



# Pendred 氏症候群 — 病例報告

吳毓祥 何旭爵

## 摘 要

Pendred 氏症候群是一種併有先天性聽障及甲狀腺腫的隱性遺傳疾病。聽力損失多為中度至重度，以高頻較為嚴重，甲狀腺腫多發生在青春期之後。其致病基因— PDS 基因位於第 7 對體染色體上，所解譯的蛋白質稱之為 pendrin，和氯及碘的輸送有關。內耳常見 Mondini 氏發育不全及前庭導水管變大。我們經驗 1 名 14 歲男性，同時罹患右側先天性聽障、左側突發性耳聾，及甲狀腺腫。磁振造影檢查發現右側有膨大之內淋巴囊，符合 Pendred 氏症候群的診斷。因本症之甲狀腺腫多發生在青春期之後，臨床上易被忽略，故對聽障兒童的長期追蹤及詳細的全身理學檢查應特別重視。（中耳醫誌 2002; 37:460-464）

**Key words:** Pendred syndrome, PDS gene, sensorineural hearing loss ( Pendred 氏症候群，PDS 基因，感音神經性重聽)

Pendred 氏症候群是一種隱性遺傳的疾病，其特色是同時併有先天感音神經性聽力障礙及甲狀腺腫，於 1896 年由 Vaughan Pendred 首先描述。而 1997 年 Pendred 氏症候群的致病基因被發現之後，在定義、致病機轉、診斷、及檢查方面，均有了相當程度的突破。雖然 Pendred 氏症候群可能是最常見的先天性聽障症候群 (syndromic deafness)<sup>1</sup>，但國內尚無病例報告。本文將報告我們的經驗，並回顧相關文獻。

## 病例報告

14 歲男性，因左耳聽力於最近數星期內有降低現象，於 2001 年 12 月 7 日前來求診。細問其病史，發現患者右耳自有記憶以來就已無任何聽力，除了左耳聽力近來稍差之外，並無任何頭暈、耳鳴、耳漲等症狀，最近亦無感冒、頭部外傷、劇烈運動等情形。患者語言發展正常，沒有配戴助聽器。理學檢查方面，

顏面外觀及耳鼻喉局部鏡檢皆正常，唯頸部發現甲狀腺腫大 (圖 1)，患者自訴約 10 歲前後開始即漸漸腫大。追蹤其家族史，患者父母親均又聾又啞，伯父亦為聽障，患者父親再婚之對象亦有聽障的現象，然其 5 歲同父異母的弟弟則無任何聽力及語言方面的問題 (圖 2)。聽力檢查顯示右耳全聾，左耳為輕度感音神經性聽力喪失 (圖 3)。在 Pendred 氏症候群合併突發性耳聾的臆斷下，先給予口服類固醇治療，並安排檢查。血液常規檢查及生化代謝檢查，甲狀腺功能 T3、T4、TSH 均正常，甲狀腺超音波掃描結果為結節性甲狀腺腫，電腦斷層顯示右耳前庭導水管 (vestibular aqueduct) 稍擴大，直徑約 1.6 mm，左側則無明顯異常 (圖 4)。

經過 2 星期的治療，左耳聽力獲得改善，右耳依然沒有任何變化。3 個月後，左耳聽力幾乎恢復正常 (圖 3)。



圖 1 患者頸部之側面像，可見明顯之甲狀腺腫大。

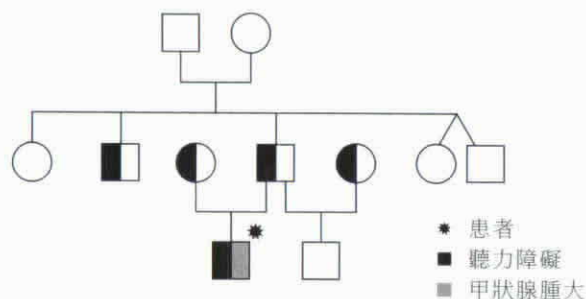


圖 2 患者的族譜，其中患者本身、患者伯父、父親、母親及繼母均為聽障，而甲狀腺腫大僅發現在患者身上。

### 討 論

西元 1896 年，Vaughan Pendred 首先報告在一個愛爾蘭家庭，發現 2 個同時罹患先天性聽障及甲狀腺腫的病例，後人於是把這種表現的症候群命名為 Pendred 氏症候群。其盛行率約 7.5-10/100000，有學者估計可能佔所有遺傳性聽障的 10%，甚至認為 Pendred 氏症候群是最常見的聽障症候群<sup>1</sup>。遺傳方式為體染色體隱性遺傳。

