

getoond worden (tabel 11); evenmin waren de broers en zusters van de moeder doof of hadden een struma.

De ouders en de 5 kinderen waren euthyreotisch en hadden een normale perifere dejoderingscapaciteit. Dit laatste werd dus ook gevonden bij zoon 3, die vroeger, toen hij waarschijnlijk licht hypothyreotisch was, een partiële (geconditioneerde) dejoderingsstoornis had.

SAMENVATTING

Vaughan Pendred, een Engelse huisarts, heeft in 1896 de lezers van de Lancet in een ingezonden stuk de vraag gesteld, of hun de combinatie van een sporadische krop en een congenitale doofheid, die hij bij twee kinderen uit één gezin aangetroffen had, bekend was. Pas in 1927 wordt opnieuw dit samengaan van krop en doofheid door Brain vermeld en hij wijst tevens op de erfelijkheid van deze combinatie. In 1956 beschouwt Deraemaeker als eerste deze als een recessief erfelijke aandoening.

Morgans en Trotter (1958) vonden bij twee patiënten met het krop-dooftheid syndroom van Pendred een gestoorde organische binding van het jodium in de schildklier, welke als de oorzaak van het struma te beschouwen was. Zij deden dit onderzoek naar de organische binding van het jodium naar analogie van het werk van Stanbury en Hedge (1950), die bij de door hen onderzochte hypothyreotische cretins een ernstige stoornis in de organische binding, dus in de synthese van de schildklierhormonen, vonden.

Na een inleiding in hoofdstuk 1 is in hoofdstuk 2 een historisch overzicht van het krop-dooftheid syndroom gegeven. Aangezien bij dit syndroom de patho-fysiologie van de schildklier een belangrijke rol speelt, is voor een beter inzicht hierin in hoofdstuk 3 de synthese van de schildklierhormonen in het kort besproken. Bij het onderzoek van patiënten met het Pendred syndroom zijn er vele raakvlakken met andere stoornissen in de synthese van de schildklierhormonen. Hoofdstuk 4 handelt daarom over de synthestestoornissen.

Na een bespreking van de kenmerken van de patiënten met deze afwijkingen zijn achtereenvolgens behandeld de stoornis in het concentrerend vermogen van de schildklier voor jodium (de jodide pomp); de gestoorde organische binding van het jodide aan de tyrosineradicalen in het thyreoglobulinemolecuul (peroxydasedeficientie); de stoornis in de koppeling van jodotyrosinen tot jodothyroninen – de schildklierhormonen: trijodothyronine en thyroxine; de gestoorde afbraak van thyreoglobuline; het dejodase defect – het

onvermogen jodotyrosinen te dejoderen – en de geconditioneerde dejoderingsstoornis t.g.v. een hypothyreotische toestand van de patiënt; ten slotte zijn kort vermeld de gestoorde secretie van de hormonen door de schildklier en de afwijkingen in hun perifere werking. Ter vereenvoudiging zijn aan het einde van iedere paragraaf over een bepaalde synthesesstoornis in een bespreking de belangrijkste aspecten van deze stoornis bijeengebracht.

Na een overzicht in hoofdstuk 5 van de ons bekende literatuur over 235 patiënten met het Pendred syndroom zijn in hoofdstuk 6 alle kenmerken van deze aandoening uitvoerig besproken.

De frequentie waarin dit krop-doofheid syndroom voorkomt wordt geschat op 1 tot 5 maal per 100.000 inwoners.

Het struma is te beschouwen als een compensatoire schildklier-vergroting onder invloed van een vermeerderde TSH-productie, die weer het gevolg is van een (dreigend) tekortschieten van de productie van schildklierhormonen. Het struma ontstaat dan ook meestal omstreeks de puberteit, wanneer de physiologische hormoonbehoefte groter wordt. Soms is het struma echter al bij de geboorte aanwezig. Het struma, dat aanvankelijk diffuus is, wordt later meestal nodeus en kan in grootte variëren van een nauwelijks palpabel orgaan tot een grote krop van meer dan 200 gram. Zonder adequate therapie met thyroxine neemt het struma meestal in grootte toe en het neigt na strumectomie sterk tot recidiveren, zodat vele patiënten meer dan eens, soms 3 of 4 maal, geopereerd zijn. Pathologisch-anatomisch valt in het struma een sterke epitheliale proliferatie het meest op. Bewezen gevallen van een maligne degeneratie zijn er echter niet.

