

HET KROP-DOOFHEID SYNDROOM
VAN PENDRED

G. M. BAX HET KROP-DOOFHEID SYNDROOM VAN PENDRED

G. M. BAX

HET KROP-DOOFHEID SYNDROOM VAN PENDRED

Het krop-doofheid syndroom van Pendred

Academisch proefschrift
ter verkrijging van de graad van Doctor in de Geneeskunde
aan de Vrije Universiteit te Amsterdam
op gezag van de Rector Magnificus Dr. R. Schippers,
Hoogleraar in de Faculteit der Godgeleerdheid,
in het openbaar te verdedigen
op vrijdag 7 mei 1965 te 13.30 uur
in het Woestduincentrum, Woestduinstraat 16 te Amsterdam
door
Gerrit Marten Bax
geboren te Zutphen

Promotor: Prof. Dr. G. A. Lindeboom

Aan mijn ouders



WOORD VOORAF

Het is een goede gewoonte, dat men aan het einde van een universitaire studie de gelegenheid heeft zijn erkentelijkheid voor het onderwijs van zijn leermeesters uit te spreken.

U, Hoogleraren en Docenten van de medische faculteit der Vrije Universiteit dank ik voor de lessen, die U mij gaf. Daar ik behoorde tot de eerste kleine groepen studenten, die Uw colleges en practica volgden, waren het niet alleen Uw woorden ex cathedra, maar ook de persoonlijke contacten, die ik altijd zeer op prijs gesteld heb.

Hooggeleerde Lindeboom, hooggeachte Promotor, voor veel ben ik U dankbaar. U hebt mij de eerste beginselen der inwendige geneeskunde geleerd en ook heb ik mij onder Uw leiding mogen specialiseren. En nog dagelijks mag ik een beroep doen op Uw veelzijdige kennis. Wanneer wij door alle gegevens, verkregen door de moderne technieken en het laboratorium, niet verder komen dan brengt U ons steeds terug tot het eenvoudige onderzoek aan het ziekbed, waarbij Uw ervaring vele problemen tot een oplossing brengt. Bij de bewerking van dit proefschrift hebt U mij steeds gestimuleerd om door te zetten en mij altijd met hulp en critiek bijgestaan.

Zeergeleerde Wiener, beste Jan Dik, nooit deed ik vergeefs een beroep op je hulp. Iedere bladzijde van dit proefschrift draagt de sporen van onze discussies. Zonder jouw medewerking zou ik verزند zijn in het grote gebied der schildklierpathologie.

Zeergeleerde Waterman, ik ben U zeer erkentelijk voor Uw medewerking bij de bestudering der ziektegeschiedenissen van de leerlingen der doofstommeninstituten en voor Uw hulp bij de beoordeling van hun otologische afwijkingen.

Geleerde Deliane van Leeuwen en geleerde Luykx, daar U mij toestond Uw patiënten te onderzoeken, kon ik het Pendred syndroom uitvoerig bestuderen.

De heer Kiewiet dank ik hartelijk niet alleen voor het vele werk, dat hij verricht heeft bij het persklaar maken van het manuscript, maar vooral voor zijn critische en taalkundige opmerkingen.

De directeuren der doofstommeninstituten de heren Berkhout en Andreae hebben door hun bereidwilligheid voor mij de organisatie van het onderzoek zeer vergemakkelijkt.

De prettige samenwerking met mevrouw Kochen-Koppels, me-

juffrouw Harting, zuster Andriesma en de heer Voets en hun hulp bij de technische uitvoering van het onderzoek heb ik zeer op prijs gesteld.

Vader en Moeder, voor U moet het verschijnen van dit proefschrift een grote voldoening zijn. De dankbaarheid voor wat U mij gaf en voor mij deed, wil ik uitdrukken in het aan U opdragen van deze studie.

Noortje, mijn gedachten over het vele werk, dat je voor mij gedaan hebt zijn niet in enkele zinnen uit te drukken.

Bij de dank voor alle hulp wil ik niet vergeten, dat er slechts Eén is, Die De hulp en leiding geeft aan mijn werk.

INHOUD

Hoofdstuk 1	Inleiding	13
Hoofdstuk 2	Historisch overzicht	15
Hoofdstuk 3	Synthese van de schildklierhormonen	20
Hoofdstuk 4	Gestoorte synthese van de schildklierhormonen	26
	A. Kenmerken der patiënten met synthesesestoornissen	26
	B. Synthesesestoornissen	31
§ 1	Gestoorte concentrering van jodide	31
§ 2	Gestoorte organische binding	32
§ 3	Gestoorte jodering van tyrosine	39
§ 4	Gestoorte vorming van jodothyroninen – koppelingstoornis	40
§ 5	Gestoorte hydrolyse van thyreoglobuline	44
	a. Geen hydrolyse van thyreoglobuline	44
	b. Abnormale hydrolyse van thyreoglobuline	44
§ 6	a. Gestoorte dejodering van jodotyrosinen	48
	b. Geconditioneerde dejoderingsstoornis	54
§ 7	Gestoorte secretie van jodothyroninen	59
§ 8	Gestoorte perifere verwerking van jodothyroninen	59
	a. Verhoogd thyroxinebindend globuline in het serum	59
	b. Verlaagd thyroxinebindend globuline in het serum	60
	c. Gestoorte perifere hormoonutilisatie	61
Hoofdstuk 5	Overzicht van de literatuur over het Pendred syndroom	64

Hoofdstuk 6	Het Pendred syndroom: kenmerken en beschouwingen	76
§ 1	Frequentie	76
§ 2	Het struma	78
§ 3	Euthyreoidie, hypothyreoidie en cretinisme	79
§ 4	Het gehoor	81
§ 5	Vestibulaire stoornissen	87
§ 6	Pathologische anatomie	87
§ 7	Het organisch gebonden jodium in het serum	89
§ 8	Onderzoek met radioactief jodium	90
a.	Halsactiviteit	90
b.	¹³¹ J-bloedwaarden	93
c.	Uitscheiding van ¹³¹ J in de urine	93
d.	Analyse van het ¹³¹ J in de schildklier	94
e.	Bijkomende vondsten	96
f.	Biologische halveringstijd van thyroxine	97
g.	Stimulatie met TSH	97
§ 9	Onderzoek met perchloraat	98
§ 10	Geslacht en leeftijd van de patiënten	101
§ 11	Genetische aspecten	103
§ 12	Aetiologie	107
§ 13	Therapie	114
§ 14	Onderscheid ten opzichte van de thyreoiditis van Hashimoto	116
§ 15	Het Pendred syndroom in een gebied met endemische krop	117
§ 16	Sporadische krop gecombineerd met doofheid waarbij de diagnose Pendred syndroom niet gesteld mag worden	119
§ 17	Enige chemische en physiologische bijzonderheden bij patiënten met het Pendred syndroom	122
§ 18	Het Pendred syndroom en de stoornis van Stanbury en Hedge	123
Hoofdstuk 7	Methoden van het eigen onderzoek	126
Hoofdstuk 8	Onderzoek bij controlepersonen	130
Hoofdstuk 9	Onderzoek van de leerlingen van de Joh. C. Ammanschool	134
§ 1	Uitkomsten van het onderzoek	135
§ 2	Casuïstiek	140

§ 3	Conclusies en beschouwingen	145
a.	Selecte groep	146
b.	Beschouwingen over de perchloraat-test	146
c.	Beschouwingen over de halsactiviteit	148
d.	Beschouwingen over het gehoor	149
e.	Beschouwingen over de schildklier	152
f.	Beschouwingen over lichaamslengte en gewicht	156
g.	Genetische aspecten	157
§ 4	Samenvatting	157

Hoofdstuk 10 Onderzoek van de leerlingen van de Prof. H. Burgerschool 159

§ 1	Uitkomsten van het onderzoek	159
§ 2	Casuïstiek	163
§ 3	Conclusies en beschouwingen	164
§ 4	Samenvatting	167

Hoofdstuk 11 Onderzoek van een familie met het Pendred syndroom 169

§ 1	Beschrijving en onderzoek van de familie	169
§ 2	Conclusies en beschouwingen	178
a.	Klinische toestand der patiënten	178
b.	Beschouwingen over de schildklier	179
c.	Beschouwingen over het PBI en BEI	180
d.	Beschouwingen over de halsactiviteit	180
e.	Beschouwingen over de perchloraat-test	181
f.	Beschouwingen over het gehoor	183
g.	Genetische aspecten	184
h.	Therapeutische consequenties	185
i.	Een geconditioneerde de-joderingsstoornis	186
k.	De diagnose Pendred syndroom	188
§ 3	Samenvatting	189

Samenvatting 191

Summary 197

Afkortingen 203

Literatuur 204

INLEIDING

Krop en doofheid komen gecombineerd voor bij het endemisch cretinisme, het myxoedeem en het syndroom van Pendred.

Het Pendred syndroom is gekenmerkt door een sporadische krop, als gevolg van een stoornis in de organische binding van het jodium in de schildklier en door een congenitale perceptiedoofheid, die veelal resulteert in stomheid.

Pendred heeft, als eerste in 1896 twee patiënten beschreven, nl. twee zusters, die een sporadische krop hadden en tevens een congenitale doofheid (zij waren doofstom). In 1938 ontdekten Morgans en Trotter, dat patiënten met het krop-dooftheid syndroom een partieel geblokkeerde organische binding hadden van het jodium in de schildklier. In de literatuur zijn, voor zover ons bekend, 235 min of meer uitvoerig onderzochte patiënten met dit syndroom beschreven.

Wij hebben de leerlingen van twee doofstommeninstituten onderzocht om na te gaan of onder hen gevallen van het Pendred syndroom voorkwamen. Tevens onderzochten wij een familie, waarvan drie van de vijf kinderen uit één gezin een struma hadden en doofstom waren. Bij deze drie kinderen hebben wij, evenals bij hun vader, het syndroom gevonden.

Het doel van het onderzoek was na te gaan, of bij patiënten met de combinatie krop en doofheid de diagnose Pendred syndroom gesteld kon worden. Dan zou de oorzaak van het struma bekend zijn en tevens zou het voorkomen van doofheid bij deze patiënten – zij het dan niet de oorzaak ervan – verklaard zijn. Het stellen van de diagnose heeft helaas voor hun doofheid vooralsnog geen therapeutische consequenties, wel zal het mogelijk zijn het groter worden van het struma tegen te gaan door hen te behandelen met schildklierhormoon en bovendien kan hun een strumectomie bespaard worden, welke blijkens de gegevens uit de literatuur vele patiënten, soms herhaalde malen, ondergaan hebben.

Het Pendred syndroom is in Nederland weinig bekend en er zijn

voor zover wij weten in ons land geen publicaties over verschenen. Wij hebben dan ook getracht een zo volledig mogelijke bespreking te geven van alle kenmerken van dit ziektebeeld.

Daar het syndroom behoort tot de stoornissen in de synthese van de schildklierhormonen is in dit proefschrift tevens een overzicht gegeven van de normale en van de gestoorde synthese van deze hormonen. Er is hierbij niet gestreefd naar volledigheid. Behalve een overzicht van de schildklierfysiologie en van de kenmerken der patiënten met synthesesstoornissen, bespraken wij een aantal publicaties over de verschillende stoornissen in de hormoon synthese. Aangezien hier zeer veel over geschreven is, hebben wij ons beperkt tot de oudste publicaties en tot die, waarin de typische kenmerken van de besproken stoornis duidelijk naar voren komen. Ter vereenvoudiging zijn aan het einde van iedere paragraaf over een bepaalde synthesesstoornis in een bespreking de belangrijkste aspecten van deze stoornis bijengebracht.

HISTORISCH OVERZICHT

Pendred heeft in 1896 de lezers van de Lancet de vraag gesteld, of zij enig licht konden laten schijnen over twee gezusters van 38 en 28 jaar uit zijn praktijk, die beiden doof waren en een groot struma hadden. Deze vraag is nog steeds niet voldoende beantwoord.

Vaughan Pendred had een praktijk in Durham, in een streek waar krop niet endemisch voorkwam (Stocks 1928). Hij beschreef het oudste en het vijfde kind uit een gezin van 10 kinderen, waarvan er vijf waren overleden aan pokken en waarvan de overige drie, evenals de ouders, gezond waren. Zijn beide patiënten hadden een groot multinodulair struma. De oudste was doofstom en imbeciel. Toen zij dertien jaar oud was ontstond bij haar een struma. De andere was intelligent, niet geheel doof en zij kon wat onsamenhangend spreken.

Soms (Thould en Scowen 1961; Wayne e.a. 1964) wordt de eerste vermelding van het samengaan van sporadische krop en doofheid toegeschreven aan Wood (1824). Hij noemt een jonge vrouw met krop en doofstomheid. Uit zijn artikel blijkt niet, dat het hier gaat om een sporadische krop. Het tegendeel is waarschijnlijker. De bedoeling van Wood zal geweest zijn bij deze vrouw de combinatie endemische krop en doofstomheid te beschrijven. Zijn gehele artikel handelt namelijk over het veelvuldig voorkomen in de buurt van Manchester van krop en idiotisme, soms gepaard met doofstomheid.

Pas in 1927 wordt door Brain weer het samengaan van doofheid en niet-endemische krop vermeld. Hij beschrijft deze combinatie bij 12 van de 23 kinderen uit vijf gezinnen. In deze gezinnen kwam krop of doofheid niet afzonderlijk voor. Er waren onder hen geen cretins en zij hadden een normaal intellect. De doofheid bestond sinds de geboorte en het struma was pas ontstaan in hun tweede of aan het einde van hun eerste levensdecennium. De stoornis was steeds beperkt tot één generatie. De ouders waren gezond en in hun families kwam verder geen struma of doofheid voor.

Brain meende, dat hier een erfelijke stoornis aanwezig was. Hij

wees er toen reeds op, dat krop niet alleen veroorzaakt kan worden door een exogeen jodiumtekort, maar dat het ook individueel het gevolg kan zijn van een gestoord vermogen jodium te absorberen of te utiliseren.

Deraemaeker (1956) beschrijft het vijfde, tiende en twaalfde kind van gezonde ouders, die neef en nicht waren. Alle drie jongens waren doof sinds de geboorte en bij hen had zich later een krop ontwikkeld, waarvoor bij allen strumectomie noodzakelijk was geweest. Afgezien van een residu in het lage tonengebied was hun gehoor totaal afwezig. Verder waren zij geestelijk en lichamelijk normaal evenals hun broers en zusters. Twee van de drie hadden tevens een ichthyosis. Deze combinatie wordt ook beschreven door McGirr (1962).

Deraemaeker meent, dat de combinatie van doofheid en krop niet op toeval berust, maar het gevolg is van één enkel recessief gen.

Thieme (1957) vond in Michigan in een gezin met zes kinderen bij de drie oudsten en de jongste een symmetrische, congenitale perceptiedoofheid. De oudste drie waren wegens een struma geopereerd en de jongste had nog een krop. De kinderen waren verder geestelijk noch lichamelijk gestoord en in hun familie kwam geen krop of doofheid voor. Zij woonden in een gebied waar wel endemische krop voorkwam, maar de familie had steeds zout gebruikt, waaraan jodium was toegevoegd. Thieme heeft de oudste drie pas gezien na de operatie, toen zij hypothyreotisch waren en schildklierpoeder gebruikten. Bij één van hen had zich in de schildklierrest een nodus ontwikkeld in een periode waarin de hormoonmedicatie tijdelijk gestaakt was. Na hervatting van de therapie verdween de nodus weer.

Thieme verrichtte het eerste onderzoek met radioactief jodium bij een niet hypothyreotische, niet cretinoïde patiënt met het krop-doofheid syndroom. Deze patiënt, de jongste van de kinderen, vertoonde een ongeveer normaal verloop van de halsactiviteit na toediening van radioactief jodium. Het organisch gebonden jodium in het serum was normaal. Behandeling met schildklierhormoon deed het struma verdwijnen. Bij één der patiënten van Thieme is door Batsakis en Nishiyama (1962) een gestoorde thiocyanaat test gevonden. Pathologisch-anatomisch was er bij de geopereerde kinderen

geen diagnose te stellen. Er werd een epitheliale hyperplasie gevonden, die in bepaalde delen deed denken aan een folliculair of adenocarcinoom. Ook Thieme neemt hier voor het samengaan van krop en doofheid een genetische oorzaak aan.

Elman (1958) beschrijft eveneens in Michigan een familie waarin doofheid en struma voorkwamen; (zij gebruikten zout waaraan jodium was toegevoegd). In dit gezin met zeven dochters hadden er vier, in de leeftijd van 27 tot 41 jaar, een nodeus struma en tevens een bilaterale congenitale perceptiedoofheid met bij twee van hen het grootste gehoorverlies in de hoge tonen. Zij waren geestelijk en lichamelijk verder normaal. Ook bij de ouders en de overige familieleden werd geen struma of doofheid gevonden. Bij alle vier was één of meermalen, bij één zelfs driemaal, een strumectomie verricht. Twee van hen bleken bij pathologisch-anatomisch onderzoek een carcinoom te hebben. Bij deze twee was bij onderzoek met radioactief jodium de halsactiviteit na 1 en 24 uur respectievelijk 30 en 23 % en bij de ander 20 en 16 % van de toegediende dosis.

