

تشخیص سندرم پندرد: MRI در مقایسه با سایر معیارهای تشخیصی

دکتر ساسان شرقی^۱ - دکتر وحید حق‌پناه^۲ - دکتر اقبال طاهری^۲ - دکتر آناهیتا لشکری^۲ - دکتر عدرا طباطبایی^۲
دکتر رامین حشمت^۳ - دکتر ارمغان فرد اصفهانیان^۴ - دکتر همایون هادی زاده^۵ - دکتر مسعود متصدی^۶ - دکتر باقر لاریجانی^۷

^۱ استادیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ پژوهشگر، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳ اپیدمیولوژیست، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۴ استادیار، دپارتمان پزشکی هسته‌ای بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۵ استاد، دپارتمان رادیولوژی بیمارستان رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران

^۶ استاد، دپارتمان گوش حلق و بینی، بیمارستان امیراعلم، دانشگاه علوم پزشکی ایران

^۷ استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نویسنده مسؤول: دکتر باقر لاریجانی. نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی

E-mail: emrc@sina.tums.ac.ir

وصول: ۸۴/۱۲/۱۰، اصلاح: ۸۵/۲/۳، پذیرش: ۸۵/۳/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: سندرم پندرد به مجموعه گواتر، کاهش شنوایی حسی عصبی و تست پرکلرات مثبت گفته می‌شود. از آنجایی که روش‌های تشخیصی جدید مانند MRI، ارزیابی‌های ژنتیکی و سلولی - مولکولی پرهزینه و پرعارضه‌تر از روش‌های قدیمی‌ترند، این مطالعه به منظور ارزیابی ارزش استفاده از MRI به عنوان یک روش تشخیصی مستقل یا همراه با سایر روش‌های تشخیصی در سندرم پندرد انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، تریاد کلاسیک قبلی به عنوان بهترین روش شناسایی در نظر گرفته شد و یافته‌های MRI در ۶ بیمار با تریاد کلاسیک (گروه مورد) و ۶ بیمار با گواتر و کاهش شنوایی بدون وجود تست پرکلرات مثبت (گروه شاهد) ارزیابی گردید.

یافته‌ها: در گروه مورد، ۵ مورد اتساع مجرای وستیبولر شنوایی، ۳ مورد ناهنجاری ماندینی و یک مورد شواهدی از هر دو مورد را در MRI نشان دادند (حساسیت و ویژگی به ترتیب ۸۳/۳ درصد و ۶۶/۷ درصد). حال آنکه در گروه شاهد، فقط در یک مورد علائم پاتولوژیک در گوش داخلی دیده شد (حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۶/۷ درصد و ۱۰۰ درصد).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه نتیجه گرفته شد که MRI نمی‌تواند یک روش ارزیابی دقیق در بیماران با علائم غیر کلاسیک پندرد باشد ولی می‌تواند به عنوان یک روش تشخیصی مناسب به کار رود. (مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزواری، دوره ۱۳/ شماره ۱/ صص ۳۹-۳۳).

واژه‌های کلیدی: پندرد؛ پرکلرات؛ کاهش شنوایی؛ گواتر؛ MRI

مقدمه

و تست پرکلرات مثبت (۲،۳) شناسایی می‌شود و شایع‌ترین علت کاهش شنوایی مادرزادی است که حدود ۱۰ درصد از موارد را شامل می‌گردد (۴،۵). نقص در ارگانوفیکاسیون یُد منجر به نواقصی در تولید هورمون

سندرم پندرد (Pendred Syndrome or PDS) در سال ۱۸۹۶ توسط پندرد شناسایی شد (۱). این سندرم اتوزومال مغلوب، با کاهش شنوایی حسی - عصبی، گواتر

مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد، بیماران مبتلا به کاهش شنوایی و از میان مراجعه‌کنندگان به درمانگاه گوش و حلق و بینی، مبتلایان به گواتر جمع‌آوری شدند. خویشاوندان درجه یک آن‌ها نیز برای این مطالعه دعوت شدند که در مجموع شامل ۲۰ بیمار بود و ۱۸ نفر فامیل و ۲ نفر به صورت تکی بودند. رضایتنامه کتبی جهت شرکت در مطالعه از همگی بیماران اخذ شد. سپس شرح حال کاملی در مورد بیماری تیروئید و مشکلات شنوایی از آن‌ها گرفته شد. اطلاعات در فرم‌های خاصی برای مطالعات بعدی جمع‌آوری گردید.

