

文章编号:1005-6947(2008)05-0488-03

· 文献综述 ·

Pendred 综合征的研究现状

张东伟 综述 杨维良 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院 普通外科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:笔者查阅近年来 Pendred 综合征(耳聋-甲状腺肿综合征, PDS)的相关文献,对该病的病因、发病机制、临床表现、辅助检查、诊断、鉴别诊断和治疗情况等作一综述。发病原因为 PDS 基因即 7q31 基因出现缺失或突变。该病的甲状腺肿不宜采用手术治疗,应口服甲状腺素片或优甲乐,只有出现明显甲状腺肿压迫症状,或对激素治疗反应不明显时方可考虑手术。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(5): 488-490]

关键词: Pendred 综合征/诊断; Pendred 综合征/治疗; 综述文献

中图分类号: R 653.2 **文献标识码:** A

Pendred 综合征(PDS)又称耳聋-甲状腺肿综合征,首先为 Pendred 于 1896 年报道^[1]。该病是一种罕见的先天性甲状腺激素有机合成障碍疾病,属常染色体隐性遗传疾病,临床上以甲状腺肿大和神经性耳聋为主要特征。现对 PDS 的研究现状作一简要综述。

1 病因及发病机制

PDS 的病因及发病机制至今尚未完全阐明。既往提出该综合征为常染色体单基因隐性遗传^[2],近年来有学者在分子遗传学水平上对本病进行研究,取得了一些长足的进展。1996 年 Sheffield 等和 Coyle 等分别证实 Pendred 综合征基因(PDS 基因)位于染色体 7q^[2-3]。随后 PDS 基因被克隆^[4]。目前的文献证实其表达限于甲状腺、内耳、肾脏、子宫内膜和胎盘^[5]。其功能产物为 Pendrin 蛋白即潘特林,是一种碘/氯转运蛋白。

PDS 基因位于染色体 7q22.3

-q31.1,定位 PDS 基因于 D7S501 和 D7S692 之间约 1.7 cm 长的 DNA 序列^[6],含有 21 个外显子。PDS 甲状腺肿大的原因是碘的有机化障碍,最初认为甲状腺过氧化物酶基因变异是可能的病因之一,而 Gausden 等^[7]证实家族性 PDS 患者没有甲状腺过氧化物酶基因突变。Everett 等^[8]用位点克隆方法,通过对 3 个 PDS 家族的检查,证实位于 PDS 基因的 3 个不同位点上的基因突变导致 PDS。以后对家族性 PDS 的研究发现 PDS 基因上不同位点突变导致 PDS 的发生,包括碱基的缺失/插入,拼接和非转录链的突变。由于经常遇到不典型 PDS 病例,用传统方法导致漏诊 PDS。Masmoudi 等^[9]对 PDS 家族 23 名患者的检查发现,所有的患者 CT 扫描示前庭导水管扩张,11 名患者表现为甲状腺肿大,其中仅有 8 名患者过氯酸盐试验阳性。

潘特林是 PDS 基因的表达产物,由 780 个氨基酸的高度疏水性跨膜蛋白组成,含有 12 节段。最初根据蛋白的 DNA 序列一致性推断 Pendrin 蛋白是碘的转运泵。Royaux 等^[10]证实 Pendrin 蛋白位于甲状腺滤泡细胞游离缘膜上,其功能为碘/氯泵。碘在游离缘上有机化并与甲状腺球蛋白(酪氨酸)结合,然后进入甲状腺滤泡腔。Pendrin 在 RNA 水平受滤泡内甲状腺球蛋白浓度的调节。甲状

腺球蛋白浓度升高对 TSH 有抑制作用,但 TSH 对 Pendrin 的表达影响不大。另一种甲状腺滤泡细胞碘转运蛋白,钠/碘共转运蛋白,位于滤泡细胞基底膜上,从血流中摄取碘^[11],是受 TSH 调节的。两者的不同反映出 Pendrin 蛋白可能并不是主要的或者唯一的游离缘膜上碘转运蛋白。PDS 患者甲状腺肿大程度不一,出生时即可存在,而多在青春期表现出来,占 PDS 患者的 73%。因此,容易发生仅以无甲状腺肿大来排除 PDS 的诊断。此外,PDS 患者耳蜗畸形最常见的形式为前庭导水管扩大(EVA),而与 EVA 有关的神经性耳聋基因也位于 7q31,与 PDS 基因重迭^[12]。研究发现,潘特林不仅在人类甲状腺细胞表达,也可在内耳、肾脏表达^[13],因此,PDS 基因突变或缺失造成其表达产物潘特林结构和功能改变,引起 PDS 的一系列表现。