In 1958 beschrijven Morgans en Trotter voor het eerst de gestoorde schildklierfunctie bij het krop-doofheid syndroom, waaraan zij de naam van Pendred verbonden hebben.

Bij de twee kinderen uit één gezin, een meisje van 12 jaar en een jongen van 9 jaar, vonden zij een congenitale perceptiedoofheid. Het meisje had sinds haar 8ste jaar een struma en de jongen bleek een nog niet eerder opgemerkte geringe schildkliervergroting te hebben. De kinderen waren overigens geestelijk en lichamelijk normaal. Zij waren euthyreotisch en zij hadden normale PBI waarden. De ouders en verdere familieleden hadden geen gehoor- of schildklieraandoeningen. Bij beiden had de schildklier een grote aviditeit voor jodium. De halsactiviteit bedroeg nl. 24 uur na een speurdosis radioactief jodium respectievelijk 67 % en 51 %. Een uur na een tweede dosis radioactief jodium werd per os kaliumperchloraat gegeven. In korte tijd verdween bij beide kinderen respectievelijk 42 % en 44 % van de halsactiviteit.

Perchloraat remt tijdelijk, evenals thiocyanaat, het jodium concentrerend vermogen van de schildklier en het niet-organisch gebonden jodium wordt door deze stoffen uit de schildklier verdreven (VanderLaan en VanderLaan 1947; Stanley en Astwood 1948; Stanbury en Wyngaarden 1952).

Er is volgens Morgans en Trotter (1958) bij het krop-dooftheid syndroom dus een partiële stoornis in het enzymatisch vermogen van de schildklier om het geconcentreerde jodium organisch te binden. Het Pendred syndroom zou het gevolg zijn van een abnormaal recessief gen (Fraser e.a. 1960). Het struma ontstaat hier als gevolg van een compensatiemechanisme. Doordat er minder schildklierhormoon gevormd wordt dan er voor de metabolische behoeften nodig is, wordt de hypofyse gestimuleerd tot het afgeven van meer schildklier stimulerend hormoon. Hierdoor wordt de schildklier hypertrophisch en is in staat bij de hierboven beschreven euthyreotische patiënten een voldoende hoeveelheid schildklierhormoon te produceren.

De twee euthyreotische patiënten van Morgans en Trotter (1958) hadden een partiële stoornis in de organische binding van het jodium. Hun patiënten waren analoog aan die van Stanbury en Hedge (1950). Deze waren echter hypothyreotisch; het waren cretins met een krop.

Stanbury en Hedge (1950) waren de eersten, die een stoornis in de organische binding van het jodium beschreven. Zij bestudeerden een gezin met zeven kinderen van gezonde ouders, die neef en nicht waren en in wier voorgeslacht verschillende consanguine huwelijken bekend waren (Stanbury 1960). De oudste drie kinderen waren normaal, de volgende vier cretins met een krop. Zij woonde aan de kust, zodat exogeen jodiumtekort bij het ontstaan van krop en cretinisme geen rol gespeeld zal hebben. Het PBI van de cretins varieerde van 0 tot $1 \mu\text{g} \%$. Bij de drie onderzochte cretins werd in de schildklier een snelle, hoge opneming van een speurdosis radioactief jodium gevonden. Toediening van thiocynaat resulteerde in een snelle vermindering van de halsactiviteit. 70 tot 90 % van de activiteit boven de schildklier was na twee uur verdwenen.

Patiënten, die behandeld worden met bepaalde antithyreotica vertonen hetzelfde beeld. Ook dan is er een hoge, snelle opneming van radioactief jodium in de schildklier en een daling van de halsactiviteit na toediening van thiocynaat (Stanley en Astwood 1948).

Bij een gezonde zuster van de cretins werd na een speurdosis een normale halsactiviteitscurve gevonden. Toediening van thiocynaat veroorzaakte bij haar geen vermindering van de radioactiviteit in de schildklier.

Bij twee cretins, bij wie strumectomie werd verricht, was door chemische analyse maar heel weinig organisch gebonden jodium in de schildklier aan te tonen. Bij de derde cretin werd later (Stanbury e.a. 1955a), na strumectomie door chromatografische en chemische analyse vrijwel uitsluitend jodide en geen organisch gebonden jodium in de schildklier gevonden. Op een bijna volledige stoornis in de organische binding bij deze cretin wees ook, dat de verdwijningssnelheid van het radioactieve jodium uit de schildklier gelijk was aan die uit het bloed. Beide werden namelijk bepaald door de renale klaring van anorganisch jodium.

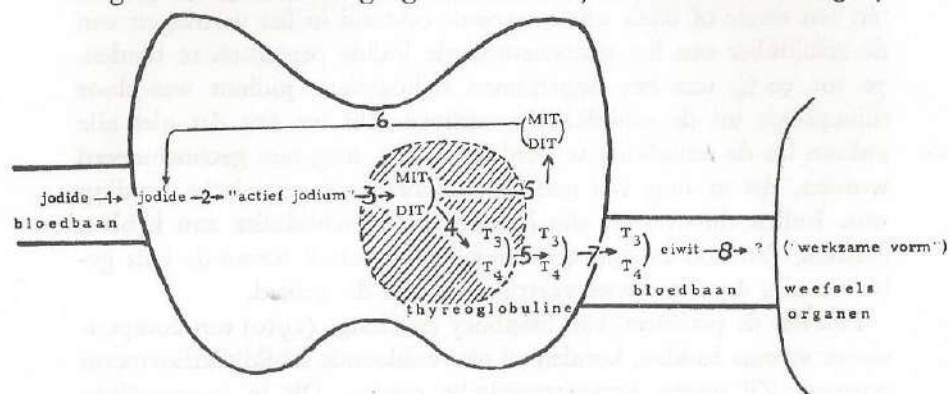
Stanbury en Hedge (1950) concludeerden, dat er bij hun patiënten een totale of bijna totale stoornis bestond in het vermogen van de schildklier om het geconcentreerde jodide organisch te binden. 70 tot 90 % van het opgenomen radioactieve jodium was door thiocynaat uit de schildklier te drijven. Uit het feit dat niet alle jodium uit de schildklier te verdrijven was, mag niet geconcludeerd worden, dat er nog wel een mogelijkheid tot organische binding was. Indien thiocynaat alle jodium uit de schildklier zou hebben gehaald, dan zou er nog een duidelijke activiteit boven de hals gebleven zijn door de grote vaatrijkdom van dit gebied.

Hoewel de patiënten van Stanbury en Hedge (1950) een compensatoor struma hadden, konden zij niet voldoende schildklierhormoon vormen. Zij waren hypothyreotische cretins. Dit in tegenstelling tot de euthyreotische patiënten van Morgans en Trotter (1958) en Fraser e.a. (1960, 1961). Bij deze laatste patiënten was er dan ook slechts een partiële stoornis in de organische binding van het jodium.

Of de patiënten van Stanbury en Hedge (1950) tot het Pendred syndroom behoren is niet zeker; zij schrijven nl. niets over een eventueel bestaande doofheid. Deze cretins konden echter maar op een gebrekkige wijze spreken. Het is de vraag of hun gestoorde spraak berustte op hun cretinisme of dat er bij hen toch een niet ontdekte doofheid aanwezig was (Fraser 1959).

SYNTHESE VAN DE SCHILDKLIERHORMONEN

Aangezien het Pendred syndroom gepaard gaat met een stoornis in de synthese van de schildklierhormonen, moge voor een beter begrip van de pathofysiologie ervan thans een kort overzicht volgen van de normale gang van zaken bij de hormoonvorming. *)



- 1 = concentrering van jodide 2 = oxydatie van jodide 3 = jodering van tyrosine
 4 = vorming van J-thyroninen 5 = hydrolyse van thyroglobuline
 6 = deiodering van J-tyrosinen 7 = secretie van J-thyroninen
 8 = transport, permeatie (omzetting), werking

Figuur 1
 Physiologie van de schildklier.

De functie van de schildklier (fig. 1) is het vormen en secerner van specifieke hormonen, welke een grote invloed uitoefenen op de stofwisseling van de lichaamscellen. De „grondstoffen”, waaruit de schildklier haar producten maakt, zijn het jodium en een aminozuur: het tyrosine. De gehele synthese is een ingewikkeld bio-

*) Behoudens de speciaal gerefereerde literatuur is voor dit overzicht van de schildklierfysiologie gebruik gemaakt van het werk van: Roche en Michel (1955); Schwarz (1955); Berson (1956); Stanbury en McGirr (1957); Pitt-Rivers en Tata (1959); Blizzard (1960); Tata (1960); Michel (1961); Trotter (1962); Stanbury (1963); Means e. a. (1963); Wayne e. a. (1964).

chemisch proces, waarin ettelijke fasen onderscheiden kunnen worden. Het jodium wordt namelijk selectief uit de bloedbaan als jodide opgenomen in de schildklier, vervolgens omgezet in een vorm, die organische binding mogelijk maakt, waarna het jodium aan de tyrosinen van het thyroglobuline wordt gebonden en de vorming der beide hormonen (trijodothyronine en tetraiodothyronine of thyroxine) plaats vindt. De deelprocessen in deze keten van biochemisch gebeuren komen waarschijnlijk grotendeels tot stand onder de invloed van verschillende enzymen.

Het inzicht in het fijnere fysiologische gebeuren in de schildklier is aanzienlijk verdiept door de kliniek, die antithyreotica en radioactief jodium ging gebruiken, alsmede door fysisch-chemische methoden als chromatografie en het in schildklier en serum bepalen van aan eiwit gebonden jodium, al of niet extraheerbaar door butanol en niet in de laatste plaats door het onderzoek bij patiënten met aangeboren of verkregen stoornissen in de synthese van schildklierhormonen.

Jodium uit voedsel en drinkwater wordt door het maag-darmkanaal geresorbeerd. Het verschijnt dan in het bloed voornamelijk als jodide. Het jodide komt na resorptie in de jodidepool – de zich in het lichaam bevindende totale hoeveelheid jodide. De ruimte waarover deze pool is verdeeld, is ongeveer tweemaal zo groot als de extracellulaire vloeistofruimte, nl. ongeveer 35 % van het lichaamsgewicht. Het jodide verdeelt zich over de extracellulaire vloeistoffen en wordt behalve door de schildklier geconcentreerd door de speeksel- en maagklieren en ook door melkklieren, placenta en ovariumfollikels (Brown-Grant 1961). Het jodide, dat door de schildklier wordt geconcentreerd, is niet meer uitwisselbaar, doordat het snel organisch wordt gebonden. De jodidepool wordt aangevuld door het jodide uit het maag-darmkanaal en door het jodide, dat vrijkomt bij de afbraak in de perifere weefsels van het organisch gebonden door de schildklier gesecerneerde jodium. Het jodide verdwijnt uit de pool naar de schildklier en de nieren. Via faeces en zweet is er nog een zeer gering verlies en tijdens lactatie is er veel verlies via de melk.

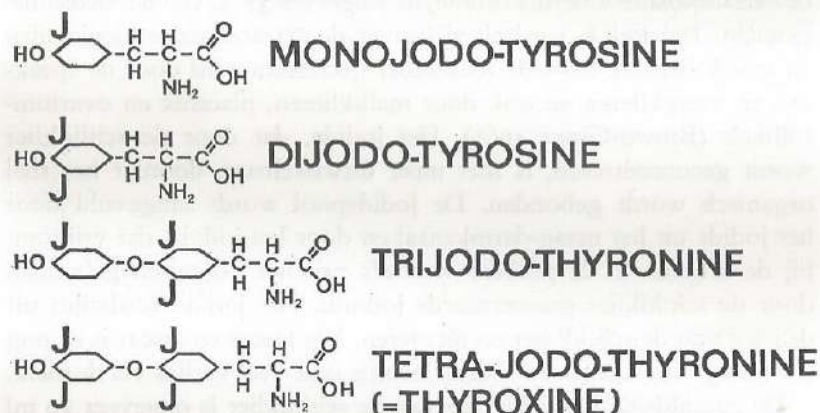
De gemiddelde jodideklaring van de schildklier is ongeveer 20 ml per minuut. Bij de ziekte van von Basedow neemt dit toe tot 70, soms wel tot 1000 ml per minuut. De renale jodideklaring bedraagt ongeveer 35 ml per minuut.

De schildklier concentreert ten opzichte van het plasma het jodide

twintigvoudig. Een hyperplastische klier kan dit meer dan honderdvoudig. Het mechanisme van de jodideconcentratie is niet volledig bekend; het is waarschijnlijk een enzymatisch proces dat zuurstof nodig heeft. De jodideconcentratie wordt bevorderd door het hormoon uit de hypofyse dat de schildklier activeert (TSH). Dit proces wordt onder meer geremd door thiocynaat, perchloraat en door jodide. Grayson (1960) gaf een uitvoerig overzicht van de factoren, die de opname van jodium in de schildklier beïnvloeden.

Zodra het jodide in de schildklier is opgenomen, wordt het geoxydeerd tot een reactieve vorm. Voor deze oxydatie is waarschijnlijk het enzym peroxydase nodig. De oxydatie van jodide wordt bevorderd door TSH. Dit proces is te remmen door het toedienen van jodide en door antithyreotica, zoals de thiocarbamiden.

Het geoxydeerde jodide wordt direct organisch gebonden aan de tyrosylresten van het thyreoglobuline, het belangrijkste eiwit van de schildklier, met een moleculair gewicht van ongeveer 660.000. Waar de organische binding anatomisch beschouwd geschiedt, is niet zeker. Wellicht in het colloid aan het cel-oppervlak of in de epitheliale cellen van de follikels. Ook de organische binding geschiedt wellicht onder invloed van een enzym – het tyrosine jodase. Wanneer het jodium wordt gebonden aan tyrosine, ontstaat monojodotyrosine en vervolgens diiodotyrosine (fig. 2), quantitatief de belangrijkste jodiumverbindingen in de schildklier.



Figuur 2

Formules van jodotyrosinen en jodothyroninen.

De jodotyrosinen worden gekoppeld tot jodothyroninen. Of ook

de koppeling enzymatisch geschiedt, is niet bekend; het enzym is niet met zekerheid aangetoond. Ook de stereometrische rangschikking van de tyrosinen in het thyreoglobulinemolecuul kan betekenis hebben bij de vorming van de jodothyroninen. De koppeling van de jodotyrosinen wordt wellicht geremd door de thiocarbamiden en bevorderd door TSH. Twee moleculen diiodotyrosine worden gekoppeld tot het thyroxine – 3 : 5 : 3' : 5' – 1 – tetrajodothyronine. In mindere mate wordt gevormd het 3 : 5 : 3' – 1 – trijodothyronine, waarschijnlijk uit de koppeling van een mono- en een diiodotyrosinemolecuul, of misschien door partiële dejodering van tetrajodothyronine. Bij de rat is aangetoond (Roche e.a. 1955) het 3 : 3' – diiodothyronine – theoretisch ontstaan uit twee moleculen monojodotyrosine – en het 3 : 3' : 5' – trijodothyronine, uit een mono- en een diiodotyrosine molecuul. Bij de mens zijn deze laatste twee niet of nauwelijks aanwezig (Stanbury en Morris 1957; Dunn en Stanbury 1958). In dit proefschrift wordt onder trijodothyronine verstaan het 3 : 5 : 3' – 1 – trijodothyronine en onder thyroxine het 3 : 5 : 3' : 5' – 1 – tetrajodothyronine.

Thyreoglobuline komt onder normale omstandigheden niet in het bloed voor, echter wel na chirurgische beschadiging van de schildklier en na een therapeutische dosis radioactief jodium. Het thyreoglobulinemolecuul wordt in de schildklier langzaam afgebroken door proteasen en peptidasen. Het vrijkomende thyroxine en trijodothyronine worden afgevoerd naar het bloed. De secretie van de schildklierhormonen wordt bevorderd door TSH en geremd door jodide (Mercer e.a. 1960). Bij een gestoorde hydrolyse van thyreoglobuline kunnen brokstukken van dit molecuul in het bloed verschijnen; dit zijn de circulerende jodoproteïnen (-peptiden).

Het eveneens bij de hydrolyse van het thyreoglobuline vrijkomende mono- en diiodotyrosine worden in de schildklier door het enzym dejodase gedejodeerd. Het jodium, dat hierbij vrijkomt, wordt opnieuw gebruikt voor de jodering van tyrosinen. Of er toch een deel der jodotyrosinen in het bloed komt, is niet geheel zeker (Werner en Radichevich 1963; Pileggi e.a. 1964). Het dejodase in de schildklier dejodeert alleen de vrije jodotyrosinen en niet de geconjugeerde aminozuren in het intacte thyreoglobulinemolecuul en evenmin vrij trijodothyronine of thyroxine.