Het merendeel der patiënten is euthyreotisch; hoe het komt dat sommige hypothyreotisch zijn is niet geheel duidelijk – er zijn zelfs cretins met het syndroom beschreven.

De gehoorstoornis bij het Pendred syndroom is een congenitale perceptiedoofheid met het grootste gehoorverlies voor hoge tonen. De graad van doofheid is wisselend. De meeste patiënten zijn totaal of ernstig doof, waardoor zij veelal stom zijn. Sommigen zijn zich echter van een lichte gehoorstoornis niet bewust en deze is dan slechts door audiometrisch onderzoek aan te tonen. Waar het gehoordefect gelocaliseerd moet worden is niet bekend. De doofheid is niet het gevolg van een hypothyreoidie. Het is mogelijk, dat het gehoororgaan van patiënten met het Pendred syndroom meer dan normaal gevoelig is voor exogene beschadigingen.

Bij het onderzoek met radioactief jodium valt soms een snel hoog

oplopende halsactiviteit op, als uiting van een sterke aviditeit van de schildklier voor jodium. In andere gevallen is de halsactiviteit echter normaal of zelfs verlaagd, zodat deze vaak weinig steun kan bieden voor de diagnose. Dit ligt echter anders bij het onderzoek met perchloraat. Thiocynaat of perchloraat remmen niet alleen het concentrerend vermogen van de schildklier voor jodium, maar verdrijven ook het niet organisch gebonden jodium, dus het jodide, uit de schildklier. Bij patiënten met een gestoorde organische binding doet perchloraat, toegediend na een speurdosis ^{131}J , de halsactiviteit dalen. Bij lijders aan het Pendred syndroom, die dus een stoornis in de organische binding hebben, verdwijnt door perchloraat, volgens gegevens uit de literatuur, 15 tot 80 % van de halsactiviteit.

Aanvankelijk is de diagnose Pendred syndroom gesteld op de familiäre combinatie van sporadische krop en congenitale perceptiedoofheid. Na het onderzoek van Morgans en Trotter moet naar onze mening de stoornis in de organische binding centraal gesteld worden en is deze eigenlijk onontbeerlijk bij het stellen van de diagnose. Een krop kan immers ontbreken en de gehoorstoornis is soms zeer gering of alleen door audiometrisch onderzoek aan te tonen. Ook zijn er, hoewel zelden voorkomend, gevallen van de combinatie sporadische krop en doofheid zonder stoornis in de organische binding, waarbij dus de diagnose Pendred syndroom niet gesteld mag worden. Wel dient men er rekening mee te houden, dat er aanwijzingen voor zijn, dat een geringe stoornis in de organische binding soms niet door de perchloraat-test is aan te tonen. Er kunnen dus gevallen van het krop-doofheid syndroom zijn, waarbij de perchloraat-test normaal uitvalt. Deze uitspraak dient echter zeer voorzichtig gehanteerd te worden.

Het syndroom komt evenals de meeste schildklierziekten meer voor bij vrouwen dan bij mannen. Fraser en de hem citerende auteurs menen waarschijnlijk ten onrechte, dat de aandoening bij beide geslachten even vaak voorkomt.

Het Pendred syndroom is een recessief erfelijke aandoening. Gemiddeld is 25 % van de kinderen uit de gezinnen, waarin de ziekte voorkomt, gestoord. De aandoening is meestal beperkt tot één generatie. Bij alle kinderen uit de weinige beschreven huwelijken tussen lijders aan het Pendred syndroom kon de stoornis aangetoond worden. Het samengaan van de doofheid en de schildklierafwijking wordt gezien als multiple effecten van hetzelfde gen of als gevolg

van twee nauw verbonden genen. Het is niet mogelijk onderscheid te maken tussen normalen en veronderstelde heterozygoten.

