

Ocena fenotypowa pacjentów z zespołem Pendreda

Phenotypic evaluation of patients with Pendred syndrome

Katarzyna Maciaszczyk¹, Barbara Pniewska-Siark^{2,3}, Witold Gajewicz⁴, Ludomir Stefańczyk⁴,
Tomasz Durko¹, Andrzej Lewiński^{2,3}, Anna Pajor¹

¹I Katedra Otolaryngologii UM w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Durko

²Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Katedry Endokrynologii
i Chorób Metabolicznych UM w Łodzi

³Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Lewiński

⁴Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej UM w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. L. Stefańczyk

Summary

Introduction. The Pendred syndrome (PS) is an autosomally recessively inherited disease. Its diagnosis requires identification of the classical triad of symptoms, including hypoacusis, thyroid goitre and iodine organification defect in the thyroid, which may lead to thyroid functional disorders of hypothyroidism. SP is accompanied by anatomical anomalies. The objective is the hearing and balance system evaluation and the analysis of the inner ear structure and also the assessment of the function and structure of thyroid gland. **Material and methods.** For the research four families were qualified, 7 persons with PS, 12 persons altogether. In all the patients the anamnesis in the form of a questionnaire and laryngological examination were performed. It was followed by pure tone, speech and impedance audiometry and brainstem response testing as well. ENG was also conducted. Patients with hearing loss were subjected to magnetic resonance of temporal bone. For the whole group thyroid hormones levels and iodine organification in the thyroid identified in a test with potassium perchlorate were measured and also USG and scintigraphy were conducted. **Results.** In audiological examination in 3 cases deafness, in 2 cases profound hypoacusis and in 2 mild hypoacusis were recognised. In the group in 2 patients the hypoacusis was of a mixed type. In radiological assessment the labyrinth showed anatomical anomalies in the form of enlargement of the vestibular aqueduct and the endolymphatic sac, yet in 3 patients the anomalies also concerned the structure of cochlear and semicircular canals. Endocrine examination showed hypothyroidism in 5, its subclinical form in 1, diffuse thyroid goitre in 4 and nodular thyroid goiter in 2 cases. **Conclusions.** A complex clinical evaluation: endocrine and audiological, together with radiological diagnostic imaging, supported by molecular studies of SLC26A4 gene, are the procedures, necessary for complete and accurate diagnosis of PS and EVAS.

Hasła i indeksowe: zespół Pendreda, gen SLC26A4, niedosłuch, poszerzenie wodociągu przedsionka, jodochwytność tarczycy
Key words: Pendred syndrome, SLC26A4 gene, hypoacusis, enlargement of vestibular aqueduct, iodine organification

Otolaryngol Pol 2008; LXII (6): 740–746 © 2008 by Polskie Towarzystwo Otorinolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi

WSTĘP

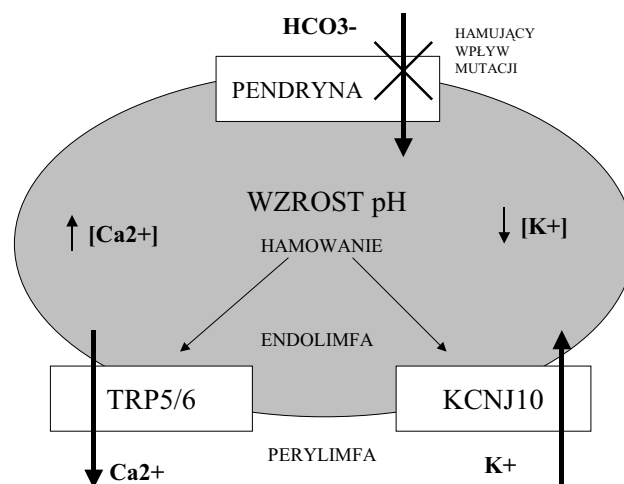
Zespół Pendreda (ZP) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Do jego rozpoznania konieczne jest stwierdzenie klasycznej triady objawów, na którą składają się: niedosłuch, wole tarczycy i defekt organifikacji jodu w tarczycy mogący prowadzić do jej niedoczynności. Wyróżnia się również pseudozespół Pendreda, zwany częściej w piśmiennic

ctwie zespołem poszerzonego wodociągu przedsionka (*enlarged vestibular aqueduct syndrome* – EVAS). Na obraz kliniczny EVAS składa się rodzinie występujący izolowany niedosłuch i poszerzenie wodociągu przedsionka [1, 2].