Het jodide in de schildklier bevindt zich in twee jodidecompartimenten. Ten eerste is er de ruimte waarin zich het door de schildklier geconcentreerde jodide bevindt, dat door perchloraat uit de

schildklier te verdrijven is, indien de organische binding geblokkeerd is; het is ook uitwisselbaar met het serumjodide en heeft een snelle „turnover”. Ten tweede is er de ruimte waarin zich veel meer jodide bevindt, dat afkomstig is van de gedejodeerde jodotyrosinen; dit jodide is niet door perchloraat uit de schildklier te verdrijven, evenmin uitwisselbaar met het serumjodide en wordt langzamer dan het jodide uit de eerste ruimte via organische binding aan tyrosine gereutiliseerd (Halmi 1957; Halmi en Pitt-Rivers 1962).

Thyroxine en trijodothyronine, de actieve schildklierhormonen, worden aan eiwitten gebonden, wanneer zij uit de schildklier in het bloed verschijnen. Het thyroxine bindend globuline (TBG), een eiwit, dat bij electrophorese tussen de alpha 1 en alpha 2 globulinen loopt, bindt thyroxine en gaat een minder stevige binding aan met trijodothyronine. Als er veel thyroxine aanwezig is wordt dit ook gebonden aan albumine. Dit albumine gaat een even hechte binding aan met thyroxine als met trijodothyronine. Ten slotte wordt thyroxine, maar niet trijodothyronine gebonden aan een praealbumine (Ingbar 1958; Hollander e.a. 1963).

Naast het gebonden thyroxine komt er ook een weinig vrij thyroxine in het serum voor. Men neemt aan, dat slechts vrij, niet gebonden, schildklierhormoon in de weefselcellen kan doordringen en daar invloed op de stofwisseling kan uitoefenen.

Trijodothyronine is drie tot zes maal actiever dan thyroxine. Waarschijnlijk is dit het gevolg van de binding aan het TBG. Thyroxine wordt veel hechter aan het TBG gebonden dan trijodothyronine. Dat de fysiologische activiteit van thyroxine en trijodothyronine bepaald wordt door de mate van hun binding aan eiwitten, vindt ook steun in de onderzoeken van Tata en Shellabarger (1959). Bij kippen is de fysiologische activiteit van thyroxine en trijodothyronine even groot en zij vonden, dat de biologische halveringstijd van thyroxine en van trijodothyronine bij kippen gelijk was. Bij kippen ontbreekt vrijwel het TBG. Als gelijktijdig TBG en radioactief thyroxine bij kippen werd ingespoten, dan werd de halveringstijd van thyroxine langer. Gelijktijdig inspuiten van TBG en trijodothyronine had geen invloed op de halveringstijd van trijodothyronine (Shellabarger en Tata 1961).

Het is aanvankelijk de vraag geweest of het in plasma voorkomende trijodothyronine gesecerneerd werd door de schildklier, of dat het afkomstig was van thyroxine, dat in de perifere weefsels gedejodeerd werd. Gross en Pitt-Rivers (1952a,b, en met Trotter

1952; 1953a,b) toonden trijodothyronine aan in plasma en schildklierweefsel. Pitt-Rivers e.a. (1955) vonden, dat bij athyreotici ingespoten radioactief thyroxine tot trijodothyronine omgezet kon worden, hetgeen echter herroepen werd door Lassiter en Stanbury (1958). Soms verschijnt na het geven van radioactief jodium eerst trijodothyronine in het serum en pas later thyroxine (Benua e.a. 1955). Roche e.a. (1953; en Roche en Michel 1955) evenals Fellingner e.a. (1957) verdedigden de opvatting, dat in de schildklier het trijodothyronine ontstaat uit de koppeling van een mono- en een diiodotyrosinemolecuul. Het trijodothyronine uit het plasma is dus wel afkomstig uit de schildklier en ontstaat waarschijnlijk niet of nauwelijks uit een perifere dejodering van thyroxine.

De biologische halveringstijd in het serum is voor thyroxine ongeveer 7 dagen en voor trijodothyronine ruim $2\frac{1}{2}$ dag (Sterling e.a. 1954) of korter (Wiswell en Coronho 1962).

Het thyroxine en trijodothyronine worden op cellulair niveau onder meer gedejodeerd, gedesamineerd en gedecarboxyleerd. Via de lever en de galwegen wordt 10–15 % van het in het serum aanwezige organisch gebonden jodium, al of niet aan glucuronzuur of aan zwavelzuur gebonden, in de darm uitgescheiden. Een deel van deze hormonen wordt in een entero-hepatische cyclus weer in het bloed opgenomen.

Trijodothyronine is minder hecht gebonden aan serum eiwitten dan thyroxine. Hieraan kan de grotere activiteit van trijodothyronine worden toegeschreven. Of thyroxine of trijodothyronine, dan wel één van hun metabolieten, zoals de ajiinzuurderivaten, de actieve factor is voor de celstofwisseling, is nog niet met zekerheid bekend.

Hutchison e.a. (1957) menen, dat de dejodering van thyroxine tot trijodothyronine in de perifere weefsels enzymatisch geschiedt en dat een tekort aan dit enzym kan leiden tot hypometabolisme en cretinisme. Hun opvatting is echter allerm minst bewezen (Querido 1957).

GESTOORDE SYNTHESE VAN DE SCHILDKLIER- HORMONEN

Alvorens over te gaan tot een meer uitvoerige bespreking van de stoornissen in de synthese van de schildklierhormonen, tot welke ook het Pendred syndroom behoort, hebben wij eerst een overzicht gegeven van de algemene kenmerken van de patiënten met synthesesstoornissen.

A. KENMERKEN DER PATIËNTEN MET SYNTHESESTOORNISSEN

De patiënten met stoornissen in de synthese van schildklierhormonen worden vaak ondergebracht in een grotere groep van lijders aan een aangeboren hypothyreoidie.

Er zijn verschillende oorzaken voor een sporadisch voorkomende aangeboren hypothyreoidie. De meest voorkomende is het niet of nauwelijks ontwikkeld zijn van de schildklier. Dit is het athyreotisch cretinisme *). Het voorkomen van meer dan één athyreotische cretin in dezelfde familie is zeldzaam. Deze vorm van cretinisme wordt dan ook niet beschouwd als een erfelijke aandoening. Ainger en Kelley (1955) beschrijven echter drie gevallen in één gezin. Soms is er een hypothyreoidie doordat er slechts weinig schildklierweefsel aanwezig is aan de tongbasis (McGirr en Hutchison 1955; Andersen 1961). Zelden is er een hypothyreoidie als gevolg van een hypophysaire insufficiëntie (Neimann e.a. 1961; von Harnack en Horst

*) Cretinisme is gekenmerkt door een vertraagde geestelijke en lichamelijke ontwikkeling ten gevolge van een onvoldoende functioneren van de schildklier in de praenatale levensfase of in de vroege postnatale groeiperiode. Cretinisme komt meestal endemisch voor in streken waar een tekort aan jodium heerst. In deze zelfde streken komt ook de krop endemisch voor. Ook in gebieden waar geen jodiumdeficiëntie bestaat, worden een enkele keer krop en cretinisme gevonden, al of niet gepaard met hypothyreoidie: sporadische krop en cretinisme.

1962). Ook kan bij een pasgeborene een krop en hypothyreoidie voorkomen, doordat de moeder in de graviditeit antithyreotica of jodium gebruikte (Hepner 1952; Elphinstone 1953; Morris 1953; Crawford 1956; Anderson en Bird 1961). Ten slotte is er nog de groep van de congenitale stoornissen in de synthese van de schildklierhormonen. Deze wordt ook wel genoemd de familiäre sporadische krop of het sporadisch cretinisme met krop.

De groep patiënten met gestoorde hormoonsynthese heeft verschillende kenmerken. In een groot deel van de gevallen komen de stoornissen familiair voor. Het zijn autosomale recessief erfelijke aandoeningen.

Er komt bij hen een vergroting van de schildklier voor, die soms nauwelijks opvalt en soms een zeer grote krop kan zijn. Het struma kan reeds bij de geboorte aanwezig zijn (Federman e.a. 1958), maar meestal ontstaat het pas later, soms in het tweede decennium. De krop is aanvankelijk diffuus en wordt zonder therapie, waarschijnlijk onder invloed van het TSH, op den duur nodeus (Taylor 1956).

Vaak zijn de patiënten ernstig hypothyreotisch, maar zij kunnen ook euthyreotisch zijn. Sommige van deze patiënten zijn typische cretins, anderen lijken uiterlijk volkomen normaal. De mate van hypothyreoidie hangt af van de hoeveelheid schildklierhormoon die nog gevormd kan worden. Het tekort aan schildklierhormoon zet de hypofyse aan tot vorming van meer TSH. Hierdoor ontstaat een hyperplasie van de schildklier en wordt er meer schildklierhormoon gevormd. De mening, dat de krop hier een compensatoire hyperplasie is, wordt gesteund door het vinden van een te hoog TSH gehalte in het serum door McGirr e.a. (1959b). Stanbury e.a. (1955b) vonden echter een normaal TSH gehalte. DiGeorge en Paschkis (1957) konden zelfs in het geheel geen TSH aantonen in het serum van een patiënte met een sporadische hypothyreoidie en een krop. Aan de uitkomsten van TSH bepalingen mag niet teveel waarde gehecht worden. De bepalingen zijn moeilijk en de uitkomsten vaak onbetrouwbaar (Harris en Querido 1957). Bij de methode, gebruikt door Stanbury e.a. (1955b), is ook bij normalen soms geen TSH aan te tonen (Lameyer 1956) en ook DiGeorge e.a. (1957) vonden bij normalen soms geen TSH activiteit in het serum.

Ten tijde van het onderzoek wordt soms bij een cretin een euthyreoidie gevonden. Er bestaat geen direct verband tussen de ernst van het cretinisme en de mate van hypothyreoidie. De graad van

het cretinisme wordt waarschijnlijk bepaald door de hypothyreoidie gedurende het foetale leven en de postnatale groeiperiode (Stanbury en Querido 1956; Choufoer en Querido 1959). Er zijn zelfs cretins met een hyperthyreoidie beschreven (De Quervain en Wegelin 1936; Bartels 1945).

Bij het onderzoek met radioactief jodium valt meestal de grote aviditeit van de schildklier voor jodium op. Men ziet dan een snelle en hoge halsopneming, waarvan het maximum reeds na een paar uur bereikt wordt, terwijl er vaak weinig, soms in het geheel geen schildklierhormoon gevonden wordt. In de eerste uren na een speurdosis radioactief jodium wordt soms een zeer hoge halsactiviteit gevonden, die aan een hyperthyreoidie doet denken. Na 24 tot 48 uur kan de halsactiviteit soms weer zo gering zijn, dat een hypothyreoidie gesuggereerd wordt (Ramaekers en Coenegracht 1958; Gardner e.a. 1959; Andersen 1961 patiënt 50). Wanneer de halsactiviteit slechts eenmaal gemeten wordt kan er dus een verkeerde diagnose gesteld worden (Bloom 1961).

Bij pathologisch anatomisch onderzoek van het struma wordt een gevarieerd beeld gezien. Vaak noduli met sterke epitheliale hyperplasie en weinig colloid; delen met degeneratieve veranderingen, zoals involutie en atrophie en sterke bindweefsel toename; delen met een trabeculaire structuur, soms beschreven als foetale adenomen; delen met een papillaire cystadenomateuze structuur. Soms resteert er nog maar heel weinig normaal schildklierweefsel met een sporadische follikel. Soms is de differentiatie met een carcinoom zeer moeilijk of zelfs onmogelijk. McGirr e.a. (1959a) beschreven een meisje van 11 jaar met een dejodasestoornis, waarbij, naar zij meenden, in de schildklier een maligne proces aanwezig was. Naast een gevarieerd beeld en een sterke epitheliale hyperplasie vonden zij epitheelcellen in de kapsels van de schildklier en van de noduli, alsook in de lumina van de grote venen. Dit wordt ook wel eens gezien bij een struma van een cretin of bij hyperthyreotici. Zij vonden echter tevens intramurale infiltratie in dikke venawanden en in kleine vaatjes van de adventitia van een grote arterie. Acht maanden na de operatie waren er bij dit meisje echter geen tekenen van metastasering. Er zijn ook door anderen nooit gevallen van metastasering beschreven.

De eerste vermelding van het sporadische familiale cretinisme met krop is van Osler (1897). Hij heeft 60 sporadische cretins beschreven, waaronder zeven met een krop. Bij het endemisch cretinisme komt volgens Osler in 60 % van de gevallen krop voor. Hij beschrijft

een gezin met vijf kinderen, van wie de ouders (geen verwanten) gezond waren. Drie van de vijf kinderen hadden een struma, dat op jeugdige leeftijd was ontstaan. Het waren cretins met geringe gehoorresten.

Joseph e.a. hebben in 1961 een uitvoerig overzicht gegeven van de patiënten met een gestoorde synthese van de schildklierhormonen, die hun uit de literatuur en eigen onderzoek tot op dat moment bekend waren. Van de 178 beschreven gevallen, waaronder blijkbaar niet de patiënten met het Pendred syndroom gerekend zijn, waren er 120 beneden de leeftijd van 16 jaar, toen zij onderzocht werden. Enkelens waren pas een paar weken oud.

106 patiënten (60 %) bleken vrouwen te zijn. Dit in tegenstelling tot de patiënten met een sporadische krop, die niet het gevolg is van een stoornis in de synthese van de schildklierhormonen. Onder hen zijn achtmaal zoveel vrouwen als mannen (McGirr 1960).

Joseph e.a. (1961) vonden in de literatuur in 28 gezinnen, waarvan ook het aantal gezonde kinderen bekend was, dat er van de 166 kinderen 88 gezond waren en 78 een gestoorde hormoon synthese hadden. De ouders van deze kinderen werden 18 maal als normaal opgegeven, 5 maal had één van de ouders een krop en 5 maal werd over de ouders niets gezegd. Deze getallen wijzen op het familiale voorkomen van de stoornissen in de hormoon synthese. De stamboom van de grote familie van ketellappers, die door McGirr en Hutchison sinds 1953 bestudeerd is, geeft veel steun aan de opvatting, dat de dejodasestoornis, die bij de cretins met krop uit deze familie aangetoond werd, een autosomale recessief erfelijke aandoening is (Hutchison en McGirr 1956; McGirr 1960). De 13 cretins, 6 mannen en 7 vrouwen, kwamen uit 5 gezinnen met totaal 42 kinderen. De ouders van de cretins waren gezond.

Joseph e.a. (1961) vermelden in hun overzicht van de 178 beschreven patiënten, dat er bij 159 een hypothyreoidie voorkwam. Van de 93 gevallen, waarvan bekend was op welke leeftijd de hypothyreoidie het eerst duidelijk werd, bleken er 76 te zijn, die vóór hun tweede jaar reeds hypothyreotische kenmerken hadden. Bij 17 gevallen trad pas later, maar vóór het vijftiende jaar, de hypothyreoidie aan het licht.

In ongeveer 80 % van de gevallen kwam een krop voor. Dit getal zal echter hoger moeten zijn, daar bij kinderen vaak pas veel later de krop ontstaat. Worden zij al heel jong onderzocht, dan is

de krop nog niet aanwezig en zal deze door adaequate therapie ook niet ontstaan. Van 113 patiënten werd vermeld, dat de krop diffuus was. In slechts 29 gevallen bestond er een nodeus struma, dat echter nimmer bij patiënten beneden de vijf jaar werd gevonden. Meestal ontstond de krop na de hypothyreoidie en ook wel tegelijkertijd.

Behandeling

De behandeling van patiënten met een gestoorde synthese van schildklierhormoon moet bestaan in een substitutie van het hormoon – dus in het geven van thyroxine of trijodothyronine.

Als het struma niet te groot of nodeus is en nog weinig bindweefsel bevat, wordt het meestal kleiner of verdwijnt het door adaequate therapie met schildklierhormonen. De dosering moet zo gekozen worden, dat de patiënten euthyreotisch zijn en dat er geen stimulatie van de schildklier meer plaats heeft door het TSH.

Is de schildklier zeer groot, zijn er veel nodi, of zijn er ernstige mechanische bezwaren, dan zal er strumectomie plaats moeten vinden. Ook de verdenking van een maligniteit is een indicatie voor operatie (McGirr e.a. 1959a). Om een recidief te voorkomen zal er postoperatief blijvend een volledige substitutietherapie gegeven moeten worden.