耳聋的发生机制尚不完全清楚。研究发现与内耳发育有关的重要基因位于 8q24 附近,因此 8q24 缺失导致内耳发育不良或(和)耳蜗后神经通路障碍。此外,EVA 是 PDS 最常见的内耳畸形^[14],而与 EVA 有关的神经性耳聋基因也位于 7q31,与 PDS 基因重迭,而且 RNA 原位杂交研究显示 PDS 基因也可在内耳表达,因此 PDS 基因突变或缺失,导致潘特林的结构和功能改变,氯离子转运障

收稿日期:2008-03-06;

修订日期:2008-04-13。

作者简介:张东伟,女,哈尔滨医科大学附属第二医院副主任医师,主要从事普外科学疾病的外科治疗方面的研究。

通讯作者:张东伟 E-mail: mugong0@163.com

碍,结果内耳液体流动异常^[15],引起EVA和内淋巴管内压升高,内耳毛细胞受损和听神经纤维萎缩,从而导致听力下降甚至耳聋。

2 发病率

由于同一家族内表型变化较大,因此PDS的发病率不易估计。有报道为1:153 000至7.5~10:100 000不等^[16],男女发病率大致相等。

3 临床表现

患者大多在生后1个月至青春早期发病^[17],其中<10岁占33%,10~15岁占33%,>15岁占16%。主要临床表现为:(1)甲状腺肿大。甲状腺肿大小与听力障碍程度无关。甲状腺大小相差非常悬殊,从刚可触及到200 g以上。甲状腺肿大为进行性。儿童常为弥漫性肿大,在成人大多数有明显的结节但无震颤及血管杂音^[18]。甲状腺滤泡增生及胶质的累积导致弥漫性甲状腺肿的结节变。患者就诊时甲状腺虽肿大且形态失常,但边界清楚而隆起、质地柔软无张力感,犹如不规则的海绵状板块贴于颈前,具有特征性。(2)甲状腺功能。绝大多数患者甲状腺功能正常,仅极少数患者可有少言懒动、心动过缓等甲状腺功能低下的表现^[19]。本病亦可合并甲状腺癌^[20]。(3)耳聋。多为感音神经性耳聋,可自生后就有,可呈渐进性^[21]。同一家族内耳聋程度轻重不一^[22],常伴不同语言障碍。少数可有耳鸣,甚至有眩晕^[23]。(4)其他。患者身高、智力及性发育均正常,不伴其他畸形。

4 辅助检查

(1)甲状腺功能测定:绝大多数患者甲状腺激素水平正常;极少数患者表现为甲状腺激素水平降低或表现为TSH升高。(2)过氯酸盐排泌试验:即第一次行甲状腺摄¹³¹I率试验后口服过氯酸钾10 mg/kg,1 h再测¹³¹I摄取率,正常人无明显下降,而本病患者下降>10%,呈阳性反应。表明碘在甲状腺内的有机化障碍,此项检查为诊断本征重要标准。(3)听力测定及声阻抗检测^[24]:外耳及

前庭功能正常,蜗神经缺乏反应,提示为神经性耳聋。(4)B超:甲状腺弥漫性肿大有的伴有结节。(5)CT:颞部岩骨薄层扫描内耳畸形,蜗轴缺陷并且80%前庭导水管扩大,敏感性较高^[25]。(6)MRI:100%示EVA外,尚可示内淋巴囊及淋巴管扩大。Sharghi等^[26]研究结果显示,MRI在诊断PDS中其敏感性和特异性可以分别达到83.6%和66.7%。(7)基因检测:可发现PDS基因即7q31基因出现缺失或突变。

5 诊断

诊断标准有以下几点:(1)先天性神经性耳聋伴不同程度的语言障碍,耳聋而非甲状腺功能低下所致,无智力发育障碍。(2)弥漫性或结节性甲状腺肿,肿大的甲状腺无震颤及血管杂音。(3)甲状腺功能正常或降低。(4)过氯酸盐排泌试验阳性。(5)CT或MRI示耳蜗发育不良,前庭导水管扩大。(6)父母有近亲婚配史或无近亲婚配史但同一家族有两例以上相同患者。(7)7q31基因缺失或突变。其中符合(1),(2),(6)三点为临床疑诊,加上(3),(4),(5)三点中任两点可确诊本病,符合(7)一项者即可诊断。