Genetyczne podłoże ZP i EVAS stanowią uszkodzenia genu SLC26A4 [3, 4]. Gen ten należy do rodziny genów dla białek transporterów substancji rozpuszczalnych. Produktem ekspresji genu SLC26A4 jest białko

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

– pendryna zbudowana z 780 aminokwasów o masie cząsteczkowej 85 722 Da. Białko to stanowi integralną część błony komórkowej, jej łańcuch polipeptydowy 12 razy kotwiczy w błonie komórkowej, przechodząc z jednej jej strony na drugą. Oznacza to obecność 12 domen międzybłonowych połączonych naprzemiennie odcinkami wewnątrz- i zewnątrzkomórkowymi. Pendryna bierze udział w aktywnym, zależnym od sodu transporcie anionów, takich jak jodki, chlorki i dwuwęglany [5]. Występowanie pendryny, w największych stężeniach, stwierdza się w komórkach tarczycy, szczególnie przy ich szczytowej powierzchni, graniczącej z koloidem [6]. Pendryna transportuje jod poza komórkę, gdzie łączy się on z tyreoglobuliną (Tg), jest magazynowany w koloidzie pęcherzyka i wykorzystywany do wytwarzania hormonów tarczycy. Proces ten nosi nazwę organifikacji jodu w tarczycy. Mutacje SLC26A4 wiążą się z utratą zdolności transportu jodków z komórki do koloidu przez pendrynę i nieprawidłową lokalizacją pendryny w cytoplazmie komórki [7]. Pendryna transportuje jony również w obrębie ucha wewnętrznego. Złożona funkcja ucha wewnętrznego zależy od obecności w strukturach ślimaka i przedsionka prawidłowego potencjału spoczynkowego oraz ściśle określonych warunków elektrolitowych w płynach błędnika. Gen SLC26A4 w obrębie błędnika ulega ekspresji głównie w rejonach odpowiedzialnych za produkcję śródchłonki – prążku naczyniowym, bruzdzie spiralnej zewnętrznej i przyległej części więzadła spiralnego, w komórkach Hensena, wyniosłości spiralnej i łagiewce. Z użyciem metod immunohistochemicznych stwierdza się również obecność pendryny w narządzie Cortiego – w komórkach słuchowych wewnętrznych i zewnętrznych, w komórkach podporowych i w zwoju spiralnym ślimaka [8]. W tych strukturach ucha wewnętrznego pendryna uczestniczy w sekrecji HCO_3^- – do endolimfy (ryc. 1). Na modelu zwierzęcym udokumentowano, że w przypadku zmutowanej, nieczynnej pendryny, na skutek spadku stężenia HCO_3^- – dochodzi do zakwaszenia endolimfy [9]. Wzrost pH śródchłonki hamuje funkcjonowanie kanałów potasowych KCNJ10 i kanałów wapniowych TRP5 i TRP6 [9, 10]. Kanały KCNJ10 zlokalizowane w komórkach pośrednich, w prążku naczyniowym, transportują K^+ do śródchłonki i odgrywają istotną rolę w wytworzeniu i utrzymaniu potencjału spoczynkowego ślimaka. Percepcja bodźców słuchowych wymaga niskich stężeń Ca_2^+ w śródchłonce. Kanały nabłonkowe wapnia TRP5 i TRP6 występują w układzie przedsionkowym i są odpowiedzialne za reabsorpcję Ca_2^+ z endolimfy [10]. Utrata funkcji ucha wewnętrznego w ZP i EVAS jest wynikiem zakwaszenia śródchłonki prowadzącego do wzrostu stężenia K^+ i spadku potencjału wewnątrzślimakowego. Prowadzi również do wzrostu stężenia



Ryc. 1. Schemat przedstawiający wpływ pendryny na homeostazę płynów ucha wewnętrznego

Ca^{2+} i utraty wrażliwości komórek słuchowych [11]. Na modelu zwierzęcym, w linii mysiej pozbawionej funkcjonalnej kopii genu SLC26A4, stwierdzono degenerację prążka naczyniowego z hiperpigmentacją i dezorganizację komórek brzęznych z wtórnie pojawiającym się naciekiem makrofagów [12]. Najnowsze badania Yang i wsp. wskazują, że w patogenezie ZP i EVAS może mieć udział gen czynnika transkrypcyjnego FOXI 1 [13]. Badania Larsson i wsp. dowiodły, że gen FOXI 1 ulega ekspresji podczas rozwoju embrionalnego w obrębie ektodermalnego pęcherzyka usznego, który daje początek błędnikowi błoniastemu. Gen ten jest wczesnym regulatorem procesu różnicowania się komórek pęcherzyka usznego w struktury ucha wewnętrznego [14].

Celem pracy była analiza obrazu klinicznego pacjentów z zespołem Pendreda i członków ich rodzin. Ocena dotyczyła stanu narządu słuchu i układu równowagi, zaburzeń w budowie ucha wewnętrznego oraz struktury i czynności gruczołu tarczowego.