Zondek e.a. (1958, 1959, 1960, 1961, 1963) hebben drie sporadische cretins uit één gezin succesvol behandeld met trijodothyroazijnzuur in een hoge dosis gedurende enkele dagen. De hypothyreotische cretins werden door deze stoottherapie klinisch euthyreotisch en hun grote struma's verdwenen grotendeels of geheel. Twee van hen bleven zes tot zeven maanden euthyreotisch en de derde, die een bijna totale organische bindingsstoornis had, was ten tijde van de laatste van deze publicaties na bijna $3\frac{1}{2}$ jaar nog klinisch en functioneel euthyreotisch. De schrijvers menen, dat een eindproduct van de schildkliersecretie, toegediend in onphysiologische doses, een gestoorde wisselwerking tussen schildklierenzymen en hormoonproducerende celdeeltjes zou kunnen beïnvloeden en zo een intracellulair mechanisme voor regulering van de schildkliersecretie op gang brengen. Een stoottherapie bij hypothyreoidie, die niet het gevolg was van een gestoorde hormoon synthese, zowel bij primair als bij secundair myxoedeem, had geen succes (Zondek e.a. 1960).

Choufoer e.a. (1960) zagen bij een meisje met een dejodasestoornis (patiënt F der auteurs) na een jaar behandeling met 20 mg schild-

klierpoeder per dag, niet alleen een euthyreoidie ontstaan, maar ook werd de aanvankelijk zeer snelle „turnover” van het jodium in de schildklier veel langzamer en bijna normaal. Zes weken na het staken van de therapie had zij nog een normaal PBI, hetgeen er op wijst, dat in die tijd de hormoonsecretie nog ongeveer normaal geweest moet zijn. De schrijvers menen, dat dit geprolongeerde effect van de therapie het gevolg is van een toeneming van de hoeveelheid jodium in de schildklier, die in staat is op normale wijze thyroxine te produceren.

Bij sommige stoornissen van de hormoon synthese heeft het toedienen van extra jodium gunstig resultaat gehad. Stanbury en Chapman (1960) zagen dit bij een gestoord vermogen van de schildklier om jodium te concentreren en Choufoer (1961) en Vague e.a. (1962) vonden dit bij patiënten met een dejodasestoornis.

B. SYNTHESESTOORNISSEN

De stoornissen in de synthese van de schildklierhormonen zijn in te delen naar analogie van de normale physiologie van de schildklier. Door Stanbury en Querido (1956) is een classificatie opgesteld. Een meer verfijnde indeling is gegeven door Blizzard (1960). De nummers van de door ons gebruikte indeling komen overeen met de nummers van figuur 1. Van een aantal van de zeer talrijke publicaties over de stoornissen in de synthese volgt hier een bespreking, waarbij naast de oudste beschrijvingen, die publicaties besproken zijn, waarin de typische aspecten van de verschillende stoornissen tot uiting komen. De stoornissen kunnen betreffen het jodium concentrerend vermogen van de schildklier, de organische binding van het jodide aan de tyrosineradicalen van het thyreoglobuline, de koppeling van jodotyrosinen tot jodothyroninen, de afbraak van thyreoglobuline en het vermogen jodotyrosinen te dejoderen.

§ 1. GESTOORDE CONCENTRERING VAN JODIDE

Deze stoornis betreft de eerste trap van de vorming van de schildklierhormonen, n.l. de jodidepomp, het jodide concentrerend vermogen van de schildklier.

Federman e.a. (1958) hebben waarschijnlijk voor het eerst een

patiënt met deze stoornis beschreven. Zij bestudeerden een hypothyreotische cretin van 15 maanden, die reeds bij de geboorte een struma had, dat mechanische bezwaren gaf. Door substitutietherapie werd de krop kleiner. Zowel voor als na toediening van TSH bleek de schildklier geen jodium op te nemen.

Stanbury en Chapman (1960) hebben een patiënt met deze stoornis uitvoerig onderzocht. Bij een vijftienjarige jongen, die sinds zijn geboorte hypothyreotisch was, had zich sinds kort een struma ontwikkeld. Van een speurdosis radioactief jodium bleek de schildklier maar heel weinig op te nemen. De speekselklieren en de maagmucosa konden geen jodium concentreren. Schildklierweefsel van deze patiënt, bij biopsie verkregen, bleek ook in vitro geen jodium te concentreren.

De schrijvers menen, dat deze patiënt niet in staat is jodide in de schildklier te concentreren en dat het percentage van het toegediende ^{131}J , dat toch in de schildklier opgenomen werd, slechts door diffusie in de schildklier kwam. Uitgaande van deze gedachte hebben zij de patiënt driemaal daags 1 mg kaliumjodide gegeven. Binnen 4 weken was zijn grondstofwisseling van -38% tot -1% gestegen; zijn schildklier was veel kleiner geworden en zijn hypothyreoidie verdwenen. Door de hoge jodiumconcentratie in het bloed diffundeerde er zoveel jodium in de schildklier, dat er voldoende schildklierhormonen geproduceerd konden worden. Afgezien van het gestoorde concentreringsvermogen was de hormoonsynthese van deze patiënt dus normaal. De stoornis zou bij hem niet tot uiting zijn gekomen als hij in een omgeving gewoond had, waar hij per dag 1 mg jodium had kunnen opnemen (Stanbury 1960). Wolff e.a. (1964) verrichtten een analoog onderzoek en verkregen dezelfde resultaten bij de patiënt van Federman e.a. (1958).

§ 2. GESTOORDE ORGANISCHE BINDING

Bij deze afwijking is er een stoornis in de binding van het jodide aan de tyrosineradicalen van het thyreoglobulinemolecuul. Aangezien er bij het Pendred syndroom een stoornis in de organische binding aanwezig is, moge deze afwijking wat uitvoeriger besproken worden.

Stanbury en Hedge (1950) hebben als eersten een stoornis in de organische binding van het jodium beschreven bij drie hypothyreotische cretins met een krop, die uit één gezin kwamen. Toediening

van thiocynaat na een speurdosis radioactief jodium gaf een vermindering van de halsactiviteit van 70 tot 90 % vergeleken met de activiteit kort vóór het geven van thiocynaat. (Zie voor de beschrijving van deze patiënten hoofdstuk 2.) De vierde cretin uit dit gezin is summier beschreven door Lerman e.a. (1946). In 1951 beschreef Stanbury nog een hypothyreotische cretin met een krop. Het was een meisje van 13 jaar, dat ging spreken op haar derde jaar. Na thiocynaat verminderde de halsactiviteit met 75 %.

Lelong e.a. (1956) beschrijven een tienjarige jongen, die geestelijk en lichamelijk vertraagd was en pas op zijn vijfde jaar ging spreken. Hij had een lichte hypothyreoidie en geen struma. Thiocynaat gaf zowel op de vierde als op de zevende dag na een speurdosis ^{131}J een vermindering van ongeveer 30 % van de halsactiviteit.

Schultz e.a. (1957) hebben een 34-jarige hypothyreotische cretin, die wel kon spreken, onderzocht uit een gezin met dertien kinderen, onder wie vier cretins. Na toediening van thiocynaat daalde de activiteit boven het struma met 50 %.

Clayton e.a. (1958) beschrijven een negerfamilie met zes kinderen, van wie de ouders gezond waren. Vier kinderen, een jongen en drie meisjes, hadden een krop. Bij het oudste ontstond deze op zijn veertiende jaar, bij het jongste was de krop reeds bij de geboorte aanwezig. Zij hadden beiden een groot struma en de andere twee kinderen hadden een kleine krop. Bij het oudste en het jongste kind was er een hoge en snel oplopende halsactiviteit na een speurdosis radioactief jodium. Bij de beide anderen was deze laag. Thiocynaat deed bij het oudste kind de halsactiviteit verminderen met 65 %, bij het jongste slechts met 10 %. De beide anderen gaven een daling van 50 % te zien, vergeleken met de activiteit vóór de toediening van thiocynaat. Bij één van de kinderen die geen struma hadden, had thiocynaat geen invloed op de halsactiviteit*). Alle kinderen waren euthyreotisch met een normaal BM en een normaal PBI. Bij het oudste en het jongste kind werden thyroxine en trijodothyronine in het serum gevonden. Therapie met schildklierhormonen bij het jongste kind deed het struma verdwijnen. Helaas wordt over het gehoor van deze kinderen niets medegedeeld. Bij twee van de vier patiënten werd een discrepantie tussen het PBI en het BEI gevonden. Dit zou kunnen wijzen op het aanwezig zijn van abnor-

*) Onder „thiocynaat heeft geen invloed op de halsactiviteit” wordt verstaan, dat thiocynaat de halsactiviteit niet deed dalen.

male jodoproteïnen in het serum. Latere bepalingen van het PBI waren echter veel lager, zodat het bestaan van een discrepantie tussen het PBI en het BEI toch wel dubieus is. Wiener en Lindeboom (1964) overwogen of een bij deze patiënten eventueel aanwezig abnormaal thyreoglobuline in de schildklier de oorzaak kan zijn van circulerende jodoproteïnen alsook van de stoornis in de organische binding.

Federman e.a. (1958) vonden, dat bij een hypothyreotische cretin 90 % van de halsactiviteit verdween na toediening van thiocynaat.

In de Nederlandse literatuur hebben Coenegracht en Ramaekers (1958) een hypothyreotische vrouw van 30 jaar beschreven. De diagnose hypothyreoidie was reeds gesteld, toen zij zes weken oud was. Zij had een struma en sprak nauwelijks verstaanbaar. Na thiocynaat werd de halsactiviteit 55 % lager.

Buchanan en Crooks (1959) beschrijven een hypothyreotische vrouw van 30 jaar, die sinds haar vroege jeugd een struma had. Vier uur na een speurdosis ^{131}J was de halsactiviteit 64 % van de toegediende dosis. Na 48 uur was er nog maar 12 % in de schildklier en geen noemenswaardige hoeveelheid PB^{131}I in het bloed. Na perchloraat was de halsactiviteit 35 % verminderd. Zij was doof en sprak langzaam met een hese stem.

Gardner e.a. (1959) beschrijven vier hypothyreotische cretins, onder wie twee uit één gezin; alle vier hadden een struma. (Geval 1, 2, 3 en 6 van de auteurs). Na een speurdosis ^{131}J hadden twee een snel hoog oplopende halsactiviteit. De derde had een strumectomie ondergaan en bij de laatste was de halsopneming niet verhoogd. Bij alle vier werd een gestoorde organische binding van het jodium gevonden. Bij de eerste twee was er een snelle en sterke daling van de halsactiviteit na toediening van thiocynaat – in één geval 75 %. Bij de laatste bedroeg de daling 50 %. Bij de eerste werd in de schildklier (na operatie) een minimale hoeveelheid monojodotyrosine aangetoond, bij de tweede en derde werd in de schildklier en in het serum geen organisch gebonden jodium gevonden. Bij de laatste was thyroxine in de schildklier aantoonbaar en ook werd een spoor thyroxine in het serum gevonden (zie voor deze laatste patiënt ook dit hoofdstuk § 6b).

Floyd e.a. (1960) vermelden een euthyreotische vrouw van 72 jaar, die viermaal wegens een struma geopereerd was. Thiocynaat deed 35 % van de halsactiviteit verdwijnen. Ook hebben deze schrijvers bij 6 van hun 9 patiënten met een nodeus struma, in wier familie

veel krop voorkwam, een daling van de halsactiviteit na thiocynaat beschreven, variërend van 11 tot 75 %; bij 1 van de 11 patiënten, in wier familie geen struma voorkwam, was de daling 25 %. Alle patiënten hadden een nodeus struma, waren euthyreotisch en niet doof. Er wordt echter door de schrijvers niet vermeld of er van deze patiënten audiogrammen gemaakt zijn. (Zie voor deze patiënten ook hoofdstuk 6 § 12.)

De drie hypothyreotische cretins, die door Zondek e.a. (1958, 1959, 1960, 1961, 1963) beschreven zijn, hebben waarschijnlijk ook een stoornis in de organische binding van het jodium. Er was een hoge en snelle stijging van de halsactiviteit na ^{131}J en ook weer een snelle daling. Bij één van hen deed thiocynaat de halsactiviteit bijna volledig verdwijnen (Zondek e.a. 1961, 1963); ook was bij deze patiënt het BI^{131}I verhoogd.

De familie van deze cretins is door Leszynsky (1964) bestudeerd. De auteur meent, dat de stoornis in deze familie een incompleet dominant erfelijke aandoening is.

De stoornis in deze familie kan echter met evenveel recht beschouwd worden als een recessieve aandoening. De moeder van de cretins heeft een struma en cretinoïde verschijnselen. Indien de stoornis als recessief erfelijk beschouwd wordt, moet de vader heterozygoot zijn. Hoewel de ouders consanguiniteit ontkenden, is die niet geheel uitgesloten. Zij komen uit Irak uit een besloten Joodse gemeenschap, waarin veel consanguine huwelijken voorkomen. Tegen een recessief karakter van de stoornis zou kunnen pleiten, dat het tweede kind van de oudste broer van de cretins, die zelf gezond is, cretinoïde verschijnselen heeft. Men zou, als de stoornis recessief is en als het kind de stoornis heeft, dan moeten aannemen, dat ook de vrouw van die oudste broer heterozygoot voor dezelfde stoornis is. Overigens is de beoordeling van dit kind met cretinoïde kenmerken moeilijk. Het heeft geen struma, het vertoont bilateraal het volledig ontwikkeld beeld van de ziekte van Perthes, de halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J was normaal en een onderzoek met thiocynaat is niet verricht. Het is dus allerminst aangetoond, dat dit kind een stoornis in de organische binding heeft. Vermeld dient nog te worden, dat slechts bij één lid van de gehele familie, die door Leszynsky beschreven is, een onderzoek met thiocynaat verricht is en toen werd ook nog bij die patiënt een verhoogd BI^{131}I gevonden.

Fraser (1964) heeft uit de literatuur 39 patiënten met een stoornis in de organische binding verzameld, van wie ook bekend was het

aantal broers en zusters dat de stoornis niet had. Uit zijn getallen leidt hij af, dat de stoornis een recessief erfelijk karakter heeft.

Parker en Beierwaltes (1961) hebben een stamboom gepubliceerd van twee gelieerde families met 90 leden uit vier generaties. In de ene familie kwam een gezin voor met 11 kinderen, van wie er 7 cretins waren en in de andere familie een gezin met 7 kinderen, onder wie 2 cretins. De oudere cretins hadden een struma, de jongere niet. De halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J liep bij de cretins snel op en daalde ook weer snel. Bij vier cretins werd de invloed van thiocynaat op de halsactiviteit nagegaan. Van de activiteit was na thiocynaat 50 tot 75 % uit de hals verdwenen. In serum en urine werd chromatografisch nauwelijks organisch gebonden jodium aangetoond. Drie van de vier ouders der beide gezinnen, waarin de cretins voorkwamen, konden onderzocht worden. Thiocynaat had bij hen geen invloed op de halsactiviteit, hoewel de beide moeders (tante en nicht) een struma hadden. De curve van de halsactiviteit had bij de ouders een normaal verloop. Ook bij tien andere familieleden van de cretins werd geen effect van thiocynaat gezien.

De schrijvers concluderen, dat de stoornis in de organische binding een recessief erfelijke aandoening is. Bij de beide moeders, die heterozygoot zijn, is met behulp van thiocynaat geen gestoorde organische binding aan te tonen, hoewel zij wellicht toch, gezien haar struma, een verminderd vermogen hebben om jodium organisch te binden. Dit is dan in tegenstelling tot sommige heterozygote familieleden van patiënten met een dejodasestoornis bij wie, door het toedienen van radioactief DIT, wel een verminderde dejoderingscapaciteit aangetoond kan worden (Stanbury e.a. 1956b; McGirr e.a. 1959a,b).

Baschieri e.a. (1961) beschrijven 7 euthyreotische patiënten met een struma simplex, bij wie de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat daalde (een vermindering variërend van 3,9 tot 65 %). Deze patiënten waren geen cretins en waren niet doofstom. Het struma was bij hen ontstaan in die levensfasen – puberteit en zwangerschap – waarin de schildklier neigt tot een zekere graad van hyperplasie.

Eén van deze patiënten, bij wie 65 % van de halsactiviteit na perchloraat verdwenen was, heeft twee normale zwangerschappen doorgemaakt. De beide kinderen waren hypothyreotische cretins met een struma. Perchloraat deed bij de één 84 % en bij de ander 75 % van de halsactiviteit verdwijnen. De vader was normaal. Een

zelfde situatie werd in een andere familie gevonden. Daar was ook de vader normaal en bij de moeder was er een gestoorde reactie op perchloraat, hoewel zij geen struma had. Twee van hun drie kinderen waren hypothyreotische cretins met een struma, bij wie een daling van de halsactiviteit na perchloraat gevonden werd (een vermindering van 89 % en 27 %).

