

PENDRED'S SYNDROME: A CAUSE OF GOITER ASSOCIATED WITH DEAFNESS

Pendred's syndrome is an autosomal recessive disorder leading to congenital sensorineural hearing loss and a variable degree of goiter due to reduced iodine organification. The cause of this disease is dysfunction of an anion transporter protein located on the apical membrane of thyrocytes, called pendrin, which is also found in the kidney and cochlea. Molecular analysis of the gene is useful to identify other affected family members and provide proper genetic advice and early diagnosis in descendants. We present the cases of two siblings with sensorineural deafness who were diagnosed with Pendred's syndrome as adults because one of them consulted for goiter.

Key words: Pendred's syndrome. Sensorineural deafness. Goiter. Pendrin protein.

Síndrome de Pendred: una causa de bocio relacionada con sordera

ÁLVARO GARCÍA-MANZANARES VÁZQUEZ^a, IRENE GONZALO MONTESINOS^b, ÁGUEDA MUÑOZ JIMÉNEZ^b, JOSE ANTONIO RUBIO GARCÍA^b, JAVIER GALIPENZO GARCÍA^c Y JULIA ÁLVAREZ HERNÁNDEZ^b

^aSección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.
^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.
^cServicio de Urgencias. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

El síndrome de Pendred es un trastorno de herencia autosómica recesiva, que cursa con pérdida de la audición neurosensorial y con un grado variable de bocio por trastornos en la organificación del yodo. Surge de alteraciones en una proteína transmembrana del borde apical de la célula tiroidea, denominada pendrina, que se encuentra también en el riñón y el oído interno. El estudio genético de estos pacientes permite identificar a otros miembros afectados, realizar un consejo genético adecuado y un cribado precoz en sus descendientes. Presentamos el caso de 2 hermanos, afectados de sordera neurosensorial, diagnosticados de síndrome de Pendred en la edad adulta al consultar uno de ellos por bocio.

Palabras clave: Síndrome de Pendred. Sordera neurosensorial. Bocio. Pendrina.

INTRODUCCIÓN

La sordera congénita es un trastorno relativamente frecuente, se da entre 1/1.000 a 1/2.000¹ nacidos vivos según las series consultadas. Su origen genético es de herencia dispareja² y se relaciona con otras enfermedades para las que en ocasiones es vital un diagnóstico temprano³. Entre estas asociaciones las más características son: trastornos visuales (síndrome de Usher), alteraciones cardíacas (síndrome de Jervell y Lange-Nielsen), lesiones pigmentarias (síndrome de Waardenburg), proteinuria y hematuria (síndrome de Alport), alteraciones osteomusculares (síndrome de Stickler) y bocio en el síndrome de Pendred.

En el síndrome de Pendred la prevalencia de enfermedad tiroidea no está bien establecida, y es probable que esté infradiagnosticada. Fraser⁴, en una amplia muestra de pacientes con sordera, lo estableció en un 7,5%, y su magnitud hace que deba considerarse en casos de sordera congénita, aunque se cuestiona si se debería realizar prueba de descarga con perclorato⁵, con el fin de identificar a los afectados.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia: Dr. A. García-Manzanares Vázquez.
Correo electrónico: alvagmanzanares@hotmail.com

Manuscrito recibido el 22-7-2009 y aceptado para su publicación el 7-9-2009.

A continuación presentamos los casos de 2 hermanos con sordera congénita neurosensorial, diagnosticados de síndrome de Pendred de una forma incidental en la edad adulta.

CASO CLÍNICO

Varón de 29 años que acudió a la consulta de endocrinología ante la presencia de bocio en un reconocimiento rutinario. No refería clínica de disfunción tiroidea ni síntomas de compresión y negaba la ingesta de bociógenos. Había nacido y vivía en un área urbana perteneciente al Área Sanitaria 3 de Madrid en la que existe una deficiencia leve de yodo (6,7%)⁶. Como antecedentes de interés destacaba una sordera congénita neurosensorial, rasgo que compartía con su único hermano de 26 años. En la familia no había trastornos tiroideos, y únicamente un familiar de tercer grado padecía sordera.

En la exploración física se evidenció un bocio grado Ib homogéneo y sin formaciones nodulares. Aportaba una ecografía en la que se describía un tiroides aumentado de tamaño de manera homogénea y en el que se observó un nódulo en tercio medio de lóbulo tiroideo izquierdo de 9 mm. Las pruebas analíticas de función tiroidea no mostraron datos patológicos: tirotropina (TSH), 3,48 (valores de normalidad, 0,4-5) μ U/ml; tiroxina libre (T4 libre), 0,91 (valores de normalidad, 0,75-1,85) ng/dl. Los anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa) fueron negativos.

Se valoró a su hermano, igualmente en consulta, que no presentaba bocio ni clínica de disfunción tiroidea. En la ecografía tiroidea se observó un tiroides de tamaño normal con 2 nódulos quísticos de 8 y 6 mm. Su analítica fue rigurosamente normal con función tiroidea: TSH, 3,97 (valores de normalidad, 0,4-5) μ U/ml; T4 libre, 1 (valores de normalidad, 0,75-1,85) ng/dl. Los anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antiperoxidasa fueron negativos.