MATERIAŁ I METODA

Do badań zakwalifikowano cztery rodziny, w tym 7 osób z podejrzeniem ZP i najbliższych członków rodziny – rodzice i rodzeństwo, łącznie 12 osób. Badaną grupę stanowiło 9 kobiet i 3 mężczyzn, średnia wieku w całej grupie wynosiła $34,8 \pm 15,5$ lat, natomiast średnia wieku osób z ZP – $30,4 \pm 16,2$ lat. Wywiad dotyczący przebytych chorób laryngologicznych, internistycznych, narażenia na hałas, środki i leki ototoksyczne, obecności wola i stanu czynnościowego tarczycy oraz obecności objawów usznych, takich jak niedosłuch, szumy uszne

czy zawroty głowy zebrano w formie ankiety. U wszystkich osób przeprowadzono badanie laryngologiczne, a następnie zestaw badań audiologicznych obejmujący audiometrię tonalną, słowną, impedancyjną i badanie słuchowych potencjałów wywołanych pnia mózgu (ABR). W celu diagnostyki układu przedsionkowego wykonano badanie elektronystagmograficzne (ENG) z oceną oczopląsu samoistnego, testów położeniowych, testu śledzenia, oczopląsu optokinetycznego, testu kinetycznego (próba fotela wahadłowego) oraz testu kalorycznego metodą Hallpike'a.

U osób z niedosłuchem wykonano rezonans magnetyczny kości skroniowych, za pomocą 1,5T skanera RM, w obrazach T_1 i T_2 zależnych przeglądowych – warstwa 3 mm, w płaszczyznach osiowych i czołowych oraz w obrazach T_2 zależnych wysokiej rozdzielczości – w sekwencjach true-FISP (warstwa 0,6 mm, wymiar voxela $1 \times 1 \times 0,6$ mm) w płaszczyznach osiowych, bez podania środka kontrastowego. U 2 pacjentów w celu pełniejszej oceny błędniaka kostnego uzupełniono diagnostykę RM badaniem wielorzędowej tomografii komputerowej programem przeznaczonym do badania kości skroniowych – warstwa 0,625 mm, wymiar voxela $1 \times 1 \times 0,625$ mm).

W celu dokładniejszego określenia fenotypu choroby, w całej badanej grupie oceniono czynność tarczycy na podstawie stężeń tyreotropiny (TSH), wolnej tyroksyny (FT4) i wolnej trijodotyroniny (FT3), oznaczono miano przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (TPO-Ab) i przeciwko tyreoglobulinie (Tg-Ag), a także wykonano test hamowania jodochwytności za pomocą nadchloranu potasowego (KClO₄). Stężenie TSH, FT4, FT3, TPO-Ab i Tg-Ag oznaczono metodą elektrochemiluminescencji „ECLIA” (Roche Diagnostic). Za wartości referencyjne przyjęto: TSH – 0,27–4,2 mIU/l; FT4 – 0,93–1,7 ng/dL; FT3 – 1,8–4,3 pg/mL; TPO-Ab – <34 IU/mL; Tg-Ab – <115 IU/mL. W celu przeprowadzenia testu hamowania jodochwytności (THJ) pacjentom podawano dawkę diagnostyczną ¹³¹I (50 mCi), określając jodochwytność tarczycy po upływie 2 godzin, a następnie podano nadchloran potasu w dawce 15 mg/kg; maksymalnie 1,0 g. Spadek jodochwytności oceniano po 2 i 4 godzinach od podania nadchloranu potasu (4. i 6. godzina od podania ¹³¹I). Za pozytywny wynik testu (potwierdzający zaburzenia organifikacji jodu) przyjęto spadek jodochwytności większy niż 15% wartości wyjściowej, wynik wątpliwy – od 10 do 14,9%, wynik negatywny – poniżej 10%. Wymiary i echostrukturę tarczycy oceniano na podstawie badania USG. Do pomiarów objętości tarczycy zastosowano wzór na objętość elipsoidy obrotowej (grubość x przekrój poprzeczny x przekrój podłużny tarczycy x 0,53), oddzielnie dla każdego płata. Za prawidłowe

przyjęto następujące wartości: dla dzieci 15–18 lat objętość <15 ml, dla kobiet – <20 ml, dla mężczyzn – <25 ml [15].