韩杰等^[27]对PDS的诊断总结如下:(1)对于初诊于外科的甲状腺肿患者,不论有否听力缺陷,均应仔细询问病史及亲属情况,切不能只满足于甲状腺肿的诊断。(2)注意对家族成员的筛选。对患者亲属中疑为本征者,须进行过氯酸盐释放试验及听力评估,不仅可发现本征患者,还可筛选出携带者。

动物实验表明,这种不正常的Pendrin蛋白转运泵可以导致耳蜗内淋巴压力异常,这样的结果会使感觉细胞继发性变性及内耳的结构性变化。这种机制尽管未被证明,但也暗示着早期诊断的可能性并可以最低限度地避免一些失聪的发生^[28]。

6 鉴别诊断

(1)假性PDS:临床上有甲状腺肿,甲状腺功能低下,神经性耳聋,智商(IQ)减低,严重语言功能障碍,

甲状腺抗体(+),TPOAb(+),TgAb(+),但无分子基因突变,无CT及MRI内耳改变。(2)先天性甲低:散发性IQ减低,生长发育落后,腺肿型克汀病占10%,无基因改变。其听力减退主要为中耳渗液所致,给予甲状腺激素替代治疗后听力可恢复。(3)后天获得性慢性淋巴细胞性甲状腺炎:表现为甲低、甲状腺肿,甲状腺抗体阳性,无内耳改变及基因改变。(4)甲状腺激素抵抗综合征(SRTH):表现为甲低,21%合并耳聋,但T₃,T₄增高,临床上有甲低症状及甲状腺肿。CT或MRI检查耳蜗无畸形,听觉脑干诱发电位检查听神经传导通路正常可与其鉴别。

7 治疗

神经性耳聋可予耳蜗置换术,或内置助听器治疗以改善听力。

PDS患者需终生使用甲状腺素替代治疗。甲状腺素治疗既可弥补因过氧化物酶缺陷引起的甲状腺激素合成不足,也可抑制因TSH过度分泌导致的甲状腺增生,甚至可使腺肿缩小。因此,一旦明确诊断,即应口服甲状腺素片或优甲乐等治疗。一般从小剂量开始,合并甲减时剂量可偏大,应当定期复查血清甲状腺激素水平以调整剂量。应用甲状腺素治疗后,腺肿均有不同程度缩小。

PDS患者甲状腺肿不宜采用手术治疗。由于致病因素持续存在,手术切除部分腺体也不可避免地导致腺肿术后复发,并易误诊为甲状腺癌而反复手术;另外,未行手术时甲状腺功能可能正常,若反复手术则较其他类型的甲状腺肿手术后更易出现甲状腺功能低下、甲状旁腺功能低下及喉返神经损伤。只有出现明显腺肿压迫症状,或对激素治疗反应不明显时方可考虑手术。由于甲状腺质地较软、充血,手术操作较困难,术中尤应注意避免喉返神经损伤,并且可以适当多保留残留腺体。如因各种原因而行甲状腺次全切除者,术后务必及时口服甲状腺素替代治疗,以免出现腺肿复发。

Pendred综合征的甲状腺肿是否可恶变尚有争议,有作者报道某些恶

变病例可能为病理学的误诊。临床若疑有甲状腺肿恶变应考虑手术^[29]。

参考文献:

- [1] 冉兴无, 李秀钧. Pendred 综合征[J]. 国外医学内分泌学分册, 2001, 21(2): 57-59.
- [2] Coyle B, Coffey R, Armour JA, *et al.* Pendred syndrome (goiter and sensorineural hearing loss) maps to chromosome 7 in the region containing the nonsyndromic deafness gene DFNB4 [J]. *Nat Genet*, 1996, 12(4): 421-423.
- [3] Sheffield VC, Kraiem Z, Beck JC, *et al.* Pendred syndrome maps to chromosome 7q21-34 and is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification [J]. *Nat Genet*, 1996, 12(4): 424-426.
- [4] Everett LA, Glaser B, Beck JC, *et al.* Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS) [J]. *Nat Genet*, 1997, 17(4): 411-422.
- [5] Bidart JM, Lacroix L, Evain-Brion D, *et al.* Expression of Na⁺/I⁻ symporter and Pendred syndrome genes in trophoblast cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(11): 4367-4372.
- [6] Coucke P, Van Camp G, Demirhan O, *et al.* The gene for Pendred syndrome is located between D7S501 and D7S692 in a 1.7-cM region on chromosome 7q [J]. *Genomics*, 1997, 40(1): 48-54.
- [7] Gausden E, Armour JAL, Coyle B, *et al.* Thyroid peroxidase: evidence for disease gene exclusion in Pendred's syndrome [J]. *Clin Endocr*, 1996, 44(4): 441-446.
- [8] Everett LA, Glaser B, Beck JC, *et al.* Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS) [J]. *Nat Genet*, 1997, 17(4): 411-422.
- [9] Masmoudi S, Charfedine I, Hmani M, *et al.* Pendred syndrome: phenotypic variability in two families carrying the same PDS missense mutation [J]. *Am J Med Genet*, 2000, 90(1): 38-44.
- [10] Royaux IE, Suzuki K, Mori A, *et al.* Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(2): 839-845.
- [11] Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter [J]. *Nature*, 1996, 379(6564): 458-460.
- [12] Abe S, Usami S, Hoover DM, *et al.* Fluctuating sensorineural hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct maps to 7q31, the region containing the Pendred gene [J]. *Am J Med Genet*, 1999, 82(4): 322-328.
- [13] Grimaldi R, Capuano P, Miranda N, *et al.* Pendrin: physiology, molecular biology and clinical importance [J]. *G Ital Nefrol*, 2007, 24(4): 288-294.
- [14] Scott DA, Wang R, Kreman TM, *et al.* The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein [J]. *Nat Genet*, 1999, 21(4): 440-443.
- [15] Kraiem Z, Heinrich R, Sadeh O, *et al.* Sulfate transport is not impaired in Pendred syndrome thyrocytes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(7): 2574-2576.
- [16] Kopp P, Arseven OK, Sabacan L, *et al.* Phenocopies for deafness and goiter development in a large Inbred Brazilian Kindred with Pendred's syndrome associated with a novel mutation in the PDS gene [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(1): 336-341.
- [17] Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, *et al.* Differential diagnosis between Pendred and Pseudo-Pendred syndromes: clinical, radiologic, and molecular studies [J]. *Pediatr Res*, 2002, 51(4): 479-484.
- [18] Mason ME, Dunn AD, Wortsman J, *et al.* Thyroids from siblings with Pendred's syndrome contain thyroglobulin messenger ribonucleic acid variants. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(2): 497-503.
- [19] Reardon W, Coffey R, Chowdhury T, *et al.* Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome [J]. *J Med Genet*, 1999, 36(8): 595-598.
- [20] Camargo R, Limbert E, Gillam M, *et al.* Aggressive metastatic follicular thyroid carcinoma with anaplastic transformation arising from a longstanding goiter in a patient with Pendred's syndrome [J]. *Thyroid*, 2001, 11(10): 981-988.
- [21] Iwasaki S, Usami S, Abe S, *et al.* Long-term audiological feature in Pendred syndrome caused by PDS mutation [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 127(6): 705-708.
- [22] Lopez-Bigas N, Rabionet R, de Cid R, *et al.* Splice-site mutation in the PDS gene may result in intrafamilial variability for deafness in pendred syndrome [J]. *Hum Mutat*, 1999, 14(6): 520-526.
- [23] Stinckens C, Huygen PL, Joosten FB, *et al.* Fluctuant, progressive hearing loss associated with Meniere like Vertigo in three patients with the pendred syndrome [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2001, 61(3): 207-215.
- [24] Masmoudi S, Charfedine I, Hmani M, *et al.* Pendred syndrome: Phenotypic variability in two families carrying the same PDS missense mutation [J]. *Am J Med Genet*, 2000, 90(1): 38-44.
- [25] Goldfeld M, Glaser B, Nassir E, *et al.* CT of the ear in Pendred syndrome [J]. *Radiology*, 2005, 235(2): 537-540.
- [26] Sharghi S, Haghpanah V, Heshmat R, *et al.* Comparison of MRI findings with traditional criteria in diagnosis of Pendred syndrome [J]. *Int J Audiol*, 2007, 46(2): 69-74.
- [27] 韩杰, 耿玮, 常迎彬. Pendred 综合征 5 例报告 [J]. 中国普通外科杂志, 2003, 12(5): 369-371.
- [28] Glaser B. Pendred syndrome [J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2003, 1(12): 199-204.
- [29] Bashir EA, Ahmed S, Murtaza B, *et al.* Follicular carcinoma thyroid in Pendred syndrome [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2004, 14(11): 679-680.