Pendred 氏症候群所表現的聽力障礙多為中度到重度的感音神經性重聽，尤其以高頻最為嚴重，大部分侵犯雙耳，但偶而可見非對稱性的聽力喪失。目前認為其聽障應屬先天性聽障，而且是學語前就發生了，但是隨著年齡增長，聽力有繼續變差的可能<sup>2</sup>。不常伴有前庭症狀。

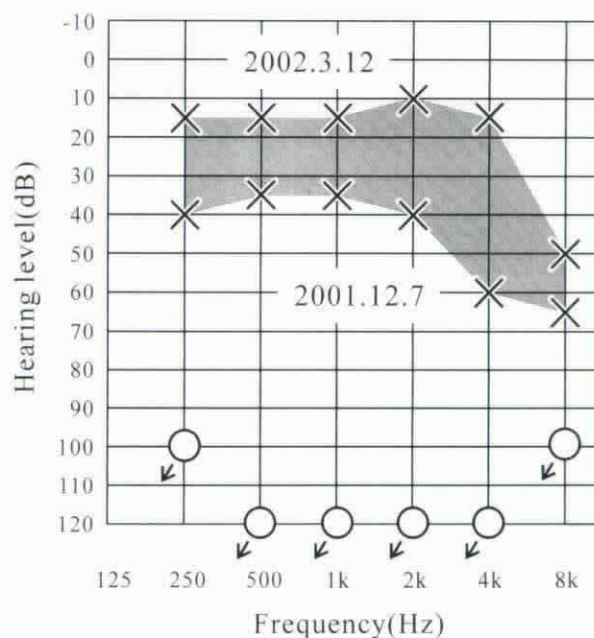


圖 3 右耳全聾。左耳為輕度聽力喪失，在治療後獲得改善。

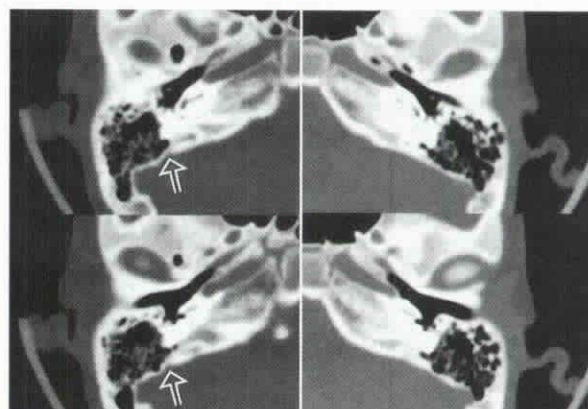


圖 4 電腦斷層之連續切面，有箭頭標示者為右側。右側可見擴大之前庭導水管開口(箭頭)，左側則無。

相較於聽力，甲狀腺腫的表現則有相當的變化，從幾乎摸不出來到相當巨大而影響外觀的程度都有。開始腫大的時間也不一致，大部分在青春期以後才出現，以男性表現較明顯。剛開始時為瀰漫性腫大，然後漸漸轉變成結節性腫大。在功能方面，甲狀腺功能大多正常，有時可見甲狀腺功能低下。雖然大部分患者的甲狀腺素分泌正常，但甲狀腺的內在機能還是有