De schrijvers menen, dat het zeer onwaarschijnlijk is, dat in beide families de gezonde vader een recessieve drager is van de aandoening. Zij beschouwen de stoornis in de organische binding als een dominant erfelijke aandoening. Parker en Beierwaltes (1961) hebben echter kinderen met een stoornis in de organische binding beschreven, wier ouders geen abnormale reactie na perchloraat vertoonden. Het is dus waarschijnlijker, dat bij de hiervoor beschreven patiënten van Baschieri e.a. de ogenschijnlijk normale vaders heterozygote dragers waren van een recessief gen en de moeders homozygote.

Robbins (1963) vermeldt een hypothyreotische patiënt met een struma, bij wie een stoornis in de organische binding gevonden werd en in wiens bloed ook circulerende jodoproteinen aanwezig waren. *)

Bespreking

De meeste van de beschreven patiënten met een gestoorde organische binding van het jodium zijn hypothyreotisch; enkelen zijn euthyreotisch (Clayton e.a. 1958; Floyd e.a. 1960; Baschieri e.a. 1961).

De meesten hebben een struma; Lelong e.a. (1956) beschrijven echter een jongen van 10 jaar, die geen struma had. Wellicht zou dit op latere leeftijd nog ontstaan zijn.

Het familiair voorkomen van de stoornis in de organische binding is vooral duidelijk in de families, die Stanbury en Hedge (1950) en die Parker en Beierwaltes (1961) beschreven. De stoornis wordt meestal beschouwd als een recessief erfelijke aandoening (Stanbury 1960; Parker en Beierwaltes 1961; Fraser 1964), maar sommigen menen, waarschijnlijk ten onrechte, dat deze een dominant erfelijk karakter heeft (Baschieri e.a. 1961; Leszynsky 1964).

*) De patiënten die een stoornis in de organische binding van het jodium hebben en die men kan beschouwen als lijders aan het Pendred syndroom, zijn hier niet beschreven.

De oorzaak is waarschijnlijk een deficiëntie van een enzym, het peroxydase, dat het jodide oxydeert.

De halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J vertoont niet steeds hetzelfde verloop. Soms is er een snelle en hoge stijging en dan weer een snelle daling, die bepaald wordt door de snelheid waarmee het jodium uit het bloed via de nieren verdwijnt (Buchanan en Crooks 1959; Gardner e.a. 1959). Soms is de halsactiviteit niet verhoogd (Schultz e.a. 1957; Clayton e.a. 1958). In andere gevallen ontstaat na een aanvankelijke stijging een plateau en vervolgens een minder snelle daling van de halsactiviteit, voornamelijk bepaald door de renale klaring van jodide, de opneming van jodide in de schildklier en de mate waarin dit organisch gebonden wordt (Stanbury en Hedge 1950; Lelong e.a. 1956; Schultz e.a. 1957).

Toediening van thiocynaat of perchloraat veroorzaakte in alle gevallen een snelle daling van de halsactiviteit. Gelijk met deze daling neemt de radioactiviteit van het bloed toe, doordat het jodide uit de schildklier verdreven wordt. Perchloraat en thiocynaat remmen tijdelijk het jodiumconcentrerend vermogen van de schildklier en verdrijven het jodide – het niet organisch gebonden jodium – uit de schildklier. Hoe ernstiger de stoornis in de organische binding is, des te groter is de daling van de halsactiviteit na toediening van perchloraat. De ernst van de stoornis in de organische binding bepaalt ook de hoeveelheid jodotyrosinen en jodothyroninen, die in de schildklier gevonden wordt (Stanbury e.a. 1955a; Gardner e.a. 1959).

Bij sommige patiënten met een gestoorde organische binding zijn in het serum jodoproteinen aanwezig of wordt een verhoogd radioactief BII gevonden (Clayton e.a. 1958; Gardner e.a. 1959; Zondek e.a. 1961; Robbins 1963). Dit kan volgens Wiener en Lindeboom (1964) verklaard worden door de aanwezigheid van een abnormaal thyreoglobuline, waardoor de organische binding van het jodium aan de tyrosylresten bemoeilijkt is en dit abnormale thyreoglobuline zou niet geheel gehydrolyseerd kunnen worden. (Bij aanwezigheid van een dergelijk abnormaal thyreoglobuline zou ook de koppeling van jodotyrosinen bemoeilijkt kunnen zijn).

Patiënten, die met antithyreotica van het thiocarbamidetype behandeld worden, krijgen een iatrogene stoornis in de organische binding, vergelijkbaar met die van de bovenbeschreven patiënten (Stanbury e.a. 1955a).

Onder de term „een gestoorde organische binding van het jodium”

wordt meestal verstaan een stoornis van de schildklier, waardoor het anorganische jodide niet, via een actieve jodiumvorm, aan tyrosine gebonden kan worden. Hieronder is dus zowel begrepen een stoornis in de oxydatie van het jodide tot actief jodium als een stoornis in de organische binding – in engere zin – van het geoxydeerde jodide aan tyrosine. Bij de patiënten, beschreven onder § 2 „Gestoorde organische binding”, is niet met zekerheid gebleken, of de stoornis lag in een onvermogen jodide te oxyderen, dan wel in een gestoorde binding van actief jodium aan tyrosine. Meestal is men van mening, dat het geoxydeerde jodide, wanneer de activiteit van het peroxydase enzym voldoende is om het jodide te oxyderen, vanzelf aan tyrosine gebonden wordt. Haddad en Sidbury (1959) meenden echter een stoornis in de organische binding „in engere zin” te hebben gevonden.

§ 3. GESTOORDE JODERING VAN TYROSINE

Haddad en Sidbury (1959) beschrijven een vijftienjarige hypothyreotische cretin, bij wie sinds een half jaar een struma bestond. Het struma was ontstaan na het staken van de behandeling met schildklierhormoon. Na een speurdosis ^{131}J was er bij hem een snelle, maar geen hoge opneming in de schildklier. In het plasma werd alleen radioactief jodide en werden geen gejodeerde tyrosinen of thyroninen gevonden. Thiocynaat veroorzaakte een snelle verdwijning van ongeveer 70 % van de halsactiviteit.

Celvrije extracten van het schildklierweefsel van deze cretin (bij operatie verkegen) werden geïncubeerd met ^{131}J . Chromatografisch bleken er geen jodotyrosinen te ontstaan, ook niet toen er een H_2O_2 genererend systeem aan toegevoegd werd. In extracten van normaal schildklierweefsel werden onder dezelfde omstandigheden wel jodotyrosinen gevonden.

Bij deze cretin was er dus ondanks het toevoegen van een H_2O_2 genererend systeem een gestoorde organische binding. Haddad en Sidbury (1959) noemen verschillende mogelijkheden, die dit kunnen verklaren. Het waarschijnlijkst is, dat deze patiënt een deficiëntie aan jodaseactiviteit heeft. Ook is het mogelijk, dat er eerst een katalytische hoeveelheid van een actieve jodiumvorm aanwezig moet zijn, voordat een H_2O_2 genererend systeem de jodering kan bevorderen. Tenslotte noemen zij de mogelijkheid, dat er een abnormaal

thyreoglobuline aanwezig kan zijn, dat niet gejodeerd kan worden. DeGroot e.a. (1958) en Lelong e.a. (1960) vonden echter, dat een abnormaal thyreoglobuline wel gejodeerd kon worden en dat thiocynaat geen of weinig invloed op de halsactiviteit had. Bij een jodasedeficientie kan thiocynaat de halsactiviteit doen verminderen door het radioactieve jodide uit de schildklier te verdrijven, waardoor het evenwicht tussen jodide en een actieve jodiumvorm in de richting van het jodide verschuift (Fawcett en Kirkwood 1954; Serif en Kirkwood 1956). Hoewel Haddad en Sidbury (1959) dus een deficiente jodaseactiviteit het meest waarschijnlijk achten, is het allerm minst uitgesloten, dat er hier een combinatie aanwezig is van een gestoorde peroxydase- en jodaseactiviteit. Het toevoegen van een H_2O_2 genererend systeem maskeert hier dan het bestaan van een peroxydase deficiëntie.

Stanbury (1963) beschouwt de stoornis, die Haddad en Sidbury (1959) beschreven, als een peroxydase deficiëntie. Hij baseert zijn mening op het werk van DeGroot en Davis (1962a,b,c). Deze onderzoekers hebben uit de schildklier van een schaap een complex geïsoleerd, dat werkt als een jodide-peroxydase en als een tyrosinejodase. Om in vitro MIT en DIT te maken heeft dit enzymcomplex een waterstofperoxydebron nodig. Dit H_2O_2 zou kunnen ontstaan uit zuurstof met de gereduceerde vorm van het enzym flavineadenine-dinucleotide. Hieruit volgt dus, dat de taak van het peroxydase niet zou bestaan in de vorming van H_2O_2 , maar in de omzetting van jodide tot een „actief jodium” met behulp van langs andere weg gevormd H_2O_2 . Met deze theorie kan volgens Stanbury (1963) de vondst van Haddad en Sidbury (1959) geheel verklaard worden door een peroxydasedeficiëntie. Het toevoegen van een H_2O_2 genererend systeem zal volgens deze theorie de organische binding van jodium bij een peroxydasedeficiëntie niet katalyseren.

§ 4. GESTOORDE VORMING VAN JODOTHYRONINEN - KOPPELINGSSTOORNIS

Stanbury e.a. (1955a) beschreven voor het eerst deze stoornis bij twee zusters, die beiden een krop en cretinoïde verschijnselen hadden. Haar ouders waren niet verwant, maar onder de voorouders kwamen minstens drie consanguine huwelijken voor (Stanbury 1960).

De jongste zuster, 25 jaar oud, werd het uitvoerigst onderzocht.

Sinds haar vierde jaar, toen de diagnose hypothyreoidie gesteld werd, heeft zij regelmatig schildklierhormonen gebruikt; op haar 17e jaar ontstond een struma. Zij had een normaal BM en het PBI was 5-6 μg %. Na een speurdosis ^{131}J was er een snelle hoge accumulatie in de hals tot bijna 100 % van de toegediende dosis en daarna een langzame vermindering van de halsactiviteit. Na toediening van methimazol, dat de organische binding van jodium blokkeert, daalde de halsactiviteit veel sneller, daar nu het jodium niet meer gereëitiseerd kon worden. Thiocynaat had geen invloed op de halsactiviteit. Na een aanvankelijk snelle uitscheiding van radioactief jodide in de urine bleef die een aantal dagen verhoogd. Chromatografisch werd in het serum een normale hoeveelheid T_4 en T_3 aangetoond. In de schildklier zelf werd na operatie slechts een spoor T_4 en veel MIT en DIT en jodide gevonden. De hoeveelheid jodium van de gehele schildklier was ongeveer 18 mg. De schrijvers berekenden, dat de hoeveelheid jodium, die door de schildklier gesecerneerd werd, meer dan vijfmaal de normale was. Dit kon niet alleen T_4 of T_3 zijn, want dan had de patiënt hyperthyreotische verschijnselen moeten vertonen.

De auteurs menen, dat er bij deze patiënt een gestoorde koppeling van jodotyrosinen tot thyroninen aanwezig is. Wellicht ontbreekt een koppelingsenzym, hoewel het bestaan van dit enzym nooit aangetoond is. Aanvankelijk werd bij deze patiënt te weinig schildklierhormoon gevormd, waardoor het cretinisme ontstond. Later werd de schildklier compensatoor hyperplastisch, met een grote aviditeit voor jodide en een snelle vorming van jodotyrosinen. Deze ontstonden in zo grote hoeveelheid, dat een, volgens de schrijvers misschien niet enzymatische, vorming van thyroxine mogelijk werd, waardoor de patiënt euthyreotisch werd. De overmaat jodotyrosinen werd na hydrolyse van het thyreoglobuline, gedejodeerd en het gesecerneerde jodide werd via de nieren uitgescheiden of weer opgenomen in de schildklier. Er is dus een snelle „turnover” van het jodium.

Lelong e.a. (1960) toonden bij een patiënt met een koppelingsstoornis een abnormaal thyreoglobuline aan. Zij beschrijven een jongen van 7 jaar, die sinds zijn geboorte een struma en een hypothyreoidie had. Het plasmajodium was 0.8 μg %. Na een speurdosis ^{131}J was er een snel oplopende en hoge halsactiviteit: na 4 uur 69 %, na 24 uur 75 % en na 4 dagen 48 % van de dosis. Thiocynaat had slechts een geringe invloed op de halsactiviteit. De urine bevatte in de eerste twee etmalen na de speurdosis slechts jodide en geen jodo-

tyrosinen. De plasma-activiteit was na 48 uur 0,8 % van de dosis per liter, waarvan 20 % als jodide. De schildklier bevatte (na strumectomie) weinig jodium (30-40 μg per gram schildklierweefsel). Chromatografisch waren zeer veel MIT, veel DIT, maar geen jodothyroninen in de schildklier te vinden en 14,6 % van de activiteit in de schildklier was jodide.

Bij deze patiënt vonden de auteurs een abnormaal thyreoglobuline, hetgeen zij als de meest waarschijnlijke oorzaak van het koppelingsdefect beschouwen.

Choufoer e.a. (1960) beschrijven een licht hypothyreotische vrouw van 34 jaar met een koppelingsstoornis (patiënt D van de auteurs). Het BM was -20 %, het PBI 1,3 μg %. Sinds haar veertiende jaar had zij een struma.

Bij het speuronderzoek met ^{131}J was er een snelle en hoge opneming in de hals, na 6 en 24 uur 76 %; daarna een daling, die iets sneller was dan normaal. In de urine werd op de tweede en volgende dagen een verhoogde uitscheiding van de activiteit gevonden, die bij chromatografisch onderzoek slechts uit radioactief jodide bleek te bestaan. De renale jodideklaring was normaal. Het PB^{131}I was normaal en in het serum werd voornamelijk thyroxine, jodide en een spoor T_3 aangetoond. Bij chromatografie van gehydrolyseerd schildklierweefsel bleek, dat ongeveer 80 % van de activiteit als jodotyrosinen en 10 % als jodide aanwezig was; er werd niet meer dan 1 % T_4 en geen T_3 aangetoond. De hoeveelheid jodium van de gehele schildklier was gering, ongeveer 3 mg. De dejodaseactiviteit van de perifere weefsels en de schildklier was normaal.

Na strumectomie was er minder dan 0,5 % van de praecoperatieve halsactiviteit achtergebleven en de uitscheiding van de activiteit in de urine daalde tot een fractie van de praecoperatieve hoeveelheid. De halveringstijd van de serumactiviteit bleek 6,3 dag te zijn. Uit deze postoperatieve bevindingen concluderen de schrijvers, dat de abnormale verwerking van het jodium het gevolg was van schildklierpathologie en niet van een perifere weefselstoornis.

Stanbury e.a. (1963) beschrijven een jongen van vijf jaar met een vier- tot vijfmaal te grote schildklier. Klinisch maakte hij geen hypothyreotische indruk, maar zijn skeletleeftijd was nog geen drie jaar en het BEI was 2,7 μg %.

Na een speurdosis radioactief jodium liep de halsactiviteit snel hoog op (na 2 uur 51 % en na 6 uur 56 %). Radioactief thyroxine verscheen langzaam in het bloed. Er werd geen T_3 gevonden, wel

een minimale hoeveelheid jodotyrosinen en een jodoproteïne (gejodeerd albumine, minder dan 13 % van de bloedactiviteit). In de urine was alleen jodide te vinden; de uitscheiding van jodide was op de tweede en de volgende dagen verhoogd. In een schildklierbiopt werd chromatografisch na hydrolyse veel MIT en DIT gevonden en heel weinig T_4 (minder dan 2 % van de totale activiteit). Het thyreoglobuline in de schildklier van deze patiënt gedroeg zich bij electrophorese en ultracentrifuge precies zoals normaal thyreoglobuline. Het was alleen iets beter oplosbaar in fosfaatbuffer dan normaal thyreoglobuline.

De auteurs menen, dat bij hun patiënt de koppelingsstoornis niet het gevolg is van een abnormaal thyreoglobuline. Voor een gestoorde enzymatische koppelingsreactie zijn er echter ook geen overtuigende argumenten. De langzame vorming van thyroxine bij deze patiënt zou volgens hen kunnen wijzen op een niet enzymatische koppeling van jodotyrosinen. De exacte oorzaak van de koppelingsstoornis bleef onopgehelderd.

Bespreking

Het is niet met zekerheid aangetoond, dat de vorming van jodothyroninen uit jodotyrosinen enzymatisch geschiedt. Evenmin, dat het ontbreken van een koppelingsenzym verantwoordelijk is voor de stoornis bij de patiënten met het koppelingsdefect. Bij deze patiënten zou het gevormde thyroxine dan langzamer op een niet enzymatische wijze kunnen ontstaan. (Stanbury e.a. (1963) vonden een veel langzamer verlopende thyroxinevorming dan normaal).