Aetiologisch speelt een jodiumdeficientie bij het krop-doofheid syndroom geen rol. Ook heeft een eventueel aanwezige jodiumdeficientie geen invloed op het stellen of uitsluiten van de diagnose. Door de meeste auteurs wordt het syndroom van Pendred beschouwd als het gevolg van een enzymstoornis. Door een deficientie van het enzym peroxydase, dat het jodide in de schildklier oxydeert, is er een gestoorde organische binding. Lenz (von Harnack e.a. 1961) heeft over de oorzaak van het samengaan van krop en doofheid een aantrekkelijke hypothese opgesteld. Hij neemt aan, dat voor de vorming en functie van het gehoororgaan evenals voor de vorming van thyroxine jodium aan één of ander molecuul organisch gebonden moet worden. Door deze theorie is dan het samengaan van krop en doofheid te begrijpen bij een stoornis in de organische binding (Pendred syndroom) maar ook bij een jodiumtekort (endemisch cretinisme). Ook kan deze theorie verklaren, dat bij andere stoornissen in de synthese van schildklierhormonen doofheid niet beschreven wordt.

Therapeutisch is voor het gehoor van de patiënten vooralsnog niets te doen. Wel dient men hen met een adaequate dosis schildklierhormoon te behandelen. Zij zijn (worden) dan euthyreotisch, het struma wordt kleiner, nodi kunnen verdwijnen, een eventuele strumectomy wordt hun bespaard, terwijl een recidief voorkomen wordt. In de laatste paragraaf van hoofdstuk 6 is uiteengezet, dat er naar onze mening geen essentiële verschillen bestaan tussen het Pendred syndroom en de stoornis door Stanbury en Hedge beschreven.

Hoofdstuk 7 handelt over de methoden van het eigen onderzoek en hoofdstuk 8 over het onderzoek bij controlepersonen. Een perchloraattest hebben wij als gestoord beschouwd, indien door perchloraat meer dan 20 % van de halsactiviteit verdween.

In hoofdstuk 9 is het onderzoek aan het doofstommeninstituut de Joh. C. Ammanschool beschreven. Onder de 113 onderzochte leerlingen werden 7 patiënten met het Pendred syndroom aangetroffen. Het waren 7 geïsoleerde gevallen, want bij hun ouders en bij hun broers en zusters kon het syndroom niet aangetoond worden. De schildklier bij de 7 kinderen varieerde van niet palpabel tot sterk vergroot. Alle 7 kinderen waren uiteraard doof – wij hadden nl. een geselecteerde groep onderzocht – zij hadden geen of slechts een ge-

ringe gehoorrest. Bij vier van hen kan de doofheid verergerd zijn door andere invloeden, waarvan bekend is, dat zij het gehoor kunnen beschadigen. De daling van de halsactiviteit varieerde bij de 7 kinderen van 23 tot 31 %.

Hoofdstuk 10 handelt over het onderzoek aan het doofstommeninstituut de Prof. H. Burgerschool. Hier hebben wij niet bij alle kinderen de perchloraattest uitgevoerd, maar alleen bij hen die een goed palpabele of vergrote schildklier hadden. Dit was het geval bij 26 van de 215 leerlingen en bij 1 van deze 26 kinderen was de perchloraattest gestoord. Volgens onze criteria was dit een patiënt met het Pendred syndroom en ook hier betrof het een geïsoleerd geval. Perchloraat deed 26 % van de halsactiviteit verdwijnen; de schildklier was goed palpabel en het kind had een congenitale perceptiedoofheid met het grootste gehoorverlies voor hoge tonen.

In beide scholen troffen wij enige kinderen aan – zelfs enkele familiale gevallen – met een struma en een congenitale perceptiedoofheid, maar met een normale perchloraattest. Bij hen kon dus de diagnose Pendred syndroom niet gesteld worden. Hoewel een lichte jodiumdeficientie niet geheel uitgesloten is, blijkt hier toch wel uit, dat bij een patiënt met een waarschijnlijk sporadische krop samen met een congenitale doofheid de diagnose krop-doofheid syndroom niet gesteld mag worden, zonder dat een onderzoek met perchloraat verricht is.