缺陷的。在甲狀腺製造甲狀腺素的過程中，碘會先和甲狀腺球蛋白 (thyroglobulin) 結合在一起，這個過程稱之為「碘的機化」(organification of iodine)，接著才能繼續後面的步驟。機化的過程若有缺陷，甲狀腺素的製造便受影響，而導致甲狀腺腫的產生。Pendred 氏症候群患者的甲狀腺便是如此，因此若是給予這類患者過氯酸鉀 (potassium perchlorate，一種碘的競爭劑)，沒有被機化的碘便會被趕出甲狀腺而被偵測，這便是過氯酸鹽試驗 (perchlorate test) 的原理<sup>3</sup>。所以有學者建議診斷 Pendred 氏症候群的三徵 (triade)：先天感音神經性聽障，甲狀腺腫，以及過氯酸鹽試驗呈陽性反應。後人據此診斷 Pendred 氏症候群約數十年。

隨著影像醫學的發達，開始有學者注意到 Pendred 氏症候群的內耳變化。一開始被提及的是 Mondini 氏發育不全 (Mondini dysplasia) — 即耳蝸基底部分發育正常，但頂部 2 圈則形成一共同空腔。另一個更常見的內耳畸形則是前庭導水管變大。一般估計，以電腦斷層來檢查 Pendred 氏症候群患者，分別有 20% 及 80% 的機會可以發現 Mondini 氏發育不全及前庭導水管擴大。因此也有學者建議將影像學的檢查結果納入診斷的標準之中<sup>4</sup>。

近年來 Pendred 氏症候群研究上最大的突破，則來自分子生物學上的進展。Everett 等<sup>1</sup>於 1997 年拔得頭籌，首先定位出 Pendred 氏症候群的致病基因：染色體 7q22-31.1。這個基因被命名為 PDS 基因，進一步研究發現 PDS 在甲狀腺有很強烈的表現，另外也可在人類胚胎的耳蝸、腎臟、大腦，及老鼠的內淋巴管 (endolymphatic duct) 及內淋巴囊 (endolymphatic sac) 找到 PDS 的表現<sup>1,4</sup>。而 PDS 所解譯的蛋白質稱為 pendrin，預測由 780 個氨基酸組成，起初認為是和硫有關係<sup>1</sup>，後來證實和氯及碘的輸送有關<sup>5</sup>。目前已有超過 30 種 PDS 突變被確認<sup>4</sup>。由於 PDS 的發現，讓我們對 Pendred 氏症候群的致病機轉有了更深入的了解：在甲狀腺方面，因 pendrin 的缺乏，導致碘的輸送發生困難，而造成碘無法機化，使甲狀腺腫大。在內耳方面，則可能因氯的輸送出了問題，改變了內淋

巴液的組成，使得內淋巴液產生毒性及滲透壓改變，造成毛細胞等的損壞及膜性迷路的膨脹水腫。在功能上，導致聽力喪失，在型態上，則出現 Mondini 氏發育不全或前庭導水管擴大。

PDS 基因的發現，為 Pendred 氏症候群的診斷帶來了新的方向。以往要準確診斷 Pendred 氏症候群並非易事，以甲狀腺而言，甲狀腺腫大的程度及發生的年紀都不一定，注意到聽障時甲狀腺不一定腫大。更有報告指出 Pendred 氏症候群患者有 70% 的甲狀腺腫大發生在 10 歲以後<sup>6</sup>，也就是說，即使新生兒就發現聽障，也無法做出正確的診斷，這也是目前認為 Pendred 氏症候群的盛行率應比估計值還高的原因。此外過氯酸鹽試驗的特異度也不夠，如橋本氏甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis) 也會呈陽性反應，反過來說，並非所有的 Pendred 氏症候群患者過氯酸鹽試驗均呈陽性反應。Mondini 氏發育不全或前庭導水管擴大雖常見於 Pendred 氏症候群患者身上，但一來以電腦斷層檢查並非百分之百呈現，二來此二者本來就是相當常見的內耳畸形，故也難作為診斷依據。基於這些理由，已經有很多學者建議對於 Pendred 氏症候群，需經由基因的分析才能下正確的診斷<sup>2,7</sup>。

PDS 基因的影響，似乎不僅止於 Pendred 氏症候群。前庭導水管擴大是最常見的內耳異常，有學者認為它有體染色體隱性遺傳的傾向。有研究指出在大前庭導水管症候群的家族中，也可以發現 PDS 有突變的現象<sup>8</sup>。因此學者認為或許不同程度的 PDS 突變，會引起不同程度的病變，從 Pendred 氏症候群到單純的大前庭導水管症候群皆有可能。換句話說，Pendred 氏症候群和大前庭導水管症候群可能是同一個疾病的不同表現。