برای تمام بیماران آزمون پرکلرات انجام شد. $10 \mu\text{Ci}$ ید رادیواکتیو ^{131}I به صورت کپسول‌های خوراکی به بیماران داده شد، سپس دو ساعت بعد از مصرف توسط دستگاه scintillation (Atomlab 930) باز جذب آن در تیروئید اندازه‌گیری شد. سپس یک گرم پرکلرات پتاسیم خوراکی به افراد داده شد و ترشح ید رادیواکتیو ۶۰ دقیقه بعد توسط همان دستگاه اندازه‌گیری شد. بیش از ۵ درصد ترشح ید رادیواکتیو از غده تیروئید، غیرطبیعی در نظر گرفته شد. ۶ بیمار که تست پرکلرات مثبت داشتند به عنوان گروه مورد (Complete) در نظر گرفته شدند.

شاخص‌های مورد نظر برای انجام MRI گوش داخلی شامل گواتر، کاهش شنوایی (با شرح حال مشکلات شنوایی، مشکلات اودیومتری و معاینه بالینی گواتر) و تست پرکلرات مثبت بوده و بیماران با این مشخصات در گروه پندرد کلاسیک قرار گرفتند. در صورت وجود هرگونه مشکل آناتومی دیگری در گوش داخلی، افراد از مطالعه حذف شدند. از میان بیماران با علایم گواتر و کاهش شنوایی و تست پرکلرات منفی (نوع ناکامل یا انواع دیگر بیماری)، ۶ بیمار به صورت اتفاقی انتخاب شدند و توسط MRI ارزیابی شدند که به عنوان گروه شاهد (Partial) شناخته شدند.

اودیومتری استاندارد با تون خالص با استفاده از دستگاه Madson ob.822 انجام شد و میانگین ۰/۵ KHZ،

تیروکسین می‌شود که خود منجر به بزرگی تیروئید می‌گردد (۲،۳).

به نظر می‌رسد این سندرم به دنبال جهش در ژن SLC26A4 رخ دهد (۹-۶). از زمان شناسایی موتاسیون-های مختلف در جایگاه ژنی مرتبط با این سندرم، آنالیز ژنتیکی PDS بر روی کروموزوم 7q31، به عنوان یک روش تشخیصی کمکی مورد استفاده قرار می‌گیرد و در ۷۵ درصد این بیماران مثبت است (۱۲-۱۰).

در گروهی از بیماران مبتلا به سندرم پندرد و خویشاوندان ناشنوای آن‌ها، بزرگی پاتولوژیک مجرای وستیبولر شنوایی توسط شیوه‌های مختلف از جمله پلی‌توموگرافیک، سی‌تی‌اسکن و MRI دیده شده است (۱۶-۱۳). هیپوپلازی کوکله آدر بیماران مبتلا به سندرم پندرد توسط مطالعات هیستولوژیکی گوش داخلی (۱۷، ۱۸)، پلی‌توموگرافیک و سی‌تی‌اسکن استخوان تمپورال دیده شده است. در سندرم پندرد، دیسپلازی کوکله آدر (دیسپلازی نوع ماندینی) یک یافته شایع و غیر اختصاصی است (۹).

