 7 Swift RG, Perkins DO, Chase CL, Sadler DB, Swift M. Psychiatric disorders in 36 families with Wolfram syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:775-9.
- 8 Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998;20:143-8.
- 9 Strom TM, Hörtnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharfe C, Rabl W, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998;7:2021-8.
- 10 Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG. *WFS1*/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Hum Mutat (Online)* 2001;17:357-67.
- 11 Bespalova IN, Van Camp G, Bom SJH, Brown DJ, Cryns K, DeWan AT, et al. Mutations in the Wolfram syndrome 1 gene (*WFS1*) are a common cause of low-frequency sensorineural hearing loss. *Hum Mol Genet* 2001;10:2501-8.
- 12 El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000;66:1229-36.
- 13 Takeda K, Inoue H, Tanizawa Y, Matsuzaki Y, Oba J, Watanabe Y, et al. *WFS1* (Wolfram syndrome 1) gene product: predominant subcellular localization to endoplasmic reticulum in cultured cells and neuronal expression in rat brain. *Hum Mol Genet* 2001;10:477-84.

Aanvaard op 28 februari 2002

## Bladvulling

### *Cursus in verbandleer*

Te Scheveningen is tot stand gekomen een vereniging tot behartiging van de stoffelijke en geestelijke belangen der bevolking. Zij heeft daartoe o. a. gehuurd een vroeger als weeshuis en oude-mannenhuis gediend hebbend gebouw in de Keizerstraat. Daar zullen o. m. reeds in de volgende wintermaanden, door de doctoren DE NIET en KEUCHENIUS cursus-

sen worden gegeven in de eerste beginselen der verbandleer, en aan de jongens lessen worden gegeven in handenarbeid, waarvan zij de vruchten, ook gedurende hun verblijf op zee, zullen kunnen plukken, in den tijd dat niet gevischt kan worden.

(Berichten Binnenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1902;46I:49-50.)