WYNIKI

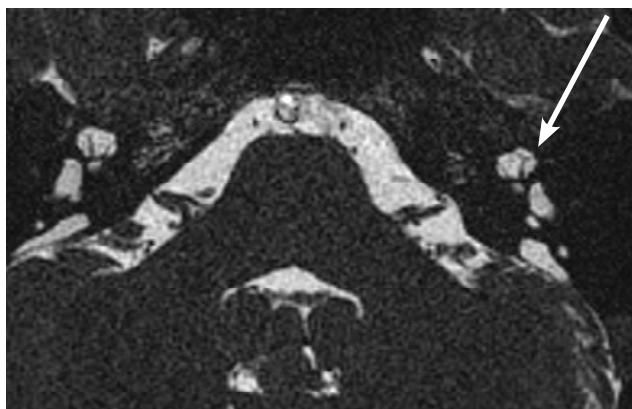
Ocena słuchu i układu równowagi

W wywiadzie u żadnej osoby z badanej grupy nie stwierdzono obecności takich czynników uszkadzających słuch jak przyjmowanie leków ototoksycznych, narażenie na hałas czy choroby zapalne uszu. Wśród zdrowych członków rodzin nikt nie zgłaszał objawów otologicznych, jak szумы i zawroty, a tylko jedna osoba podawała niedosłuch, który pojawił się w 40 roku życia i który potwierdzono w audiometrii tonalnej. Pacjenci z ZP mieli niedosłuch rozpoznany od urodzenia (4 przypadki) lub we wczesnych latach dziecięcych do wieku przedszkolnego włącznie (3 przypadki). Zaburzenia głosu i mowy zależały od zakresu ubytków słuchu. Z wyjątkiem jednej osoby z umiarkowanym niedosłuchem od 8. roku życia, pozostałe osoby miały zaburzenia rozwoju mowy charakterystyczne dla głuchoty prelingwalnej (3 osoby) lub posługiwały się tylko językiem migowym (3 osoby). Czterech chorych z ZP miało szумы uszne. Żaden pacjent nie zgłaszał występowania zawrotów głowy. Najbliżsi krewni pacjentów z ZP nie wykazywali odchyień od normy w badaniach słuchu i układu przedsionkowego, z wyjątkiem wyżej wspomnianej 1 osoby z niedosłuchem w zakresie wysokich częstotliwości – symetrycznie powyżej 2 kHz do 60 dB i jednej z cechami ośrodkowego uszkodzenia w ENG. W badaniach audiologicznych pacjentów z ZP stwierdzono obustronne zaburzenia słuchu, w tym głuchotę w 3 przypadkach, resztki słuchu u 2 osób, a niedosłuch średniego stopnia u 2 osób. W grupie niedosłyszających 2 osoby miały niedosłuch mieszany (u jednej z nich niesymetryczny), pozostałe osoby – niedosłuch odbiorczy. Ocena wyników badania ABR potwierdziła ślimakowe pochodzenie niedosłuchu odbiorczego w 2 przypadkach niedosłuchu umiarkowanego. U pozostałych chorych ze względu na głębokość niedosłuchu nie uzyskano powtarzalnych zapisów. W audiometrii impedancyjnej u wszystkich badanych osób uzyskano tympanogramy typu A. Odruchy strzemiączkowe były obecne tylko u pacjentów z niedosłuchem umiarkowanym. W badaniu elektronystagmograficznym u żadnego z badanych nie stwierdzono oczopląsu samoistnego, oczopląs położeniowy zmiennokierunkowy obserwowano u 1 osoby, nieprawidłową próbę śledzenia – u 5 osób, zaburzenia regularności oczopląsu optokinetycznego pod postacią zmienności amplitudy i przerw w reakcji – u 5 osób, w teście cieplnym wg Hallpike'a: obustronny niedowład

Tabela. I. Wyniki badań audiologicznych u pacjentów z ZP. Pacjenci zostali oznaczeni swoimi inicjałami oraz numerem rzymskim określonym dla każdej rodziny

Pacjent		A.G.-I córka	G.G.-I syn	M.J.-II córka	B.J.-III matka	Cz.J.-III ojciec	M.J.-III córka	M.K.-IV córka
Wiek		17	15	30	51	55	23	22
Płeć		K	M	K	K	M	K	K
Niedosłuch (x z 0,5; 1; 2 i 4 kHz)	UP	umiarkowany 46,3 dB	resztki słuchu 98,8 dB	umiarkowany 45 dB	głuchota	głuchota	głuchota	resztki słuchu 100 dB
	UL	głęboki 73,8 dB	resztki słuchu 102,5 dB	umiarkowany 43,8 dB	głuchota	głuchota	głuchota	resztki słuchu 96,6 dB
Rezerwa	UP	0	30 dB (?)	0	0	0	0	25 dB (?)
	UL	0	20 dB (?)	0	0	0	0	25 dB (?)
Asymetria niedosłuchu		+	-	-	-	-	-	-
ABR		zgodnie z niedosłuchem	brak zapisów	zgodnie z niedosłuchem	brak zapisów	brak zapisów	brak zapisów	brak zapisów
% dyskryminacji mowy		UP – 100% UL – 95%	0 %	100% (60 dB)	0 %	0%	0%	0%
Tympanogram obustronnie		typu A	typu A (?)	typu A	typ A	typ A	typ A	typ A
Odruch strzemiączkowy		UP – obecne UL – nieobecne	brak	obecne	brak	brak	brak	brak
ENG – próby kaloryczne		symetria	symetria	niedowład kanałowy obustronnie	niedowład kanałowy – UL	niedowład kanałowy obustronnie	niedowład kanałowy – UP	niedowład kanałowy obustronnie

Skróty użyte w tabeli: UP – ucho prawe, UL – Ucho lewe, X – średnia arytmetyczna z czterech częstotliwości



Ryc. 2. Chory Cz.J. – III z rozpoznaniem zespołem Pendreda. Obraz rezonansu magnetycznego kości skroniowych – widoczne nieprawidłowo ukształtowane wrzecionko (zaznaczono strzałką)

kanałowy – 3 osoby, a jednostronny niedowład kanałowy – 2 osoby. Rozpoznano uszkodzenie obwodowe narządu przedsionkowego u 5 pacjentów z ZP, ośrodkowe u jednego z członków rodziny. Szczegółowe wyniki badań audiologicznych pacjentów z ZP przedstawiono w tabeli I (tab. I).