بعضی از مطالعات بر اهمیت روش تشخیصی MRI تأکید دارند (۱۹، ۲۰) و بیان می‌کنند که اتساع مجرای وستیبولر شنوایی برای این بیماری اختصاصی است (۲۱، ۲۲). مطالعات دیگر میزان حساسیت و ویژگی متفاوتی را برای این نظریه ارائه داده‌اند (۲۳). هدف از این مطالعه ارزیابی یافته‌های MRI گوش داخلی در بیماران با آزمایش پرکلرات مثبت، گواتر و کاهش شنوایی حسی عصبی (تریاد کلاسیک سندرم پندرد) و خویشاوندان آن‌ها با علایم ناشنوایی، گواتر و تست پرکلرات منفی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

افراد مورد مطالعه شامل بیماران و خویشاوندان درجه یک آن‌ها بودند که در درمانگاه غدد بیمارستان دکتر شریعتی و درمانگاه گوش و حلق و بینی بیمارستان امیر اعلم مورد معاینه طبی قرار گرفتند. از میان بیماران

افزایش TSH و کاهش میزان T_4 ($T_4 = \mu\text{mg/dl}$) را در سه بیمار با علائم کامل پندرد نشان داد. در گروه شاهد هیچ افزایشی در TSH یا کاهش در T_4 دیده نشد. حین ارزیابی شنوایی در هر دو گروه، کاهش شنوایی حس عصبی دیده شد.

مشخصات اپیدمیولوژیکی یافته‌های MRI در جدول ۲ آورده شده است. در این مطالعه ۷ بیمار یافته MRI مثبت داشتند که ۵ نفر از آنها تست پرکلرات مثبت و ۲ نفر تست پرکلرات منفی داشتند حال آنکه از مجموع ۵ بیمار با یافته MRI منفی، یک نفر دارای تست پرکلرات مثبت و ۴ نفر دارای تست پرکلرات منفی بود.

مطالعه اودیوگرام با تون خالص، همین یافته‌ها را تأیید کرد. یک کاهش شنوایی حسی عصبی از نوع دو طرفه، قرینه با شیب به سمت پایین در فاصله بین ۸۰-۱۰۰ dB در محدوده با فرکانس پایین دیده شد. در هیچ موردی شواهدی دال بر کاهش شنوایی انتقالی دیده نشد. با توجه به یافته‌های MRI، ۵ مورد با اتساع مجرای وستیبولر شنوایی، ۳ مورد با ناهنجاری ماندینی و یک مورد با شواهدی از هر دو مورد دیده شد (در هر دو گروه با

۱ و ۲ در گوش قویتر از نظر شنوایی، برای طبقه‌بندی شدت مشکلات شنوایی با توجه به استانداردهای انجمن بین‌المللی اودیولوژی در نظر گرفته شدند. TSH با استفاده از شیوه ایمنورادیومتری (کاوشار، ایران) و T_3 و T_4 سرم با استفاده از کیت‌های رادیوایمنواسی commercially available (کاوشار، ایران) اندازه‌گیری شدند. آناتومی گوش داخلی توسط دستگاه اینترافیلیپس 1 Tesla با استفاده از FFE با برش‌های ۱mm در سطح اگزیتال و ۱mm در سطح کروئال با ماتریکس 256×256 ارزیابی شد. متخصص رادیولوژی در جریان یافته‌های بالینی بیمار نبود.

یافته‌ها

نتایج تست ترشحي پرکلرات، یافته‌های رادیولوژیکی و تست عملکرد تیروئید در گروه مورد و شاهد در جدول ۱ آورده شده است. در تمامی بیماران کاهش شنوایی پیشرونده از بدو تولد یا ابتدای کودکی دیده شد. حین معاینه بالینی، همگی گواتر خفیف تا متوسط (۳۰-۴۵ g) بدون وجود علائم بالینی یا یافته‌های فیزیکی دال بر هیپوتیروئید داشتند. آزمون‌های عملکرد تیروئید