另外值得一提的是磁振造影的使用。對於用電腦斷層來診斷大前庭導水管，早就有學者認為可以用磁振造影直接來觀察內淋巴管及內淋巴囊等軟組織，而且發現在一些電腦斷層為正常的患者，磁振造影可清楚呈現內淋巴管及內淋巴囊的腫大，故建議以磁振造影來取代電腦斷層<sup>9</sup>。如前所述，在 Pendred 氏症候群的可能致病機轉中，膜性迷路的變化先於骨性迷



路，如此一來，用磁振造影來作檢查，更有其價值。事實上最近的研究發現，以磁振造影來對 Pendred 氏症候群的患者做檢查，發現內淋巴管及內淋巴囊腫大的比例高達 100%<sup>4,10</sup>。這個結果也印證了前述 Pendred 氏症候群和大前庭導水管症候群源自相同基因突變的說法。因此在沒有辦法作基因分析的狀況下，磁振造影的結果對診斷 Pendred 氏症候群有莫大的幫助。

在治療方面，聽力只能以助聽器或人工電子耳來幫忙，而甲狀腺則可先嘗試甲狀腺素補充，若失敗則考慮開刀切除。

回頭對照我們的病患，症狀上符合先天性聽力障礙及甲狀腺腫，甲狀腺功能亦正常。過氯酸鹽試驗因是屬於較古老的檢查，經諮詢核醫科醫師，本院機器無法執行而作罷。電腦斷層結果並沒有發現 Mondini 氏發育不全，左耳亦正常，唯右耳有前庭導水管變大的現象。為求謹慎，故再施行磁振造影檢查，結果發現右耳有擴大的內淋巴囊（圖 5）。雖然沒有施行過氯酸鹽試驗及基因分析，但在臨床上應可診斷為 Pendred 氏症候群。其次分析其家族史，可以注意到患者的父母親及伯父均為聽障，可惜患者母親已離家出走多年，父親及伯父因私人因素無法來院檢查，故無法進一步了解他們是否亦為 Pendred 氏症候群的患者。至於患者左耳的突發性耳聾，因為影像學檢查並無發現任何變化，目前只能視為獨立事件，和 Pendred 氏症候群無關。但鑒於 Pendred 氏症候群患者的聽力仍有繼續變差的可能<sup>2</sup>，左耳的聽力值得長期追蹤，日後若是再發生左耳聽力下降，再作一次磁振造影，或許可以發現新的內淋巴囊腫大，屆時方能肯定左右耳的問題皆源自於相同的疾病。

總而言之，Pendred 氏症候群並非極為罕見的遺傳性聽障疾病，可能隱藏在被耳鼻喉科醫師歸類為原因不明的聽障寶寶中，一直到十數年後才發生甲狀腺的問題。由此可知，對先天性聽障患者的長期追蹤是有必要的，此外，也提醒我們全身理學檢查的重要性。對於 Pendred 氏症候群的診斷，除了有聽力及甲狀腺的症狀外，最好能證實 PDS 基因有突變發生，否