Een koppelingsdefect zou het gevolg kunnen zijn van een deficiëntie van een koppelingsenzym, maar ook van een abnormale structuur van het thyreoglobuline. Wellicht komen beide voor. Le-long e.a. (1960) vonden bij een patiënt met een koppelingsstoornis een abnormaal thyreoglobuline in de schildklier. Stanbury e.a. (1963), vonden geen duidelijk abnormaal thyreoglobuline.

De meeste patiënten met een koppelingsstoornis zijn hypothyreotisch; sommigen zijn euthyreotisch (McGirr 1960). Dat de koppelingsstoornis soms familiair voorkomt, blijkt uit de gegevens van de patiënten van Neimann e.a. (1959).

Meestal is de halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J snel hoog oplopend; soms is er geen hoge opneming (Mosier e.a. 1958). Thio-cyanaat of perchloraat doet de halsactiviteit niet dalen. Verder zijn

kenmerkend voor het koppelingsdefect: de verhoogde uitscheiding van radioactief jodide in de urine op de tweede en volgende dagen na een speurdosis ^{131}J ; het niet of nauwelijks aantoonbaar zijn van jodothyroninen in de schildklier, terwijl deze wel in het serum kunnen voorkomen; het aanwezig zijn van radioactief jodium in de schildklier voornamelijk als jodotyrosinen en ook als jodide.

§ 5. GESTOORDE HYDROLYSE VAN THYREOGLOBULINE

a. *Geen hydrolyse van thyreoglobuline*

Een van de eerste vermeldingen van een gestoorde synthese van schildklierhormonen is te vinden bij Hamilton e.a. (1943). Zij beschrijven twee hypothyreotische cretins, bij wie na een speurdosis ^{131}J de halsactiviteit na 24 uur respectievelijk 48 en 31 % bedroeg. In de schildklier werd door chemische analyse een laag normale hoeveelheid thyroxine gevonden. De schrijvers menen, hoewel zij niet in staat waren het PBI te bepalen, dat bij deze patiënten de schildklier geen hormoon kon secerner.

Reinwein (1962) vond bij een sporadische cretin in de schildklier in het geheel geen proteaseactiviteit; hij meent, dat bij zijn patiënt het cretinisme het gevolg is van een aangeboren stoornis in dit enzym en dat die verantwoordelijk is voor een verminderde thyroxine synthese.

Hoewel dus niet met zekerheid is aangetoond, dat er patiënten voorkomen, die in hun schildklier thyreoglobuline niet kunnen hydrolyseren, zijn er in de hiervoor genoemde onderzoeken toch wel enige aanwijzingen voor te vinden.

b. *Abnormale hydrolyse van thyreoglobuline*

Een discrepantie tussen het PBI en BEI kan door jodotyrosinen veroorzaakt worden, maar ook door de aanwezigheid van jodoproteïnen (-peptiden) in het serum. Deze laatste komen bij een abnormale hydrolyse van thyreoglobuline uit de schildklier in het serum.

Jodoproteïnen zijn eveneens gevonden in het serum van patiënten met een thyreoiditis van Hashimoto (Owen en McConahey 1956) en in het serum van patiënten met een schildkliercarcinoom zowel na een speurdosis als na een therapeutische dosis radioactief jodium (Owen e.a. 1960). Ook bij patiënten met een thyreotoxicosis (Stan-

bury en Janssen 1962) of met een atoxisch nodeus struma (Dowling e.a. 1961) of met een endemische krop (Lambert en Hintze 1962; Lamborg e.a. 1963) zijn jodoproteïnen in het serum gevonden. Bij patiënten met een endemische krop vonden Beckers en de Visscher (1962) een verminderde proteolytische activiteit in de schildklier.

Horst en von Harnack (1953) beschreven twee hypothyreotische vrouwen met een struma. De halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J was hoog en in het serum werd een verhoogd radioactief BII aangetroffen.

Whitelaw e.a. (1956) beschrijven een achtjarige hypothyreotische cretin zonder krop. Het PBI was 11.2 μg %. Na een speurdosis ^{131}J was de halsopneming na 24 uur 100 % en na 7 weken nog 25 %. Thiocynaat had geen invloed op de halsactiviteit. In het serum werden jodoproteïnen gevonden.

DeGroot e.a. (1958) onderzochten een cretin van 28 jaar met een krop. De halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J was verhoogd (na 24 uur 57 %; na 72 uur 43 %). Thiocynaat had geen invloed op de halsactiviteit. Ingespoten gemerkt T_4 en DIT werden op normale wijze afgebroken en verwerkt. In het serum was 60 tot 65 % van het PB^{131}I niet in butanol oplosbaar, terwijl bij normalen 90 % wel in butanol oplosbaar is. Het BE^{131}I bleek uit T_4 en T_3 te bestaan. Het BI^{131}I bestond uit jodoproteïnen met een loopsnelheid bij electrophorese als albumine en zij werden niet, zoals het thyreoglobuline, in het alpha globulinegebied gevonden. Bij hydrolyse van de jodoproteïnen werden MIT, DIT, T_3 en T_4 gevonden. Werner e.a. (1957a) vonden loopsnelheden van de jodoproteïnen over alle fracties verdeeld bij een soortgelijke patiënt (die opvallenderwijs geen struma had en toch reeds 44 jaar was).

De schrijvers (DeGroot e.a. 1958) overwegen twee mogelijkheden evenals Werner e.a. (1957a). Er is bij deze patiënt in de schildklier of een normaal thyreoglobuline, dat op een abnormale wijze gehydrolyseerd wordt, of een abnormaal thyreoglobuline, dat niet goed op de normale wijze gehydrolyseerd kan worden. Het laatste achten zij het meest waarschijnlijk, omdat de circulerende jodoproteïnen door trypsine niet geheel gehydrolyseerd werden, terwijl normaal thyreoglobuline wel geheel gehydrolyseerd kan worden.

In de Nederlandse literatuur werd door Tegelaers en Verdonck (1958) een hypothyreotische cretin van 8 jaar met een struma beschreven. Het PBI was 9.4 μg % en na een speurdosis ^{131}J liep de

halsactiviteit hoog op (na 24 uur 85 %). Thiocynaat had geen invloed op de halsactiviteit. De plasma-activiteit was verhoogd (na 48 uur 1.9 % per liter) en er was nauwelijks BE¹³¹I aanwezig. Na hydrolyse van het BI¹³¹I was er wel duidelijk BE¹³¹I te vinden.

Protease, na operatie bereid uit de schildklier van deze patiënt, kon normaal thyreoglobuline wel hydrolyseren, maar uit deze schildklier was geen normaal thyreoglobuline te bereiden. Wel werd in de schildklier een abnormaal eiwit gevonden met een electrophoretische loopsnelheid overeenkomend met die van albumine.

De auteurs concludeerden, dat bij deze hypothyreotische patiënt circulerende jodoproteïnen aanwezig waren en dat in de schildklier een abnormaal eiwit voorkwam, dat door de proteasen niet normaal gehydrolyseerd kon worden.

DeGroot en Stanbury hebben in 1959 zes patiënten met circulerende jodoproteïnen beschreven. Allen hadden zij een normaal of laag PBI en een verhoogde halsactiviteit na een speurdosis ¹³¹J. Bij vijf patiënten werden in de urine gejodeerde, in butanol onoplosbare, componenten gevonden en bij twee patiënten van wie schildklierweefsel ter beschikking was, werden in dit weefsel abnormale gejodeerde eiwitten aangetoond.

Koutras e.a. (1960a) beschrijven een cretin van 54 jaar met een krop. Zij hebben bij deze patiënt de jodiumstofwisseling uitvoerig onderzocht. De halsactiviteit was zowel na 4 als na 48 uur hoog (resp. 59 % en 63 %); de jodideklaring van de schildklier was hoog, evenals de absolute jodiumopneming van de schildklier. In het plasma was het anorganisch jodium normaal, hetgeen erop wees, dat er geen jodiumdeficiëntie bestond. Het PBI was laag (2.9 µg %); het PB¹³¹I was normaal, maar 75 % hiervan was met butanol niet te extraheren. TSH-toediening deed het PB¹³¹I 41 % stijgen; in de urine werd geen verhoogd percentage organisch gebonden jodium gevonden. De resultaten van deze onderzoeken, nl. de verhoogde jodideklaring en absolute jodiumopneming van de schildklier, alsmede het normale anorganische jodium en het lage organisch gebonden jodium in het plasma, wijzen volgens de auteurs op het bestaan van een dyshormonogenese.

Chavarria e.a. (1960) beschrijven een 23 jaar oude cretin met een krop. Zij was ernstig hypothyreotisch en idioot. Het PBI was 3 µg %. Chromatografisch werden in het bloed geen jodotyrosinen noch jodothyroninen aangetoond; er was slechts een in butanol onoplosbare component, die bij electrophorese een loopsnelheid als albumine

had. In dit BII werden na hydrolyse MIT, DIT, T₃ en T₄ gevonden. In de urine bleken chromatografisch MIT, DIT, T₃, T₄ en BII aanwezig te zijn.

Bij deze patiënt waren er dus in het bloed geen actieve schildklierhormonen, slechts niet actieve jodoproteïnen. Dit verklaart de ernstige hypothyreoidie van de patiënt.

Wiener en Lindeboom (1963) beschrijven een euthyreotische vrouw van 58 jaar, die sinds haar vijfde jaar een struma had. BM +14 %, PBI 3.1 µg % en BEI 0.6 µg %. Na een speurdosis ¹³¹J was de halsactiviteit na 1 uur 46 % en na 24 uur 59 %. In het bloed was een groot deel van de activiteit aanwezig als eiwitachtige gejodeerde componenten. Deze patiënt was ondanks het lage BEI euthyreotisch. Dit kon niet verklaard worden door afwezigheid van TBG; ook bestond het BEI niet hoofdzakelijk uit T₃; wel was er een te korte biologische halveringstijd van ingespoten radioactief T₄. De schrijvers menen, dat wellicht het BII bij deze patiënt toch enige fysiologische activiteit kan hebben. Voor een recent en uitvoerig literatuuroverzicht van de circulerende jodoproteïnen zij verwezen naar het artikel van deze auteurs.

Bespreking

De patiënten met een abnormale hydrolyse van thyreoglobuline zijn meestal hypothyreotisch, soms euthyreotisch (Wiener en Lindeboom 1963). De stoornis wordt soms beschouwd als een recessief erfelijke aandoening (Fraser 1964). In andere gevallen is er een dominante erfelijkheid (Van Wyk e.a. 1961, 1962).

De halsactiviteit na een speurdosis ¹³¹J loopt vaak snel, veelal hoog op en daalt meestal niet snel. Perchloraat doet de halsactiviteit niet dalen.

Bij deze patiënten bestaat een discrepantie tussen het PBI en het BEI. In het bloed komen jodoproteïnen of jodopeptiden voor. Bij hydrolyse van deze verbindingen worden de jodotyrosinen en jodothyroninen gevonden, die ook in het normale thyreoglobuline in de schildklier aanwezig zijn (DeGroot e.a. 1958).

In de urine kunnen niet alleen het BII, maar ook vrij MIT, DIT, T₃ en T₄ gevonden worden, waarschijnlijk afkomstig van hydrolyse van BII in de nier, zelfs wanneer deze stoffen in het serum niet te vinden zijn (Chavarria e.a. 1960).

In de schildklier worden soms abnormale gejodeerde eiwitten

aangetroffen (Tegelaers en Verdonck 1958; DeGroot en Stanbury 1959). De tyrosinen uit deze eiwitten kunnen wel gejodeerd worden, want perchloraat heeft geen invloed op de halsactiviteit. Er bestaat ook geen gestoorde koppeling van jodotyrosinen tot jodothyroninen bij deze abnormale thyreoglobulinen, want na hydrolyse van de circulerende jodoproteinen uit het serum is er een duidelijke activiteit van T_3 en T_4 aanwezig.

Hoewel dus soms in de schildklier een abnormaal thyreoglobuline gevonden werd, is het niet met zekerheid bekend of dit altijd de oorzaak is van het verschijnen van circulerende jodoproteinen in het serum. Er is nog een tweede mogelijkheid, nl. dat er een normaal thyreoglobuline gevormd wordt, dat niet geheel gehydrolyseerd kan worden.

§ 6a. GESTOORDE DEJODERING VAN JODOTYROSINEN

Bij deze stoornis is er een deficientie of ontbreken van het enzym dejodase, waardoor de bij de afbraak van thyreoglobuline vrij komende jodotyrosinen niet gedejodeerd kunnen worden; deze jodotyrosinen komen in het bloed en worden met de urine uitgescheiden. Het jodium uit deze jodotyrosinen gaat dus verloren en kan niet meer, zoals normaliter het geval is, voor de vorming van jodothyroninen gebruikt worden, zodat er een tekort aan schildkliershormoon ontstaat ten gevolge van een relatieve jodiumdeficientie.

In 1955(b) beschreven Stanbury e.a. een hypothyreotische man van 27 jaar, die in Leiden onderzocht werd (patiënt A van de auteurs). Hij had sinds zijn geboorte een struma. Het BM was -29% en het PBI $0.5 \mu\text{g } \%$. Na een speurdosis ^{131}J werd een snel en hoog oplopende halsactiviteit gevonden. Na $2\frac{1}{2}$ uur was de activiteit 74% , na 24 uur 36% en na 48 uur 25% , daarna was de daling minder snel. In de urine werd in het eerste etmaal 36% en in het tweede etmaal 17% van de toegediende dosis uitgescheiden. Na 7 dagen daalde de activiteit in de urine even snel als de halsactiviteit. In de urine werd 41 tot $73 \mu\text{g } ^{127}\text{J}$ per dag uitgescheiden.

Na een intraveneuze speurdosis ^{131}J daalde de bloedactiviteit zeer snel; na 70 minuten begon deze weer te stijgen. Na twee uur werden chromatografisch in het serum reeds MIT en DIT aangetoond en ook reeds een weinig T_4 en T_3 . Na vier uur was er meer van al deze componenten aanwezig, daarna daalde de hoeveelheid jodotyrosinen.

De hoeveelheid jodium in de schildklier (na operatie) was sub-

normaal (3.25 mg in de gehele klier); er werden weinig jodide, T_3 en T_4 en veel MIT en DIT aangetoond.

Na inspuiting van radioactief DIT was bijna alle activiteit in de urine aanwezig als onveranderd DIT en van ingespoten radioactief MIT werd maar 4.6% in de urine van de eerste vier uur als jodide gevonden (Stanbury e.a. 1956b). De uitkomsten van dit onderzoek met MIT en DIT, in vivo toegediend, lagen ver buiten de waarden, die bij normalen gevonden werden (Stanbury e.a. 1956a).

Een broer van deze patiënt werd in 1956 (b) door Stanbury e.a. uitvoerig beschreven (patiënt B der auteurs). Bij hem werd eveneens een gestoorde dejodering van jodotyrosinen gevonden. Schildklierweefsel van deze patiënt bleek in vitro niet in staat DIT te dejoderen (Querido e.a. 1956).

Stanbury e.a. (1956b) hebben vijf euthyreotische familieleden van een hypothyreotisch meisje met een dejodasestoornis onderzocht (patiënt C der auteurs). Bij deze vijf familieleden, van wie er vier een krop hadden, werd radioactief DIT ingespoten. De activiteit in de urine was voor een groot deel jodide, maar vergeleken met normalen scheidden zij toch een groter deel van het toegediende DIT onveranderd uit.

Choufoer e.a. (1960) beschreven twee kinderen uit één gezin met een dejodasestoornis. Het jongste kind, een hypothyreotisch meisje (patiënt F der auteurs) werd onderzocht toen zij 16 maanden oud was. Het PBI was $0.5 \mu\text{g } \%$. De halsactiviteit bedroeg 24 uur na een speurdosis ^{131}J 14% . De serumactiviteit was na 24 uur 3.5% van de dosis per liter. In een portie urine, geloosd 9 uur na de speurdosis bevond zich 10% van de toegediende dosis. Chromatografisch werd in de urine bijna geen jodide, maar wel MIT, metabolieten van MIT, en DIT gevonden. Uit deze uitkomsten bleek, dat de grootste halsactiviteit eerder dan 24 uur na de speurdosis gevonden zou zijn en dat deze veel hoger dan 14% geweest moest zijn.

Het meisje werd een jaar met 20 mg schildklierpoeder per dag behandeld. Drie weken na het staken van deze therapie werd zij opnieuw onderzocht. Het PBI was toen $5.3 \mu\text{g } \%$. 24 uur na het toedienen van een dosis ^{131}J was de maximum halsactiviteit 60% . De daling, die daarna optrad, was nog wel sneller dan normaal, maar kennelijk langzamer dan vóór de therapie (na 11 dagen was de halsactiviteit 30%). Na 96 uur was de serumactiviteit 2.59% per liter en deze activiteit bleek voornamelijk uit T_4 te bestaan. In de urine bestond het grootste gedeelte van de activiteit in het eerste etmaal

uit jodide en verder werden veel MIT, veel DIT en metabolieten van MIT gevonden.