جدول ۱: مشخصات بیماران و یافته‌های آزمایشگاهی آن‌ها

تست پر کلرات	TSH (miu/ml)	T4 (μg/dl)	دفورمیتی ماندینی	دیلاتاسیون وستیبولار	سن	جنس	
+	۰.۶	۶.۳	-	+	۲۸	مرد	گروه مورد
+	۱.۲	۶.۷	+	+	۳۰	مرد	
+	۱۰.۵	۵.۶	-	-	۲۲	زن	
+	۱	۱۰.۳	+	-	۱۶	مرد	
+	۵.۵	۵	-	+	۱۳	زن	
+	۴۷	۴	-	+	۱۴	زن	
-	۳.۶	۱۱.۳	+	-	۱۵	مرد	گروه شاهد
-	۳.۶	۸.۹	-	-	۱۹	زن	
-	۲.۹	۱۱.۸	-	-	۲۱	زن	
-	۱.۸	۸.۴	+	-	۱۲	مرد	
-	۱.۶	۹.۳	-	-	۱۹	مرد	
-	۰.۴	۹.۲	-	-	۲۳	زن	

از نویسندگان معتقدند که تنها با تکیه به این علائم بالینی نمی‌توان به تشخیص رسید (۲۵).

در سال ۱۹۵۸ تست ترشچی پرکلرات پتاسیم به عنوان یک روش تشخیصی مناسب برای سندرم پندرد در بیماران با ناشنوایی مادرزادی حسی عصبی شناخته شد و به نظر می‌رسد که همچنان یک روش تشخیصی مناسب باقی‌مانده باشد (۲۴). با این حال گزارش‌هایی از موارد مثبت کاذب وجود دارند (۲۲) مانند نتایج حاصل به‌دنبال درمان گریوز، تیروئیدیت هاشیماتو (۲۶)، بیماران با افزایش تیترا آنتی TPO (۲۷) و بیماران با هیپرتیروئیدیسم ایدیوپاتیک غیرایمنی (۲۸).

به بیان دیگر گزارش‌هایی در مورد آزمون منفی کاذب در بیماران با موتاسیون در ژن PDS دیده شده است (۲۲). بنابراین اگرچه برای تشخیص روش مناسبی است ولی یک جواب منفی نمی‌تواند بیماری را رد کند (۲۲). گواتر می‌تواند از بدو تولد وجود داشته باشد ولی معمولاً تا دهه دوم شناسایی نمی‌شود (۲۹). این ویژگی در ۸۰ درصد از بیماران دیده می‌شود ولی شیوع آن در مطالعات متفاوت متغیر است و بسته به مکان‌های جذب یُد در منطقه دارد (۲۹). گواتر در ابتدا کوچک بوده ولی می‌تواند به مرور بزرگتر شده و روی مجرای هوایی فشار وارد کند (۳۰). در ایران برنامه غربالگری یُد انجام شده است ولی تمام بیماران در این مطالعه مبتلا به گواتر بوده و گواتر یکی از عوامل ورود به این طرح بوده است.

عملکرد تیروئید در این سندرم کاملاً متفاوت بود و یوتیروئیدیسم، هیپوتیروئیدیسم ساب کلینیکال همراه با افزایش TSH با T₄ طبیعی و هیپوتیروئیدیسم همراه با افزایش TSH و کاهش T₄ دیده شده است (۳۱، ۳۲). درمان با لووتیروکسین بر روی پیشرفت گواتر مؤثر است ولی هیچ اثری بر روی ناهنجاری‌های گوش داخلی ندارد (۳۳). در این مطالعه، شدت بیماری با شدت سایر شاخص‌های سندرم مرتبط است و این بدان معنا است که هرچه سندرم و شاخص‌های آن پیشرفته‌تر باشد، شمار بیماران مبتلا به