Hoofdstuk 11 geeft een beschrijving van een familie met het krop-doofheid syndroom. Zowel bij de vader als bij drie van zijn vijf kinderen werd dit gevonden. Deze drie kinderen hadden een struma en waren doofstom tengevolge van een congenitale perceptiedoofheid. De perchloraattest viel bij twee van hen gestoord uit en bij het derde kind hebben wij toch moeten aannemen dat het een, zij het geringe, stoornis in de organische binding had.

Van belang zijn de uitkomsten van het onderzoek bij de vader, die altijd als volledig gezond beschouwd was. Hij had een slechts even palpabele schildklier en hij was niet doof. Toch was bij hem de perchloraattest gestoord en hij had een geringe gehoorstoornis in de hoge tonen – een gehoorvermindering slechts door audiometrisch onderzoek aantoonbaar.

Het Pendred syndroom komt bij deze familie in twee generaties voor, hetgeen slechts zelden beschreven is. De vader zal dus homozygoot zijn voor het gen (de genen), dat het syndroom veroorzaakt en de moeder heterozygoot. Bij de moeder en bij de twee niet dove

kinderen zijn geen afwijkingen gevonden, evenmin bij de broers en zusters van de vader. Bij geen van de familieleden bestonden aanwijzingen voor een hypothyreoidie. De ouders en de kinderen hadden een normale perifere dejoderingscapaciteit. Vroeger was bij één der kinderen, bij wie thans het Pendred syndroom gevonden is, een partiële dejoderingsstoornis aangetoond; dit is waarschijnlijk een geconditioneerde stoornis geweest.

Bij de 12 beschreven gevallen van het Pendred syndroom is door ons onderzoek de oorzaak van het struma, dat bij sommigen gevonden is, thans bekend; ook kan de aanwezigheid van de doofheid, maar niet de oorzaak ervan, verklaard worden.

Therapeutisch kan voor het gehoor van de 12 patiënten helaas niets gedaan worden. De 11 kinderen zullen met schildklierhormoon behandeld moeten worden, zodat zij ook bij het opgroeien, vooral in de puberteit, euthyreotisch zullen blijven. Door deze therapie zal het ontstaan van een struma bij hen die dit nog niet hebben tegengegaan worden. Bij hen die een struma hebben zal dit kleiner worden c.q. verdwijnen en een strumectomie, die in het verleden vele patiënten soms herhaalde malen ondergaan hebben, zal hun bespaard blijven.

SUMMARY

In 1896, Vaughan Pendred, a British general practitioner, in a letter to the editor, put the question to the readers of *The Lancet*, whether they knew of the combined occurrence of a sporadic goitre and congenital deafness he had encountered in two children of the same family. Not until 1927 was this co-existence of goitre and deafness described again by Brain, who also stressed the hereditary character of this combined occurrence. In 1956, Deraemacker was first to consider this condition as a recessive hereditary disorder.

Morgans and Trotter (1958) encountered in two patients with Pendred's goitre-deafness syndrome a disturbed organic binding of iodine in the thyroid, which could be considered responsible for the goitre. This study of the organic binding of iodine was conducted by them in a way analogous to the procedure followed by Stanbury and Hedge (1950), who encountered a severe disturbance in the organic binding, thereby in the synthesis of the thyroid hormones, in cretins with hypothyroidism.

An introduction in chapter 1 is followed by a historical survey of the goitre-deafness syndrome in chapter 2. As the patho-physiology of the thyroid plays a major part in this syndrome, the synthesis of the thyroid hormones is briefly discussed in chapter 3, so as to enable the reader to familiarize himself with this aspect. Patients with Pendred's syndrome have many features in common with those with other disturbances in the synthesis of thyroid hormones. These disturbances are therefore discussed in chapter 4.

Following a discussion of the characteristics of patients with these defects, the author deals successively with the disturbed concentrating ability of the thyroid for iodine (the iodide pump); the disturbed organic binding of iodine to the tyrosine radicals in the thyroglobulin molecule (peroxidase deficiency); the disturbed conjugation of iodotyrosines to iodothyronines – the hormones of the thyroid: triiodothyronine and thyroxine; the disturbed proteolysis of thyroglobulin; the deiodinase defect – the incapacity to deiodinate iodotyrosines – and the conditioned deiodinase defect due to a