Het was dus opvallend bij dit meisje, dat er na een jaar behandeling een verandering in de jodiumstofwisseling was opgetreden. De „turnover” van het jodium in de schildklier was veel langzamer geworden. Toch was de stoornis, waaraan zij leed, niet genezen. In de urine werden nog steeds jodotyrosinen uitgescheiden. Zes weken na het staken van de therapie had zij nog een normaal PBI en gezien de serumchromatografie moet dit voornamelijk T_4 geweest zijn.

De schrijvers verklaren de kinetische veranderingen van de jodiumstofwisseling door aan te nemen, dat als gevolg van de behandeling de schildklier in staat geweest is jodium te stapelen. Tevens bleek uit dit onderzoek, dat bij deze patiënt de thyroxinesynthese fundamenteel normaal was. Waarom bij een broer van deze patiënt, die eveneens een dejodasestoornis had, een behandeling met schildklierpoeder niet dezelfde kinetische veranderingen veroorzaakte, hebben de auteurs niet kunnen verklaren.

Dat bij een dejodasestoornis de thyroxinevorming fundamenteel normaal is en dat de patiënt hypothyreotisch is door het verlies van grote hoeveelheden jodium in de urine in de vorm van jodotyrosinen, werd aangetoond door Choufoer (1961).

Een vijfjarig meisje was een jaar behandeld met schildklierpoeder. Drie weken na het staken van de therapie werd zij onderzocht. Het verloop van de halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J was toen vergelijkbaar met dat van het hiervoor beschreven meisje, toen zij ook een jaar behandeld was. Gedurende twee weken na het onderzoek bleef het PBI $7.3 \mu\text{g} \%$. Daarna daalde het in 15 weken langzaam tot $1.8 \mu\text{g} \%$. Toen was de „turnover” van het schildklierjodium veel sneller geworden. Door chromatografie van de urine en door toediening van radioactief DIT werd de reeds op een dejodasestoornis gestelde diagnose bevestigd. Zij werd vervolgens met 2.5 mg kaliumjodide per dag behandeld. Na 7 weken was het PBI met $8.3 \mu\text{g} \%$ weer normaal. (Het PBI met trichloorazijnzuur bepaald, waardoor aanwezige jodotyrosinen de uitkomst niet beïnvloeden, was $5.6 \mu\text{g} \%$). De patiënt was toen euthyreotisch. Vague e.a. (1962) beschreven een analoog geval.

Evenals de patiënt van Stanbury en Chapman (1960) met een gestoorde concentrering van jodide waren ook de patiënten met een dejodasestoornis van Choufoer (1961) en van Vague e.a. (1962) in

staat voldoende schildklierhormoon te vormen als er oraal veel jodium gegeven werd.

McGirr en Hutchison (1953) hebben reeds vóór Stanbury e.a. (1955b) patiënten met een dejodasestoornis beschreven. Zij hebben toen echter niet de stoornis bij hun patiënten kunnen preciseren. Hoewel zij vermoedden, dat DIT in het serum voorkwam, hebben zij het aanvankelijk niet kunnen aantonen.

De schrijvers onderzochten een familie van ketellappers, een door Schotland zwervende besloten groep. In deze familie kwamen enkele consanguine huwelijken voor. Een aantal van deze familieleden had een dejodasestoornis (McGirr en Hutchison 1953, 1956; Hutchison en McGirr 1954, 1956; McGirr e.a. 1956, 1959b). In 1960 heeft McGirr nog eens een uitvoerig overzicht van zijn onderzoekingen gegeven. Hij geeft hierbij een stamboom van de ketellappersfamilie, waarin hij onder de 42 kinderen uit 5 gezinnen 13 cretins met een struma vond.

In de Nederlandse literatuur is door Ramaekers en Coenegracht (1958) een driejarige hypothyreotische cretin met een dejodasestoornis beschreven.

Kusakabe en Miyake (1963) hebben 6 euthyreotische patiënten met een diffuus struma onderzocht. In hun families kwamen, voor zover bekend, geen cretins voor. Vier van deze patiënten behoorden tot dezelfde familie. Van ingespoten radioactief DIT werd een te hoog percentage onveranderd in de urine uitgescheiden. De getallen waren van de orde van grootte, zoals gevonden bij de euthyreotische familieleden van het hypothyreotische meisje, dat door Stanbury e.a. (1956b) beschreven is. Dat het dejoderingsdefect van deze patiënten niet ernstig was, blijkt ook uit hun euthyreotische toestand. Bij drie van deze patiënten werd in vitro schildklierweefsel met radioactief DIT geïncubeerd en bij allen bleek er een verminderde dejoderingscapaciteit te zijn. Een behandeling met schildklierhormoon had geen invloed op het dejoderingsvermogen noch in vivo noch in vitro. De dejoderingsstoornis bleek dus door therapie niet te verdwijnen.

Kusakabe en Miyake onderzochten in 1964 drie euthyreotische zusters met een struma. Haar ouders waren neef en nicht. Het BM en PBI waren normaal, maar haar halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J liep snel en hoog op. Schildklierweefsel van de drie patiënten was in vitro nauwelijks in staat enig radioactief DIT te dejoderen, maar van intraveneus aan de patiënten toegediend radioactief DIT

werd een normale, dus niet een te grote dosis in de urine uitgescheiden (2.3 tot 3.7 % van de dosis als onveranderd DIT in de urine van 0 tot 4 uur). Twee patiënten zijn na dit onderzoek met schildklierhormoon behandeld; haar struma werd kleiner. Na de therapie waren de uitkomsten van eenzelfde onderzoek in vitro en in vivo niet anders dan die van vóór de behandeling.

Bij deze patiënten is dus een verschil gevonden in de dejoderingscapaciteit van de schildklier en van de perifere weefsels. Er was een gestoorde dejodering in de schildklier en een normale in de perifere weefsels.

Bespreking

Stanbury en Querido en hun medewerkers concluderen uit de door hen verrichte onderzoekingen, dat hun patiënten een aangeboren dejodasestoornis hebben. De schildklier en ook de perifere weefsels kunnen jodotyrosinen niet of in geringe mate dejoderen. De thyroxinevorming is fundamenteel intact en de hypothyreoïdie is het gevolg van een secundaire jodiumdepletie door verlies van jodotyrosinen met de urine. (In de schildklier is normaal ongeveer 60 % van het jodium als jodotyrosinen aanwezig.)

De dejodasestoornis is niet het gevolg van de hypothyreotische toestand van de patiënten. Ook in euthyreotische toestand hadden de patiënten van Stanbury en Querido c.s. een dejodasestoornis (Stanbury e.a. 1956b; Choufoer e.a. 1960). Bij de euthyreotische patiënten van Kusakabe en Miyake (1963) was zowel vóór als na behandeling met schildklierhormoon een dejodasestoornis aantoonbaar. De gestoorde perifere dejodering is ook niet het gevolg van een verzadiging van de dehalogeneringsmechanismen (enzymen), die zou kunnen ontstaan door de grote hoeveelheden jodotyrosinen, welke door de schildklier gesecerneerd worden. Ook een geringe toegediende hoeveelheid jodotyrosinen konden de patiënten niet dejoderen, terwijl normale mensen zeer veel jodotyrosinen kunnen dejoderen (Stanbury e.a. 1956a; Fletcher e.a. 1958). De dejoderingsstoornis bleef bestaan na thyreoïdectomie (Stanbury e.a. 1956b; Choufoer e.a. 1960).

Er zijn geen argumenten om te veronderstellen, dat de dejodering in de perifere weefsels anders verloopt dan in de schildklier (Querido 1962). Bij bijna alle patiënten is, als dit onderzocht werd, zowel een gestoorde dejodering in de perifere weefsels als in de schildklier ge-

vonden. Voor zover ons bekend, vonden slechts Kusakabe en Miyake (1964) een discrepantie tussen de dejoderingscapaciteit van de schildklier en de perifere weefsels.

De patiënten met een dejodasestoornis zijn meestal hypothyreotici, veelal cretins; enkelen zijn euthyreotisch (McGirr e.a. 1959a). De stoornis is een familiale, recessief erfelijke aandoening. De ketellappersfamilie, die sinds 1953 door McGirr en Hutchison bestudeerd is, is hiervan een duidelijk voorbeeld.

De oorzaak van de stoornis is het deficiënt zijn of ontbreken van het enzym dejodase, dat zowel in de schildklier als in de perifere weefsels de jodotyrosinen kan dejoderen.

Bij het onderzoek met radioactief jodium loopt de halsactiviteit meestal snel hoog op en daalt daarna weer snel. In het bloed en in de urine kunnen jodotyrosinen gevonden worden. Heeft men door operatie of biopsie de beschikking over schildklierweefsel van de patiënt, dan kan de gestoorde dejodering aangetoond worden, doordat in vitro schildklierweefsel niet in staat is radioactief jodotyrosine te dejoderen (Querido e.a. 1956; McGirr e.a. 1959a,b; Choufoer e.a. 1960).

Bij normale personen wordt van intraveneus toegediend radioactief DIT of MIT slechts een geringe hoeveelheid in de urine onveranderd uitgescheiden (Stanbury e.a. 1956a; Fletcher e.a. 1958; McGirr e.a. 1959b); na toediening van radioactief DIT is 2 tot 27 % van de urineactiviteit onveranderd DIT; voor toegediend MIT is dit minder dan 18 %. (Wij zelf vonden bij 2 controlepersonen minder dan 9 % van de urineactiviteit als onveranderd DIT). Uitgedrukt in een percentage van de toegediende dosis jodotyrosinen komt bij normalen minder dan 4 % van de dosis als onveranderd DIT in de urine van 0 tot 4 uur; na toediening van MIT minder dan 6 % van de dosis onveranderd in de urine van de eerste 6 uur.

Bij patiënten met een dejodasestoornis is deze hoeveelheid veel groter (Stanbury e.a. 1956b; Ramaekers en Coenegracht 1958; McGirr e.a. 1959b). Na toediening van DIT is meer dan 85 % van de urineactiviteit onveranderd DIT en na MIT is meer dan 65 % onveranderd. Familieleden van een patiënt met een dejodasestoornis, die zelf euthyreotisch zijn, al of niet met een struma, scheiden in hun urine soms een groter percentage onveranderde radioactieve jodotyrosinen uit dan normalen, hoewel minder dan de gestoorde patiënten (Stanbury e.a. 1956b; McGirr e.a. 1959a,b).

Onder de term „een geconditioneerde dejoderingsstoornis” verstaan wij een stoornis in de dejodering van tyrosinen, die slechts onder bepaalde omstandigheden aanwezig is. Deze stoornis komt waarschijnlijk alleen voor bij hypothyreotici en deze is slechts partieel, daar door hen een groter percentage toegediend radioactief MIT of DIT gedejodeerd kan worden dan door patiënten met een „echte” dejodasestoonis. Bij patiënten met een geconditioneerde dejoderingsstoornis is waarschijnlijk de dejodering fundamenteel ongestoord, maar wellicht als gevolg van de hypothyreoidie is de dejoderingscapaciteit onvoldoende.

De hierna beschreven patiënten kunnen beschouwd worden als voorbeelden van patiënten met een geconditioneerde dejoderingsstoornis.

Werner e.a. (1957b) vonden bij een hypothyreotische patiënt met een koppelingsstoornis een hoog PBI (25 μg %) en jodotyrosinen in het bloed. Na inspuiten van radioactief DIT werd een iets verhoogd percentage DIT onveranderd uitgescheiden in de urine (8.7 % van de dosis in de eerste vier uur). In vitro bleek schildklierweefsel normaal te kunnen dejoderen. Na therapie daalde het PBI. Er is toen niet opnieuw een chromatografisch onderzoek van het serum verricht.

Mosier e.a. (1958) vonden bij twee hypothyreotische patiënten met een koppelingsstoornis na een dosis radioactief DIT, teveel onveranderd DIT in de urine (52.4 % en 11 % van de dosis in de eerste vier uur). Toen deze patiënten door behandeling met schildklierhormoon euthyreotisch geworden waren, werd van een dosis radioactief DIT een normale hoeveelheid in de urine gevonden (3.2 % en 1.6 % in de eerste vier uur). In de hypothyreotische toestand werd radioactief MIT bij één patiënt normaal gedejodeerd (in de urine minder dan 0.1 % van de dosis in de eerste vier uur); bij de andere patiënt werd een iets te grote hoeveelheid MIT in de urine gevonden (9.8 % van de dosis in de eerste vier uur). Schildklierweefsel van de eerste patiënt kon DIT in vitro normaal dejoderen.

De dejodase was niet afwezig, want de schildklier van deze patiënt kon in vitro toegevoegd radioactief DIT volledig dejoderen, maar als er een geringe hoeveelheid stabiel DIT toegevoegd werd, bleek dat de dejoderingscapaciteit, hoewel dus fundamenteel intact,

zeer beperkt was. Bij deze patiënt werd in bloed en urine slechts een minimale hoeveelheid jodotyrosinen gevonden. Bij de andere werden deze in bloed en urine niet aangetoond.

De schrijvers concluderen, dat bij deze patiënten geen echte dejodasestoonis aanwezig was, maar dat de subnormale mogelijkheid om te dejoderen alleen het gevolg was van hun hypothyreotische toestand. Ook pleit tegen een dejodasestoonis, dat in bloed en urine geen of slechts een spoor jodotyrosinen gevonden werd en dat in vitro schildklierweefsel van de eerste patiënt toegevoegd DIT normaal kon dejoderen.

Gardner e.a. (1959) beschrijven twee hypothyreotische patiënten (geval 4 en 5 der auteurs) met een afwijking, die doet denken aan een dejodasestoonis, maar waarschijnlijk een defect is in de synthese van thyroxine uit jodotyrosinen, waarbij de excessieve vorming van deze stoffen leidt tot een verlies van een deel ervan. McGirr (1960, 1962) rekent deze patiënten dan ook tot de groep met een koppelingsstoornis.

Zij onderzochten twee zusters met een idiotie, die 61 en 54 jaar oud waren. Het BM was —17 % en —5 %; PBI 4.4 μg % en 4.1 μg %; BEI 3.9 μg % en 3.7 μg %. Na een speurdosis ^{131}J was de halsactiviteit niet hoog (maximaal bij beiden 19 % na 24 uur) en er had ook geen snelle daling plaats. Thiocynaat had geen invloed op de halsactiviteit. Het PB ^{131}I was verhoogd en bestond voornamelijk uit MIT en DIT; er was slechts een spoor T_4 in het serum aantoonbaar. In de urine werd veel MIT en DIT gevonden en in de schildklier ook veel MIT en DIT, maar T_4 in veel geringere hoeveelheid dan normaal.

De auteurs menen dat dit beeld, oppervlakkig beschouwd, wel kan passen bij een dejodasestoonis, maar dat hier niet de snel hoog oplopende en weer snel dalende halsactiviteit gevonden is, zoals deze meestal bij een dejodasestoonis voorkomt. Het anorganisch jodium in het serum was hoog normaal, hetgeen ook niet past bij veel verlies van jodium, in de vorm van jodotyrosinen in de urine. Zij hebben de perifere dejoderingscapaciteit niet nagegaan. De schrijvers concluderen dan ook, dat er waarschijnlijk een stoornis is in de vorming van thyroxine uit jodotyrosinen, gepaard gaande met verlies van jodotyrosinen in de urine.

Ook beschrijven Gardner e.a. (1959) (geval 6 der auteurs) nog een sporadische cretin met een krop, die hypothyreotisch en idioot was. PBI 3.1 μg % en BEI 2.1 μg %. De halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J was na 6 uur maximaal (36 %) en na 48 uur 22 %. De daling

was licht versneld. In de urine werd een geringe hoeveelheid MIT en DIT gevonden, terwijl in het serum deze stoffen niet aangetoond werden. In de schildklier was T_4 wel aantoonbaar, in het serum werd slechts een spoor T_4 gevonden.

Bij deze patiënt deed echter ook nog thiocynaat ongeveer 50 % van de halsactiviteit verdwijnen. De auteurs menen, dat hier op dezelfde gronden als bij de hiervoor beschreven patiënten, geen typische dejodasestoornis aangenomen mag worden; ook bleken hier in het serum geen jodotyrosinen voor te komen. Zij vinden bij deze patiënt een partiële stoornis in de organische binding en tevens verlies van jodotyrosinen in de urine.

Opvallend is nog, dat bij deze patiënt 24 uur na een speurdosis ^{131}J meer dan de helft van het PB^{131}I niet met butanol te extraheren was. De schrijvers noemen echter niet de mogelijkheid dat jodoproteïnen in het serum voorkomen.