تست پرکلرات مثبت و منفی). ۶ بیمار گروه مورد، هر سه ویژگی سندرم پندرد و ۴ مورد علائم پاتولوژیک در گوش داخلی را نشان دادند (دو مورد دیس‌پلازی کوکله آر، ۴ مورد با اتساع وستیبولر و یک مورد با هر دو). در این گروه فقط یک مورد MRI طبیعی وجود داشت. MRI در این گروه از بیماران حساسیت ۸۳ درصد و ویژگی ۶۶/۷ درصد داشت. ارزش پیش‌بینی کننده مثبت (positive predictive value) در این مورد ۷۱/۴ درصد، ارزش پیش‌بینی کننده منفی (negative predictive value) ۸۰ درصد، (LR) (positive likelihood ratio) ۲/۵ و (LR) (negative) ۰/۳۳ گزارش شد. دفورمیتی ماندینی در دو مورد از گروه شاهد دیده شد و هیچ کدام اتساع وستیبولر نداشتند. در این مطالعه حساسیت ۶۶/۷ درصد و ویژگی ۱۰۰ درصد با نسبت درست‌نمایی مثبت ۱۰۰ درصد و نسبت درست‌نمایی منفی ۷۶/۷ درصد دیده شد (شبهه به چیزی که در گروه مورد دیده شد) (جدول ۲).

جدول ۲: مشخصات اپیدمیولوژیکی یافته‌های MRI در

تشخیص سندرم پندرد			
یافته‌های MRI	تست پرکلرات		
	-	+	کل
+	۲	۵	۷
-	۴	۱	۵
کل	۶	۶	۱۲

بحث

سندرم پندرد، بیماری اتوزومال مغلوبی است که با تظاهرات کاهش شنوایی و ترشح نامناسب یُد از تیروئید در تست پرکلرات دیده شده است (۲۴). از زمانی که وگان پندرد در سال ۱۸۹۶ ارتباط بین گواتر و کاهش شنوایی مادرزادی را در اعضای یک خانواده کشف کرد، مطالعات بی‌شماری بر روی اپیدمیولوژی، اتیولوژی، ژنتیک و اساس مولکولی بیماری، علائم بالینی و روش‌های تشخیصی این سندرم انجام شده است. تا سال ۱۹۶۴ بیش از ۲۰۰ مورد از این بیماری در مقالات متفاوت گزارش شده‌اند. گروهی

هیپوتیروئیدسم بیشتر هستند.

به کار رود. ژن این سندرم در سال ۱۹۹۷ شناسایی شده است (۱۰). تشخیص بالینی این سندرم می‌تواند با آنالیز موتاسیون‌های ژن سندرم پندرد تأیید شود (۱۰). بنابراین، نمای بالینی و ژنتیکی می‌تواند همزمان ارزیابی شوند.

همان‌طور که گفته شده، نبود یک روش تشخیصی مناسب برای این سندرم به همراه تظاهرات بالینی آن که با سایر بیماری‌های تیروئیدی شباهت دارد باعث بروز مشکل در تشخیص این بیماری می‌شود. اگرچه در مورد حساسیت و ویژگی MRI در شناخت این سندرم اختلاف نظرهایی وجود دارد، با این حال در این مطالعه از روش‌های تشخیصی رادیولوژیکی استفاده کردیم.

از میان ۶ بیمار با تظاهرات کلاسیک بیماری، ۴ بیمار اتساع وستیبولار را در MRI و دو بیمار دیس‌پلازی ماندینی را نشان دادند و در یک مورد هر دو مشخصه دیده شد. با توجه به وجود بیمارانی با موتاسیون واضح ژن PDS و تست ترشحي پرکلرات منفي و يا نبود يك يا چند تظاهر از تریاد کلاسیک، در این مطالعه خویشاوندان ناشنوی این بیماران با تظاهرات کامل بیماری را به عنوان شاهد در نظر گرفته و MRI را در آن گروه هم انجام شد. دفورمیتی ماندینی در دو بیمار از گروه شاهد دیده شد و در هیچ‌کدام دیلاتاسیون وستیبولار دیده نشد.