Ante la coincidencia de la sordera sensorial y la sospecha de síndrome de Pendred, se solicitó estudio genético de ambos hermanos, que mostró una mutación del gen *SLC26A4* en los alelos v138f y q514k coincidente con la sospecha clínica de síndrome de Pendred.

Dado que ambos pacientes presentaban normofunción tiroidea, nuestra actitud en ese momento fue expectante, con seguimiento de función y morfología tiroidea. Se les informó de la alteración genética y el riesgo de herencia en su descendencia, atendiendo a su carácter autosómico recesivo.

DISCUSIÓN

El síndrome de Pendred fue descrito por primera vez en 1896, por Vaughan Pendred⁷, en 2 hermanas que padecían sordera relacionada con bocio en una zona no endémica. En 1927, Brain⁸ establece su asociación genética y plantea como causa del bocio un error en la síntesis de tiroxina. Hasta nuestros días, con el avance de la genética, no se ha podido demostrar de manera fehaciente la causa genética común que se suponía, desde hacía lustros, en el gen *SLC26A4*, en el locus 7q319,10.

Se cree que pueda ser la causa sindrómica de sordera más frecuente, se establece en un 7,5-10% de las sorderas congénitas^{4,11}, aunque por su presentación se cree que pueda estar infradiagnosticado.

El origen es la alteración funcional de la pendrina, una proteína transportadora transmembrana expresada en el oído interno, en la membrana apical de la célula tiroidea y en el riñón, con una alteración funcional diversa según el órgano. Estudios más recientes han encontrado expresión de pendrina en diferentes órganos, como placenta, pulmón, endometrio, próstata y testículos¹², aunque su función en estos órganos está aún menos establecida que en oído, riñón y tiroides.

En el oído se produce una sordera neurosensorial por alteración en la circulación de la endolinfa vestibular; la cóclea normal (2,5 vueltas) queda sustituida por una cóclea anómala de 1,5 vueltas, puesta de manifiesto en la tomografía computarizada y la resonancia magnética^{10,13,14}; malformación denominada de Mondini. En el campo celular, en estudios con ratones *knockout*, se ha observado la ausencia de expresión del canal de potasio en la membrana basolateral KCNJ10 de las células intermedias¹⁵ y la inactivación de los canales apicales de calcio TRPV5 y TRPV6, con un aumento de la concentración de este ion¹⁶. El hecho de que existiese una coincidencia de sordera familiar y debido a la juventud de nuestros pacientes y los posibles efectos negativos de las radiaciones adicionales, que por otra parte no concluirían con el diagnóstico definitivo, nos hizo valorar la realización del estudio genético como primera opción.

En los riñones poco se conoce de la función de la pendrina, en estudios en animales se relaciona con la secreción de bicarbonato y el equilibrio ácido-básico¹⁷. También se ha implicado en la regulación de la presión arterial, aunque no se han demostrado alteraciones en los animales estudiados¹⁸. Ambos hermanos tenían presión arterial normal y el análisis de orina elemental mostró un pH normal.

En el tiroides la pendrina, localizada en la membrana apical, facilita la salida del yodo al folículo tiroideo¹⁹. La alteración tiroidea en estos enfermos es variable por lo que algunos autores plantean la posibilidad de que exista otro transportador no afectado implicado en el transporte²⁰. La asociación en recientes trabajos entre la presencia de anticuerpos frente a la pendrina en la tiroiditis de Hashimoto no hace sino poner de manifiesto su importancia funcional en la organificación del yodo²¹.

La alteración suele manifestarse en la infancia⁵, a diferencia de los casos presentados; sin embargo, la ingesta de yodo puede modificar este patrón²². A este respecto, a pesar de que nuestros pacientes habían vivido en una zona con un déficit leve de yodo, el hecho de que mantengan una normofunción tiroidea hace sospechar que individualmente habrían recibido un aporte adecuado, ya que la mayoría de los afectados por el síndrome se hallan clínica y bioquímicamente eutiroides si tienen un aporte de yodo suficiente²³. Por lo tanto, esto pudo retrasar su presentación, aunque por otra parte no se puede descartar que hubiese constituido un mero retraso en su diagnóstico y no en su presentación, ya que los pacientes no habían notado cambios importantes en los últimos años.

La disfunción tiroidea puede desenmascarse mediante la prueba de descarga de perclorato, en la que se evidencia el defecto en la organificación²⁴. En los pacientes con síndrome de Pendred el proceso de organificación se retrasa y durante las primeras 2 h se observa descarga, de un 15 a un 80% del yodo radiactivo, tras administración de perclorato²⁰, al contrario que en los individuos sanos en que es inferior al 10% al haber sido organificado rápidamente. La prueba no es específica, ya que una respuesta anómala puede darse también en la tiroiditis de Hashimoto, el déficit de organificación del yodo por otra causa o en las tirotoxicosis tratadas con ¹³¹I, por lo que se decidió no utilizarla como estudio definitorio antes de la solicitud del estudio genético.