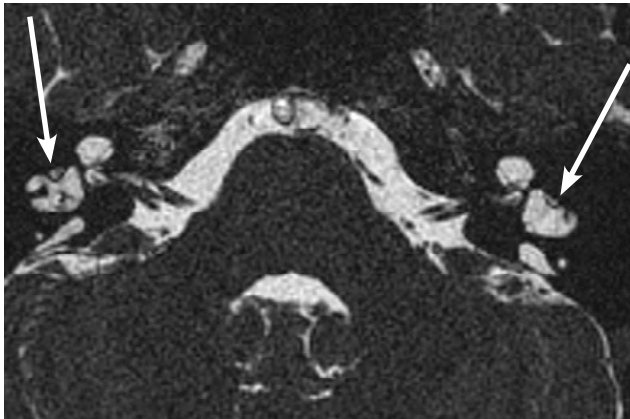
Ocena morfologii ucha wewnętrznego

W ocenie radiologicznej u 5 osób błędniak wykazywał anomalie pod postacią typowego i opisywanego poniżej [16] poszerzenia przewodu i worka śródchłonki (ryc. 2).

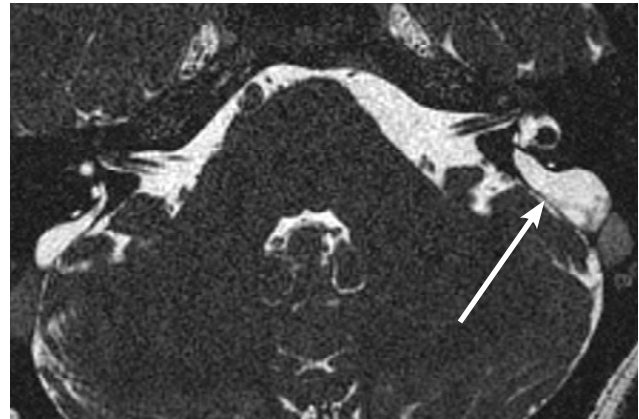
U 3 osób stwierdzono w badaniach RM nieprawidłowości w zakresie budowy ślimaka w postaci nietypowego ukształtowania wrzecionka (ryc. 3). U jednej pacjentki badanie RM wykazało hipoplazję kanałów półkolistych (ryc. 4). W jednym przypadku badania nie wykonano ze względu na nasiloną reakcję klaustrofobiczną. Wykonane w 2 przypadkach badanie TK potwierdziło zmiany stwierdzone w badaniu MR, nie ujawniając dodatkowych anomalii w strukturach kostnych.

Ocena budowy i funkcji tarczycy

Wyniki badań endokrynologicznych zostały przedstawione w tabeli II (tab. II) Spośród badanych pacjentów w 5 przypadkach stwierdzono jawną niedoczynność tarczycy, w jednym – cechy subklinicznej niedoczynności tarczycy, jedna z pacjentek (A.G. – I) miała prawidłową czynność tarczycy. U wszystkich badanych stwierdzono wole – od niewielkiego powiększenia objętości tarczycy do wola zamostkowego, będącego wskazaniem do tyroidektomii subtotalnej (pacjent C.J. – III). Z tej samej rodziny u matki (B.J. – III) i córki (M.J. – III) stwierdzono wole guzkowe. Na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej u córki stwierdzono zmiany łagodne, matka poddana była tyroidektomii z powodu gruczolaka pęcherzykowego. U dwóch kolejnych pacjentek (M.J. – II i M.K. – IV) badanie USG wykazało obecność zmian ogniskowych w tarczycy, niewyczuwalnych palpacyjnie. Test hamowania jodochwytności tarczycy potwierdził zabu-



Ryc. 3. Chora M.J. – III z rozpoznanym zespołem Pendreda. Obraz rezonansu magnetycznego kości skroniowych – widoczny hypoplastyczny kanał boczny (strzałka lewa), poszerzona łagiewka (strzałka prawa)



Ryc. 4. Chora M.K. – IV z rozpoznanym zespołem Pendreda. Obraz rezonansu magnetycznego kości skroniowych – widoczne poszerzone przewód i kanał śródchłonki (zaznaczono strzałką)

Tabela II. Wyniki badań gruczołu tarczowego u pacjentów z ZP

	A.G.-I	G.G.-I	M.J.-II	B.J.-III	Cz.J.-III	M.J.-III	M.K.-IV
Czynność tarczycy	eutyreoza	SNT	JNT	JNT	JNT	JNT	JNT
Miano przeciwciał TPO-Ab i Tg-Ab	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Obraz tarczycy w USG	wole guzkowe	wole rozlane	norma	wole guzkowe, stan po tyroidektomii	wole rozlane, stan po tyroidektomii	wole guzkowe	wole guzkowe
Test hamowania jodochwytności	dodatni	ujemny	dodatni	dodatni	dodatni	dodatni	dodatni