با توجه به این اطلاعات، MRI گوش داخلی نمی‌تواند تشخیص پندرد را در خویشاوندان این بیماران یا بیماران با تظاهرات ناکامل این سندرم رد کند ولی این بیماران می‌توانند به عنوان مورد پندرد ارزیابی شوند. از این رو برای شناسایی کامل این سندرم، می‌توان از روش‌های تشخیصی ژنتیکی استفاده کرد ولی این شیوه‌ها در آزمایشگاه‌های موجود انجام‌پذیر نیستند که یکی از محدودیت‌های این طرح می‌باشد. بنابراین، با توجه به موتاسیون‌های ژن PDS در بیماران و علایم بالینی و حساسیت کم روش‌های تشخیصی در ارزیابی بیماران با علائم ناکامل این سندرم، پیشنهاد ما براین است که MRI گوش داخلی می‌تواند به عنوان یک روش تشخیصی

کاهش شنوایی در این سندرم مادرزادی است. اگر چه هنوز مشخص نیست که آیا این سندرم مادرزادی است و یا به صورت پیشرونده بعد از تولد پیشرفت می‌کند، ولی این حقیقت ثابت شده است که در سنی که اودیومتری قابل انجام است، پیشرفت کاهش شنوایی دیده نمی‌شود (۴). مطالعات مختلف، شدت‌های متغیری از کاهش شنوایی را نشان داده‌اند. پیشرفت یا تغییراتی در کاهش شنوایی در موارد گزارش شده در سندرم پندرد دیده شده است (۳۷-۳۵).

در این سندرم هیپوپلازی کوکله‌آ با توجه به یافته‌های بافت‌شناسی گوش داخلی، پلی‌توموگرافیک مرسوم و سی‌تی‌اسکن استخوان تمپورال در این سندرم دیده شد (۱۷، ۱۸). دیس‌پلازی ماندینی با اتساع مجرای وستیبولار شنوایی به دنبال حذف دور رأسی کوکله‌آ و وجود ۱/۵ دور چرخش به جای ۲/۵ رخ می‌دهد (۳۸). دیس‌پلازی ماندینی در سندرم پندرد یافته متغیری است و یافته اختصاصی این سندرم نمی‌باشد (۹).

دیس‌پلازی کوکله‌آ تظاهر شایعی از سندرم پندرد است و نظریات متفاوتی در مورد ارتباط آن با این بیماری وجود دارد (۱۷، ۱۸). بعضی از محققان معتقدند که دیس‌پلازی ماندینی به صورت اتوزومال غالب منتقل می‌شود حال آن که سندرم پندرد اتوزوم مغلوب است (۳۱). همان‌طور که گفته شد این پدیده غیراختصاصی بوده و در انواع کاهش شنوایی‌های دیگر هم دیده می‌شود.

با پیشرفت روش‌های تشخیصی CT و MRI، Phelps و همکاران اتساع شنوایی وستیبولار (DVAS) را در ۳۱ نفر از ۴۰ بیمار و دیس‌پلازی ماندینی را در ۸ نفر مشاهده نمودند (۱۹). در گذشته گفته شده بود که ۸۰ درصد از نمونه‌های سندرم پندرد، اختلالات گوش داخلی مانند اتساع مجرای وستیبولار شنوایی دارند (۲۸).

با توجه به این اطلاعات درگیری استخوان تمپورال باید به عنوان یکی از ارزیابی‌های تشخیصی در این سندرم

مسئولان و دانش‌آموزان این مدرسه، آقای رادانی و همکاران مرکز تصویربرداری بابک، همکاران مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، مرکز پزشکی هسته‌ای بیمارستان شریعتی، مرکز شنوایی‌سنجی امیراعلم و مرکز رادیولوژی بیمارستان رسول اکرم (ص) ابراز می‌نماییم. به انجام رسانیدن این طرح با حمایت مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفته است.