La alteración genética genera bocio en un alto porcentaje (70-80%)²⁵ que, al igual que ocurrió en nuestros pacientes, se suele establecer en la pubertad, con predominio en mujeres, como en el resto de las enfermedades tiroideas. Aproximadamente la mitad de ellos tienen hipotiroidismo^{1,20,25} y, a pesar del tratamiento con tiroxina, incluso en afectos con normofunción (con el fin de evitar la organificación) no se evita el tratamiento quirúrgico, ya que entre un 30 y un 50% de los pacientes con bocio deben ser sometidos a cirugía.

La identificación de este síndrome en pacientes con sordera es importante por el carácter hereditario y el consejo genético que se pueda derivar, ya que el carácter autosómico recesivo hace que su herencia, y por ende la sordera, pueda afectar a un 25% de la descendencia si la pareja no es portadora, riesgo que dobla al empírico de una sordera aislada.

BIBLIOGRAFÍA

- 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;101:1187-92.
- Reardon W. Genetic deafness. *J Med Genet.* 1992;29:521-6.
- Arnos KS, Cunningham M, Israel J, Marazita ML. Innovative approach to genetic counseling services for the deaf population. *Am J Med Genet.* 1992;44:345-51.
- Fraser GR. Association of congenital deafness with goitre (Pendred's syndrome). *Ann Hum Genet.* 1965;28:201-48.
- Reardon W, Coffey R, Phelps PD, Luxon LM, Stephens D, Kendall-Taylor P, et al. Pendred syndrome—100 years of underascertainment? *QJM.* 1997;90:443-7.
- Díaz-Cadorniga FJ, Delgado Álvarez E, García Delgado C. Déficit de yodo en España. Situación actual. En: *Yodo y salud en el siglo XXI.* European Pharmaceutical Law Group. Madrid: Editorial Médica; 2004. p. 88.
- Pendred V. Deaf mutism and goitre. *Lancet.* 1896;2:532.
- Brain WR. Heredity in simple goitre. *QJMed.* 1927;20:303-19.
- Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet.* 1997;17:411-22.
- Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, Crino A, Cassio A, Gasparoni P, et al. Differential diagnosis between Pendred and pseudo-Pendred syndromes: clinical, radiologic, and molecular studies. *Pediatr Res.* 2002;51:479-84.
- Campbell C, Cucci RA, Prasad S, Green GE, Edeal JB, Galer CE, et al. Pendred syndrome, DFNB4, and PDS/SLC26A4 identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2001;17:403-11.
- Lacroix L, Pourcher T, Magnon C, Bellon N, Talbot M, Intaraphairot T, et al. Expression of the apical iodide transporter in human thyroid tissues: a comparison study with other iodide transporters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1423-8.
- Luxon LM, Cohen M, Coffey RA, Phelps PD, Britton KE, Jan H, et al. Neuro otological findings in Pendred syndrome. *Int J Audiol.* 2003;42:82-8.
- Reardon W, O'Mahoney CF, Trembath R, Jan H, Phelps PD. Enlarged vestibular aqueduct: a radiological marker of pendred syndrome, and mutation of the PDS gene. *QJM.* 2000;93:99-104.
- Wangemann P, Itza EM, Albrecht B, Wu T, Jabba SV, Maganti RJ, et al. Loss of KCNJ10 protein expression abolishes endocochlear potential and causes deafness in Pendred syndrome mouse model. *BMC Med.* 2004;2:30.
- Wangemann P, Nakaya K, Wu T, Maganti RJ, Itza EM, Sanneman JD, et al. 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;292:1345-53.
- Royaux IE, Wall SM, Karniski LP, Everett LA, Suzuki K, Knepper MA, et al. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:4221-6.
- Frische S, Kwon TH, Frøkiaer J, Madsen KM, Nielsen S. Regulated expression of pendrin in rat kidney in response to chronic NH₄Cl or NaHCO₃ loading. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284:584-93.
- Yoshida A, Hisatome I, Taniguchi S, Sasaki N, Yamamoto Y, Miake J, et al. Mechanism of iodide/chloride exchange by pendrin. *Endocrinology.* 2004;145:4301-8.
- Scott DA, Wang R, Kremann TM, Andrews M, McDonald JM, Bishop JR, et al. Functional differences of the PDS gene product are associated with phenotypic variation in patients with Pendred syndrome and non-syndromic hearing loss (DFNB4). *Hum Mol Genet.* 2000;9:1709-15.
- Yoshida A, Hisatome I, Taniguchi S, Shirayoshi Y, Yamamoto Y, Miake J, et al. Pendrin is a novel autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:442-8.
- Sato E, Nakashima T, Miura Y, Furuhashi A, Nakayama A, Mori N, et al. Phenotypes associated with replacement of His by Arg in the Pendred syndrome gene. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:697-703.
- Gonzalez Trevino O, Karamanoglu Arseven O, Ceballos CJ, Vives VI, Ramirez RC, Gomez VV, et al. Clinical and molecular analysis of three Mexican families with Pendred's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2001;144:585-93.
- Kopp P, Pesce L, Solis SJC. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinology Metab.* 2008;19:260-8.
- 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;36:595-8.