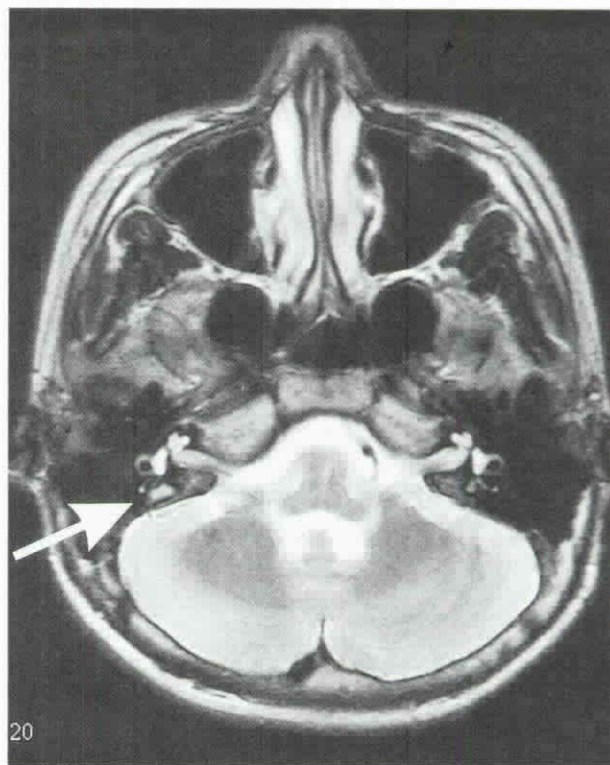


圖 5 磁振造影 T2 影像，右側相對於電腦斷層（圖 4）擴大之前庭導水管處，有一訊號強度略低於腦脊髓液之顯影，應為膨大之內淋巴囊（箭頭）。

則，應以磁振造影及過氯酸鹽試驗加以驗證。

## 參考文獻

1. Everett LA, Glaser B, Beck JC, et al: Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1997; 17:411-422.
2. Cremers CWRJ, Admiraal RJC, Huygen PLM, et al: Progressive hearing loss, hypoplasia of the cochlear and widened vestibular aqueducts are very common features in Pendred's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 45:113-123.
3. Reardon W, Trembath RC: Pendred syndrome. *J Med Genet* 1996; 33:1037-1040.
4. Fugazzola L, Mannavola D, Cerutti N, et al: Molecular analysis of the Pendred's syndrome gene and magnetic resonance imaging studies of the inner ear are essential for the diagnosis of true Pendred's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2469-2475.
5. Scott DA, Wang R, Kremans TM, Sheffield VC, Karniski LP: The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet* 1999; 21: 440-443.

6. Reardon W, Coffey R, Chowdhury T, *et al*: Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome. *J Med Genet* 1999; 36:595-598.
7. Masmoudi S, Charfedine I, Hmani M, *et al*: Pendred syndrome: phenotypic variability in two families carrying the same PDS missense mutation. *Am J Med Genet* 2000; 90:38-44.
8. Usami SI, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Camp GV, Kimberling WJ: Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* 1999; 104:188-192.
9. Harnsberger HR, Dahlen RT, Shelton C, Gray SD, Parkin JL: Advanced techniques in magnetic resonance imaging in the evaluation of the large endolymphatic duct and sac syndrome. *Laryngoscope* 1995; 105:1037-1042.
10. Phelps PD, Coffey RA, Trembath RC, *et al*: Radiological malformations of the ear in Pendred syndrome. *Clin Radiol* 1998; 53:268-273.

## Pendred Syndrome — Case Report

Yu-Hsiang Wu and Hsu-Chueh Ho

### Abstract

Pendred syndrome is an autosomal-recessive disorder characterized by congenital sensorineural hearing loss and goiter. The degree of hearing loss is moderate to severe, and more pronounced in high frequency. Classically the goiter appears in mid-childhood, but is often postpubertal. This syndrome is caused by mutations in a gene (PDS), which encodes a chloride-iodide transport protein (pendrin), located in chromosome 7. Mondini malformation and large vestibular aqueduct are frequently associated with Pendred syndrome. We report a 14-year-old male with right congenital sensorineural hearing loss, left sudden hearing loss and goiter. The symptoms and signs are compatible with Pendred syndrome. Magnetic resonance imaging also shows a large endolymphatic sac of right ear. For precise diagnosis, detail physical examination and long-term follow-up of deaf children are recommended.

**Key words:** Pendred syndrome, PDS gene, sensorineural hearing loss

---

From the Department of Otolaryngology, Buddhist Dalin Tzu Chi General Hospital, Chia-Yi, TAIWAN (ROC)

Send Correspondence to Yu-Hsiang Wu MD, Department of Otolaryngology, Buddhist Dalin Tzu Chi General Hospital, No. 2, Min-Sheng Road, Dalin Town, Chia-Yi 622, TAIWAN