مضاعف به کار رود و در صورت وجود یافته‌های دیلاتاسیون وستیبولار در MRI، بیماران به عنوان مورد پندرد شناسایی شوند. با این وجود، از آنجایی که این روش نمی‌تواند در بیماران علامت‌دار وجود این سندرم را رد کند، یک روش تشخیصی مناسب شامل ارزیابی بالینی، رادیولوژیک و ژنتیکی برای تشخیص ضروری است.

تقدیر و تشکر

مراتب سپاس و تشکر خود را نسبت به مدیر مدرسه ناشنوایان باغچه‌بان، سرکار خانم ویدا طوفان،

References

1. Jamal MN, Arnaout MA, Jarrar R. Pendred's syndrome: a study of patients and relatives. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995; 104(12): 957-62.
2. Medeiros-Neto G, Stanbury JB. Pendred's syndrome: association of congenital deafness with sporadic goiter. In: Medeiros-Neto G, Stanbury JB, editors. *Inherited disorders of the thyroid system.* Boca Raton: CRC Press; 1994. pp. 81-105.
3. Kopp P. Pendred's syndrome: identification of the genetic defect a century after its recognition. *Thyroid.* 1999 Jan; 9(1): 65-9.
4. Fraser GR. Association of congenital deafness with goitre (Pendred's syndrome) a study of 207 families. *Ann hum genet.* 1965; 28: 201-49.
5. Reardon W, Coffey R, Phelps PD, Luxon LM, Stephens D, Kendall-Taylor P, et al. Pendred syndrome--100 years of underascertainment? *QJM.* 1997; 90(7): 443-7.
6. Morgans ME, Trotter WR. Association of congenital deafness with goiter; the nature of the thyroid defect. *Lancet* 1958; 1(7021): 607-9.
7. Sheffield VC, Kraiem Z, Beck JC, Nishimura D, Stone EM, Salameh M, et al. Pendred syndrome maps to chromosome 7q21-34 and is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification. *Nat Genet.* 1996 ; 12(4): 424-6.
8. Coyle B, Coffey R, Armour JA, Gausden E, Hochberg Z, Grossman A, et al. Pendred syndrome (goitre and sensorineural hearing loss) maps to chromosome 7 in the region containing the nonsyndromic deafness gene DFNB4. *Nat Genet.* 1996 ; 12(4): 421-3.
9. Coyle B, Reardon W, Herbrick JA, Tsui LC, Gausden E, Lee J, et al. Molecular analysis of the PDS gene in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet.* 1998 ; 7(7): 1105-12.
10. Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, Adawi F, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet.*
11. Van Hauwe P, Everett LA, Coucke P, Scott DA, Kraft ML, Ris-Stalpers C, et al. Two frequent missense mutations in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet.* 1998 ; 7(7): 1099-104.
12. Bogazzi F, Raggi F, Ultimieri F, Campomori A, Cosci C, Berrettini S, et al. A novel mutation in the pendrin gene associated with Pendred's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 52(3): 279-85.
13. Valvassori GE, Clemis JD. The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope.* 1978; 88(5): 723-8.
14. Phelps PD. Large vestibular aqueduct: large endolymphatic sac? *J Laryngol Otol.* 1996; 110(12):1103-4.
15. Swartz JD, Yussen PS, Mandell DW, Mikaelian DO, Berger AS, Wolfson RJ. The vestibular aqueduct syndrome: computed tomographic appearance. *Clin Radiol.* 1985; 36(3): 241-3.
16. Griffith AJ, Arts A, Downs C, Innis JW, Shepard NT, Sheldon S, et al. Familial large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope.* 1996; 106(8): 960-5.