Skróty użyte w tabeli: SNT – subkliniczna niedoczynność tarczycy, JNT – jawna niedoczynność tarczycy.

rzenu organifikacji jodu w 6 przypadkach, u pacjenta G.G. – I był negatywny, pomimo obecności wola, cech subklinicznej niedoczynności tarczycy i poszerzonego wodociągu przedsionka. U wszystkich badanych pacjentów stwierdzono prawidłowe stężenia TPO-Ab i Tg-Ab. Wszyscy członkowie rodziny III (ojciec, matka i córka) dotknięci byli chorobą. U najbliższych krewnych pacjentów z rodzin I, II i IV (rodzice, rodzeństwo) nie stwierdzono zaburzeń czynności tarczycy oraz wola. U 2 osób stwierdzono wątpliwy test hamowania jodochwytności, w tym jedna z nich miała podwyższone miano przeciwciał przeciwtarczycowych.

OMÓWIENIE

Zespół Pendreda jest zespołem genetycznym wywołującym 5–10% głuchot wrodzonych [1, 17]. Niedosłuch w ZP i EVAS pojawia się w okresie przed wykształceniem mowy, pogłębia się w trakcie jej kształtowania i ma charakter postępujący w późniejszych okresach życia. Niekiedy głębokość niedosłuchu ulega fluktuacjom [18–20]. Posiadane przez naszych pacjentów

z ZP dokumentacje medyczne z innych ośrodków oraz wywiad nie potwierdzają postępującego charakteru ani fluktuacji niedosłuchu. Zaburzenia mowy w badanej grupie były adekwatne do głębokości niedosłuchu, 3 pacjentów posługiwało się mową zniekształconą, 3 pacjentów miało mowę niewykształconą, posługiwało się językiem migowym i słabo czytało z ust, a tylko 1 osoba z umiarkowanym niedosłuchem nie miała zaburzeń mowy. Wśród zbadanych pacjentów z ZP dwie osoby miały komponent przewodzeniowy niedosłuchu, co było też opisywane we wcześniejszych doniesieniach [1]. Interesujące są wyniki analizy audiologicznej w połączeniu z oceną radiologiczną i 9-letnią obserwacją 27-osobowej grupy pacjentów z ZP i EVAS przeprowadzone przez Colvin i wsp. [18]. Prawie taki sam odsetek osób objętych tym badaniem – po około 30% – zgłaszało niedosłuch o stałym, postępującym charakterze, a także pogłębiającym się w sposób skokowy. Pacjenci z ZP mieli znacznie głębsze niedosłuchy. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stopniem poszerzenia wodociągu przedsionka a głębokością niedosłuchu [18], co potwierdzają też wyniki naszego badania. Dysfunkcja narządu przedsionkowego występuje u ponad połowy osób

z ZP o różnym nasileniu – od lekkiego jednostronnego osłabienia pobudliwości przedsionka do obustronnej areaktywności [21]. Wszyscy pacjenci z ZP przedstawieni w naszym doniesieniu wykazywali zaburzenia w badaniu ENG, najczęściej pod postacią niedowładu kanałowego, ale nikt z nich nie zgłaszał subiektywnych dolegliwości ze strony układu równowagi.

Poszerzenie wodociągu przedsionka wraz z jego zawartością jest najczęstszą wadą rozwojową stwierdzaną w diagnostyce radiologicznej niedosłuchów odbiorczych. Stwierdza się ją nawet u 12% dzieci z głuchotą [22] i u 80–100% z ZP [23, 24]. Wada może współistnieć z niepełnym wykształceniem ślimaka, tj. brakiem szczytowych zakrętów, i w tej złożonej postaci zwana jest malformacją Mondiniego. Wodociąg przedsionka jest kanalikiem kostnym o \varnothing 0,25 mm leżącym w piramidzie kości skroniowej. Rozpoczyna się otworem wewnętrznym w części zachyłka eliptycznego przyśrodkowej ściany błędnika i na odcinku 7–9 mm kieruje się ku tyłowi do tylnej ściany piramidy, gdzie kończy się szczelinowatym otworem zewnętrznym. Poszerzenie wodociągu przedsionka rozpoznaje się, jeśli jego średnica w połowie długości między odnogą wspólną a otworem zewnętrznym wodociągu osiągnie 1,5 mm [16]. Wykrycie tej anomalii jest możliwe w badaniach tomografii komputerowej (TK) oraz rezonansu magnetycznego (RM), przy zastosowaniu w obu badaniach odpowiedniego protokołu badania dla oceny kości skroniowych i tylnego dołu czaszki; w TK – techniki HR i skanera spiralnego jedno- lub wielorzędowego, a w badaniach RM – sekwencji umożliwiających uzyskanie obrazów silnie T2 zależnych (*heavily T2 weighted images*) w sekwencjach typu *steady state* (CISS, GRASS) lub true-FISP. W związku z coraz szerszym stosowaniem implantów ślimakowych, u rosnącej liczby osób z głuchotą, tomografia komputerowa ucha wewnętrznego staje się rutynową techniką w procesie diagnostycznym. Jednak ze względu na wysokie dawki promieniowania jonizującego dla pacjenta, jakie niesie ze sobą zastosowanie wielorzędowej TK – *Multislice Computerized Tomography* (MSCT), wystarczające dla oceny struktur błędnika błoniastego możliwości obrazowania w zaawansowanych sekwencjach RM, wskazane jest jak najszersze stosowanie w diagnostyce niedosłuchów tej metody z zachowaniem MSCT dla uzupełniającej oceny elementów kostnych i struktur ucha środkowego w wybranych na podstawie wcześniej wykonanego RM przypadkach. W badanej grupie nie stwierdzono zależności między obrazem zmian w anatomii ucha a stopniem zaburzeń słuchu i niedoczynności tarczycy.