17. Hvidberg-Hansen J, Jorgensen MB. The inner ear in Pendred's syndrome. *Acta Otolaryngol.* 1968; 66(1): 129-35.
18. Johnsen T, Jorgensen MB, Johnsen S. Mondini cochlea in Pendred's syndrome. A histological study. *Acta Otolaryngol.* 1986; 102(3-4): 239-47.
19. Phelps PD, Coffey RA, Trembath RC, Luxon LM, Grossman AB, Britton KE, et al. Radiological malformations of the ear in Pendred syndrome. *Clin Radiol.* 1998; 53(4): 268-73.
20. Varghese CM, Scampion P, Das VK, Gillespie J, Umaphathy D. Enlarged vestibular aqueduct in two male siblings. *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44(10): 706-11.
21. Naganawa S, Koshikawa T, Fukatsu H, Ishigaki T, Sato E, Sugiura M, et al. Enlarged endolymphatic duct and sac syndrome: relationship between MR findings and genotype of mutation in Pendred syndrome gene. *Magn Reson Imaging.* 2004; 22(1): 25-30.
22. Reardon W, OMahoney CF, Trembath R, Jan H, Phelps PD. Enlarged vestibular aqueduct: a radiological marker of pendred syndrome, and mutation of the PDS gene. *QJM.* 2000; 93(2): 99-104.
23. Luxon LM, Cohen M, Coffey RA, Phelps PD, Britton KE, Jan H, et al. Neuro-otological findings in Pendred syndrome. *Int J Audiol.* 2003; 42(2): 82-8.
24. Trotter WR. The association of deafness with thyroid dysfunction. *Br Med Bull.* 1960; 16: 92-8.
25. Mayot D, Bene MC, Dron K, Perrin C, Faure GC. Immunologic alterations in patients with sensorineural hearing disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 68(1): 41-5.
26. Roti E, Minelli R, Giuberti T, Marchelli S, Schianchi C, Gardini E, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med.* 1996; 101(5): 482-7.
27. Creagh FM, Parkes AB, Lee A, Adams H, Hall R, Richards CJ, et al. The iodide perchlorate discharge test in women with previous post-partum thyroiditis: relationship to sonographic appearance and thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 40(6): 765-8.
28. Inada M, Nishikawa M, Kawai I. Hypothyroidism associated with positive results of the perchlorate discharge test in elderly patients. *Am J Med.* 1983 Jun; 74(6): 1010-5.
29. Reardon W, Coffey R, Chowdhury T, Grossman A, Jan H, Britton K, et al. Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome. *J Med Genet.* 1999; 36(8): 595-8.
30. Fraser GR. The causes of profound deafness in childhood. In: *Sensorineural hearing loss.* Ciba Found Symp. 1970; 5-40.
31. Illum P, Kiaer HW, Hvidberg-Hansen J, Sondergaard G. Fifteen cases of Pendred's syndrome. Congenital deafness and sporadic goiter. *Arch Otolaryngol.* 1972; 96(4): 297-304.
32. Fraser GR. The genetics of thyroid disease. *Prog Med Genet.* 1969; 6: 89-115. Mondini C. Minor works of Carlo Mondini: the anatomical section of a boy born deaf. *Am J Otol.* 1997; 18(3): 288-93.
33. Deol MS. An experimental approach to the understanding and treatment of hereditary syndromes with congenital deafness and hypothyroidism. *J Med Genet.* 1973; 10(3): 235-42.
34. Kabakkaya Y, Bakan E, Yigitoglu MR, Gokce G, Dogan M. Pendred's syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993; 102(4 Pt 1): 285-8.
35. Johnsen T, Larsen C, Friis J, Hougaard-Jensen F. Pendred's syndrome. Acoustic, vestibular and radiological findings in 17 unrelated patients. *J Laryngol Otol.* 1987; 101(11): 1187-92.
36. Das VK. Pendred's syndrome with episodic vertigo, tinnitus and vomiting and normal bithermal caloric responses. *J laryngol Otol* 1987; 101(7): 721-2.
37. Ayerbe I, Negrevergne M, Sanchez Fernandez JM, Ucelay R, Albisu Y. Genetic deafness and Pendred syndrome. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 1997; 118(2): 113-7.
38. Mondini C. Minor works of Carlo Mondini: the anatomical section of a boy born deaf. *Am J Otol* 1997; 18: 288-93.