W praktyce klinicznej często trudno jest rozpoznać zaburzenia organifikacji jodu, zwłaszcza gdy nie towa-

rzyszą im zaburzenia czynności tarczycy. W rozpoznaniu dyshormonogenezy na tym etapie znajduje zastosowanie testu hamowania jodochwytności nadchloraanem potasu (KClO₄). Nadchloraan potasowy wypiera jod, który nie został jeszcze włączony do związków organicznych, ułatwiając jego wydalanie. Gdy zdolność jodowania tyrozyny jest zachowana, kształt krzywej po podaniu środka blokującego jest płaski, natomiast w przypadku zaburzeń organifikacji jodu następuje spadek jodochwytności, wskutek usunięcia jodków z gruczołu tarczowego. Test ten uchodzi za zawodny ze względu na niską specyficzność oraz znaczne różnice w interpretacji. Jego nieprawidłowe wyniki stwierdza się m.in. w chorobie Hashimoto i przy niedoborze peroksydazy w tarczycy [25]. Zaburzenia organifikacji jodu zwykle prowadzą do powstania wola, nie zawsze do niedoczynności tarczycy. Z tego powodu badania przesiewowe noworodków mogą nie wykryć potencjalnych pacjentów z ZP [26]. Wole występuje u 73–80% osób z ZP, ale pojawia się najczęściej dopiero w drugiej dekadzie życia [1, 27]. W przeprowadzonym badaniu u większości stwierdziliśmy wole ze współistniejącą niedoczynnością tarczycy (5 na 7 badanych); jedna z pacjentek miała wole z prawidłową czynnością tarczycy, jedna – hipotyreozę bez obecności wola. Czynnikiem różnicującym ZP od EVAS jest zaburzenie organifikacji jodu, a także wole, które jest cechą nie w pełni penetrującą w ZP, dlatego diagnostyka różnicowa tych chorób jest trudna szczególnie w dzieciństwie. Już od 10 lat trwa poszukiwanie wzoru mutacji SLC26A4, który by w sposób pewny dawał lub potwierdzał konkretne rozpoznanie kliniczne.

WNIOSKI

Podjęcie ZP zostało u wszystkich pacjentów potwierdzone przeprowadzonymi badaniami klinicznymi. Ocena budowy błędnika na podstawie CT i RM wraz z oceną audiologiczną i endokrynologiczną stanowi ważny element diagnostyki w ZP. Cechy fenotypowe naszych pacjentów sugerują obecność mutacji inaktywującej genu SLC26A4.

PIŚMIENNICTWO

1. Fraser GR. Association of congenital deafness with goitre (Pendred Syndrome) a study of 207 families. *Ann Hum Genet* 1965; 28: 201–249.
2. Griffith AJ, Arts A, Downs C, Innis JW, Shepard NT, Sheldon S, i wsp. Familial large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 1996; 106: 960–965.

3. Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, i wsp. Pendred syndrome is caused by mutations in putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1997; 17: 411–422.
4. Li XC, Everett LA, Lalwani AK, Desmukh D, Friedman RB, Green ED, i wsp. A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. *Nature Genet* 1998; 18: 215–217.
5. Dawson PA, Markovich D. Pathogenesis of the human SLC26A4 transporter. *Curr Med Chem* 2005; 12: 385–396.
6. Gillam MP, Sidhaye AR, Lee EJ, Rutishauser J, Stephan CW, Kopp P. Functional characterization of pendrin in a polarized cell system. *J Biol Chem* 2004; 279: 13004–13010.
7. Taylor JP, Metcalfe RA, Watson PF, Weetman AP, Trembath RC. Mutations of the PDS gene, encoding pendrin, are associated with protein mislocalization and loss of iodide efflux: implications for thyroid dysfunction in Pendred syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1778–1784.
8. Yoshino T, Sato E, Nakashima T, Teranishi M, Yamamoto H, Otake H, i wsp. Distribution of pendrin in the organ of Corti of mice observed by electron immunomicroscopy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 699–704.
9. Wangemann P, Nakaya K, Wu T, Maganti RJ, Itza EM, Sanneman JD, i wsp. Loss of cochlear HCO₃⁻ secretion causes deafness via endolymphatic acidification and inhibition of Ca²⁺ reabsorption in a Pendred syndrome mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1345–1353.
10. Nakaya K, Harbidge DG, Wangemann P, Schultz BD, Green E, Wall SM, i wsp. Lack of pendrin HCO₃⁻ transport elevates vestibular endolymphatic [Ca²⁺] by inhibition of acid-sensitive TRPV5 and TRPV6 channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1314–1321.
11. Wangemann P, Itza EM, Albrecht B, Wu T, Jabba SV, Maganti RJ, i wsp. Loss of KCNJ10 protein expression abolishes endocochlear potential and causes deafness in Pendred syndrome mouse model. *BMC Med* 2004; 20: 12–30.
12. Jabba SV, Oelke A, Singh R, Maganti RJ, Fleming S, Wall SM, i wsp. Macrophage invasion contributes to degeneration of stria vascularis in Pendred syndrome mouse model. *BMC Med* 2006; 22: 4–7.
13. Yang J, Vidarsson H, Rodrigo-Blomqvist S, Rosengren SS, Enerbäck S, Smith RJR. Transcriptional control of SLC26A4 is involved in Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of vestibular aqueduct (DFN B4). *Am J Hum Genet* 2007; 80: 1055–1063.
14. Larsson C, Hellqvist M, Pierrou S, White I, Enerback S, Carlsson P. Chromosomal localization of six human forkhead genes, freac-1 (FKHL5), -3 (FKHL7), -4 (FKHL8), -5 (FKHL9), -6 (FKHL10), and -8 (FKHL12). *Genomics* 1995; 30: 464–469.
15. Klima G. Ultrasonografia tarczycy. Wrocław, Wyd. Medyczne Urban & Partner, 1997.
16. Szyfter W, Leszczyńska M, Karlik M, Pruszewicz A, Sekula A, Sosnowski P. Zespół poszerzonego wodociągu przedstonka u chorych z niedosłuchem i głuchotą. *Otolaryngol Pol* 2003; 4: 497–500.
17. Park HJ, Shaukat S, Liu XZ, Hahn SH, Naz S, Ghosh M, i wsp. Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for epidemiology of deafness. *J Med Genet* 2003; 40: 242–248.
18. Colvin IB, Beale T, Harrop-Griffiths K. Long term follow-up of hearing loss in children and young adults with enlarged vestibular aqueducts: relationship to radiologic findings and Pendred syndrome diagnosis. *Laryngoscope* 2006; 273: 2–11.
19. Courtmans I, Mancilla V, Ligny C, Hilbert P, Mansbach AL, Van Maldergem L. Clinical findings and PDS mutations in 15 patients with hearing loss and dilatation of the vestibular aqueduct. *J Laryngol Otol* 2007; 121: 312–317.
20. Pryor SP, Madeo AC, Reynolds JC, Sarlis NJ, Arnos KS, Nance WE, i wsp. SLC26A4/PDS genotype/phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. *J Med Genet* 2005; 42: 159–165.
21. Sugiura M, Sato E, Nakashima T, Sugiura J, Furuhashi A, Yoshino T, i wsp. Long-term follow-up in patients with Pendred syndrome: vestibular, auditory and other phenotypes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 737–743.
22. Arcand P, Desrosier M, Dube J, Abela A. The large vestibular aqueduct syndrome and sensorineural hearing loss in the pediatric population. *J Otolaryngol* 1991; 20: 247–250.
23. Fitoz S, Sennaroglu L, Incesulu A, Cengiz FB, Koc Y, Tekin M. SLC26A4 mutations are associated with a specific inner ear malformation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 479–486.
24. Goldfeld M, Glaser B, Nassir E, Gomori JM, Hazani E, Bishara N. CT of the ear in Pendred syndrome. *Radiol* 2005; 235: 537–540.
25. Wolff J. What is the role of pendrine? *Thyroid*. 2005; 15: 346–348.
26. Pniewska-Siark B, Jeziorowska A, Bobeff I, Lewiński A. Wrodzona niedoczynność tarczycy, aspekty kliniczne i genetyczne *Pediatr Klin* 2001; 9: 217–224.
27. Reardon W, Coffey R, Phelps PD, Luxon LM, Stephens D, Kendall-Taylor P, i wsp. Pendred syndrome – 100 years of underascertainment? *QJM*. 1997; 90: 443–447.

Adres autora:
 Katarzyna Maciaszczyk
 I Katedra Otolaryngologii UM
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1
 ul. Kopcińskiego 22
 90-153 Łódź
 tel./fax (042) 67 85 785
 e-mail: k.maciaszczyk@op.pl

Pracę nadesłano: 10.04.2008 r.
 Zaakceptowano do druku: 04.08.2008 r.