Haddad en Sidbury (1959) vonden bij een hypothyreotische patiënt met een stoornis in de organische binding (zie ook dit hoofdstuk § 3) in plasma en urine geen jodotyrosinen. Wel werd echter van ingespoten radioactief DIT 22.5 % van de dosis in de eerste vier uur in de urine onveranderd uitgescheiden en 2.5 % als MIT.

Courvoisier e.a. (1959) hebben twee hypothyreotische broers beschreven, die beiden een struma hadden. Het PBI was resp. 1.5 μg % en 4.0 μg %. In het serum van beiden werden zowel jodoproteïnen als jodotyrosinen aangetoond. Tevens was er bij beiden een onvolgende dejodering van ingespoten radioactief DIT; in de eerste 6 uur was in de urine resp. 58 % en 54 % van de urineactiviteit als jodotyrosinen aanwezig.

McGirr (1962) vond bij een zes maanden oude cretin met een krop een koppelingsdefect en tevens jodotyrosinen in serum en urine.

Ook enkele patiënten van Kusakabe en Miyake (1963) hebben waarschijnlijk een geconditioneerde dejoderingsstoornis, hoewel zij klinisch niet hypothyreotisch waren.

Vier euthyreotische patiënten met een struma scheidden van ingespoten radioactief DIT een te hoog percentage onveranderd in hun urine uit (hoeveelheden vergelijkbaar met de euthyreotische familieleden van de hypothyreotische patiënt van Stanbury e.a. 1956b). Schildklierweefsel van drie van deze patiënten door biopsie verkregen kon in vitro in één geval normaal en bij de twee andere patiënten bijna normaal dejoderen. Na behandeling met schildklier-

hormonen bleek de perifere dejoderingscapaciteit bij drie patiënten verbeterd en bij de vierde zelfs normaal geworden te zijn. Schildklierweefsel van één patiënt, na therapie verkregen, kon dezelfde, laag normale, hoeveelheid radioactief DIT dejoderen als tevoren. Bij alle vier patiënten werd door therapie het struma veel kleiner.

Hoewel bij deze patiënten een klinische hypothyreoidie geen verklaring kan zijn voor de partiële perifere dejoderingsstoornis, moet er toch in hun stofwisseling een abnormaliteit zijn (verminderde hormoonvorming, waardoor hypometabolisme der weefsels?), die de oorzaak is van hun verminderde dejoderingsmogelijkheid, aangezien therapie met schildklierhormonen de perifere dejoderingscapaciteit kon vergroten. De aanwezigheid van een struma bij deze patiënten en het kleiner worden ervan door therapie wijzen eveneens op een tekort aan schildklierhormoon. Er is geen „echte” dejodasestoornis, want die verbetert niet door een behandeling met schildklierhormonen. De schrijvers overwegen de mogelijkheid van een perifere afwijking, die de werking van de dejodasen zou remmen en door schildklierhormonen verbeterd zou worden.

Het is echter zeer de vraag of er bij deze patiënten een discrepantie bestaat tussen de dejodering in de schildklier en in de perifere weefsels, zoals de schrijvers suggereren. Niet alleen de perifere dejodering was verminderd, maar ook in de schildklier was de dejodering bij twee van de drie patiënten niet geheel normaal en daar de schildklier kleiner werd door therapie moet ook bij deze patiënten de thyroxineproductie van de schildklier verminderd zijn geweest, waarschijnlijk tengevolge van een subnormale dejodering van jodotyrosinen. (De patiënten, die zij in 1964 beschreven – zie dit hoofdstuk § 6a – vertoonden wel een discrepantie tussen de dejodering in de schildklier en in de perifere weefsels.)

Bespreking

Een zekere verklaring voor de gestoorde dejodering bij de hiervoor beschreven patiënten is nog niet bekend. Het is zeer waarschijnlijk geen „echte” dejodasestoornis, zoals die besproken is in § 6a van dit hoofdstuk. Bij de daarin genoemde patiënten is de dejodasestoornis ook aan te tonen als zij door therapie euthyreotisch zijn geworden. Bij hen is het schildklierweefsel ook in vitro niet in staat tot dejoderen.

Hypothyreotici kunnen toegediend radioactief DIT wel dejoderen,

echter minder goed dan normalen. Zij scheiden in hun urine een groter deel van het toegediende radioactieve DIT onveranderd uit dan normalen (Stanbury en Litvak 1957). Behandelde hypothyreotici kunnen ingespoten radioactief DIT normaal dejoderen (Albert en Keating 1951). Cameron (1960) vond bij een hypothyreotische patiënt teveel van het toegediende radioactieve DIT in de urine terug (20,3 % van de dosis in organische vorm in de eerste vier uur). Na therapie, toen deze patiënt euthyreotisch was, werd zij opnieuw onderzocht en is er een normale hoeveelheid (5,2 %) in de urine gevonden. Bij enkele andere hypothyreotische patiënten vond Cameron echter een normale dejodering van toegediend DIT.

De patiënten met een gestoorde dejodering van Werner e.a. (1957b), Mosier e.a. (1958), Gardner e.a. (1959), Haddad en Sidbury (1959) en van Courvoisier e.a. (1959) waren allen hypothyreotisch. Bij deze patiënten bestaat er waarschijnlijk een stoornis in de dejodering ten gevolge van hun hypothyreotische toestand (Trotter 1959; McGirr 1960).

Toen de patiënten van Mosier e.a. (1958) euthyreotisch geworden waren was de dejoderingsstoornis niet meer aantoonbaar. Ook wijzelf vonden bij een patiënt een normale dejoderingscapaciteit, terwijl hij een partiële dejoderingsstoornis had in de tijd, dat hij waarschijnlijk hypothyreotisch was (zoon 3 hoofdstuk 11).

Costa e.a. (1953) vonden bij drie cretins uit een streek met endemische krop DIT in het serum. Het is de vraag of dit het gevolg is van een dejodasestoornis of van een hypothyreoidie.

In 1960 heeft McGirr een aannemelijke verklaring gegeven voor de aanwezigheid van jodotyrosinen in bloed en urine van patiënten met een koppelingsstoornis. Hij meent, dat de excessieve ophoping van MIT en DIT, samen met de hypothyreotische toestand van de patiënt, een fundamenteel normaal dehalogenasesysteem overweldigt en tijdelijk in het ongereede brengt – dus een relatieve dejodasedeficiëntie.

Hiermede is echter niet verklaard de verminderde dejoderingscapaciteit van hypothyreotici zonder stoornissen in de hormoon-synthese en ook niet de waarneming van Haddad en Sidbury (1959) en van Gardner e.a. (1959), die bij patiënten met een stoornis in de organische binding een gestoorde dejodering vonden. Bij deze hypothyreotische patiënten was er geen overmaat jodotyrosinen maar juist een tekort.

Waarschijnlijk kan een hypothyreotische toestand de oorzaak zijn van een verminderde maar fundamenteel normale dejoderingscapaciteit. In euthyreotische toestand wordt dan ook weer een normale perifere dejoderingscapaciteit gevonden (Mosier e.a. 1958 en onze eigen patiënt, zoon 3 hoofdstuk 11). Waarom niet alle hypothyreotici een gestoorde dejodering vertonen is niet duidelijk.

Het is niet verwonderlijk, dat de geconditioneerde dejoderingsstoornis juist bij patiënten met een koppelingsdefect gevonden wordt, daar er bij hen een overmaat jodotyrosinen in de schildklier aanwezig is, die verder bij de vorming van thyroxine onvoldoende gebruikt wordt.

§ 7. GESTOORDE SECRETIE VAN JODOTHYRONINEN

Er zijn, voor zover ons bekend, geen patiënten beschreven met een gestoorde secretie van jodothyroninen. De patiënten (genoemd onder § 5a van dit hoofdstuk) bij wie wellicht het thyreoglobuline niet gehydrolyseerd wordt, zullen waarschijnlijk ook geen jodothyroninen secerner.

§ 8. GESTOORDE PERIFERE VERWERKING VAN JODOTHYRONINEN

Hoewel stoornissen in het metabolisme van de jodothyroninen, nadat deze door de schildklier gesecerneerd zijn, niet tot de synthestoeornissen behoren, zullen zij toch in het kort hierna besproken worden.

a. Verhoogd thyroxinebindend globuline in het serum

Beierwaltes en Robbins (1959) beschrijven een euthyreotische man van 48 jaar met een te hoog PBI en een te hoog BEI (16 μg % en 13 μg %). De halsactiviteit na een speurdosis ^{131}I had een normaal verloop. De biologische halveringstijd van ingespoten radioactief T_4 was tweemaal te lang en de extrathyreoidale organische jodiumpool was tweemaal te groot. Bij deze patiënt werd in het serum een te hoog TBG gevonden.

Daar bij één van de drie kinderen van deze patiënt dezelfde afwij-

kingen gevonden werden, vermoeden de schrijvers dat het hier wellicht een familiale erfelijke stoornis betreft.

Een erfelijk verhoogd TBG-gehalte werd ook beschreven door Florsheim e.a. (1962). Zij zagen in één familie bij vier leden uit drie generaties een verhoogd PBI zonder hypermetabolisme en tevens een verhoogd TBG.

Deze patiënten hebben om euthyreotisch te blijven compensatoor een te hoog PBI. Een verhoogd TBG-gehalte kan een verklaring zijn voor een onbegrepen hoog PBI.

b. Verlaagd thyroxinebindend globuline in het serum

Tanaka en Starr (1959) beschrijven een euthyreotische man van 38 jaar met een PBI van 3.0 $\mu\text{g} \%$. In het serum werd geen TBG gevonden en het thyroxine bleek gebonden aan albumine en praalbumine.

Ingbar (1961) beschrijft een euthyreotische man van 58 jaar met een PBI van 2.0 $\mu\text{g} \%$. Bij hem werd in het serum een minimale hoeveelheid TBG gevonden. De halveringstijd van ingespoten radioactief T_4 was te kort.

Beisel e.a. (1962) hebben een Indonesische arts van 35 jaar onderzocht, die euthyreotisch was en bij wie het PBI 3.0 $\mu\text{g} \%$ bedroeg. Er werd bij hem geen TBG gevonden en het thyroxine was gebonden aan albumine en praalbumine. Er werd een te korte halveringstijd van thyroxine gevonden en een te lage extrathyreoidale organische jodiumpool. De „turnover” van het schildklierjodium was te snel en in tegenstelling tot de patiënt van Ingbar (1961) was de halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J zeer laag. Deze activiteit werd veel hoger na toediening van TSH. Thiocynaat had er geen invloed op.

Een erfelijk verlaagd TBG-gehalte werd beschreven door Nicoloff e.a. (1964). Zij vonden in één familie bij zes leden uit twee generaties een laag PBI zonder hypometabolisme en een laag TBG.

Bespreking

Bij patiënten met een te geringe hoeveelheid TBG is ook het PBI laag en als het TBG te hoog is, is ook het PBI hoog. De patiënten zijn euthyreotisch. De halveringstijd van ingespoten T_4 is afhankelijk van de hoeveelheid TBG. De resultaten van het onderzoek van deze patiënten steunen de hypothese, dat het TBG een rol speelt bij de regulering van het perifere metabolisme van thyroxine.

c. Gestoorde perifere hormoonutilisatie

Hutchison e.a. (1957) hebben een hypothyreotische cretin van 4 jaar beschreven met een PBI van 1.8 $\mu\text{g} \%$. Na een speurdosis ^{131}J was de activiteit boven een slechts rudimentaire schildklier 14 %. Een behandeling met schildklierpoeder had volgens de schrijvers geen succes. Het cretinoïde uiterlijk en de skeletontwikkeling verbeterden niet; wel werd de patiënt prikkelbaar, de pols werd sneller en de lichaamslengte nam toe. Toen in plaats van schildklierpoeder trijodothyronine werd gegeven, werd hij euthyreotisch.

De auteurs menen, dat hun patiënt hypothyreotisch was door een deficiëntie van een perifeer enzym, dat T_4 tot T_3 omzet. Hij reageerde niet op het T_4 uit schildklierpoeder, maar wel op een T_3 -medicatie.

Querido (1957) wijst terecht op de vele zwakke punten in dit onderzoek. Als deze patiënt wel voldoende T_4 zou produceren, waarvoor dan een perifere ongevoeligheid zou bestaan, is het lage PBI (1.8 $\mu\text{g} \%$) onbegrijpelijk. Ook is het de vraag of het gebruikte schildklierpoeder – waarin ook sporen T_3 voorkomen – in de darm goed geresorbeerd werd. Tijdens de therapie is het PBI niet opnieuw bepaald. Hoewel de patiënt niet euthyreotisch werd, was er toch wel enige reactie op de behandeling met schildklierpoeder, gezien zijn prikkelbaarheid en groei.

Uit de waarnemingen bij deze patiënt mag niet geconcludeerd worden, dat perifeer T_4 enzymatisch tot het werkzame T_3 omgezet wordt. De fysiologische betekenis en het enzymatische karakter van een dergelijke omzetting zijn nog onzeker (Choufoer en Querido 1959).

Klein (1961) onderzocht patiënten met een sporadisch cretinisme, dat verschillende oorzaken had. Bij drie hypothyreotici vond hij tweemaal een normale (dus relatief te korte) en eenmaal een verlengde halveringstijd van ingespoten radioactief T_4 . Bij drie euthyreotici was de halveringstijd van T_4 eenmaal normaal en tweemaal verlengd. Het TBG werd bij de patiënten van Klein niet bepaald, zodat een abnormale hoeveelheid hiervan, als oorzaak van de te korte of de te lange halveringstijd van T_4 , niet uitgesloten is.

Klein concludeert, dat bij het sporadisch cretinisme niet alleen schildklierstoornissen voorkomen, maar ook onafhankelijk daarvan soms abnormale perifere hormoonutilisatie te vinden is.

Wiener en Lindeboom (1962) beschrijven een hypothyreotische vrouw van 63 jaar zonder cretinisme of krop. Het PBI was 6.3 $\mu\text{g} \%$

en het BEI was laag ($0.7 \mu\text{g} \% = 11 \%$ van het PBI); het BM was 20% . Een speuronderzoek met ^{131}J gaf normale uitkomsten. De halveringstijd van ingespoten radioactief T_4 was te lang, nl. 15.2 dag. Behandeling met thyroxine of trijodothyronine, zelfs in hoge doses, had nauwelijks enig succes.

Therapie met prednison deed het BEI stijgen (PBI $5.6 \mu\text{g} \%$; BEI $1.9 \mu\text{g} \% = 34 \%$ van het PBI) en de halveringstijd van T_4 normaal worden (6.1 dag). Een hoge dosis T_3 was gedurende de prednisontherapie nodig om de patiënt in een betere klinische toestand te brengen. Toen de prednison niet meer gegeven werd, was dezelfde hoeveelheid T_3 nodig om haar euthyreotisch te houden en bleef de halveringstijd van T_4 ongeveer normaal (5.0 dagen). Er was geen abnormale hoeveelheid TBG in het plasma.

De schrijvers veronderstellen, dat bij deze patiënt twee stoornissen aanwezig zijn. Er worden door de schildklier abnormale, in butanol onoplosbare, gejodeerde stoffen gesecerneerd en er is een verminderde perifere utilisatie van schildklierhormonen. Hoe prednison hier heeft gewerkt is niet duidelijk geworden (invloed op celpermeabiliteit?, BII omzetting tot BEI?, verminderde secretie van BII?).

Skanse (1963) beschrijft 7 patiënten met een hypothyreoidie, bij wie alle hypothyreotische klachten en verschijnselen verdwenen door therapie met schildklierpoeder. De obstipatie, die bij allen aanwezig was, bleef echter bestaan. Zelfs hoge doses schildklierpoeder, waardoor hyperthyreotische symptomen optraden, deden de obstipatie niet verdwijnen. Toen bij het schildklierpoeder tevens 60 tot $80 \mu\text{g} \text{T}_3$ gegeven werd, verdween bij 5 van de 7 patiënten de obstipatie. Skanse meent, dat schildklierpoeder en T_3 wellicht verschillende werkingsmechanismen hebben.

Bespreking

Uit de beschreven onderzoeken blijkt, dat bij sommige patiënten een verminderde perifere gevoeligheid voor schildklierhormonen of voor een bepaald schildklierhormoon (preparaat) bestaat. De oorzaak hiervan is niet bekend. Of hier de celpermeabiliteit een rol speelt, of dat de schildklierhormonen omgezet moeten worden tot metabolieten, die de celstofwisseling activeren, is niet zeker. Een extrathyreoidaal enzym, dat T_4 tot T_3 omzet is onbekend en evenmin is bewezen, dat het ontbreken van een dergelijk enzym een oorzaak kan zijn van een verminderde perifere gevoeligheid voor thyroxine.

Niet alle beschreven patiënten zijn goed te classificeren. In oudere publicaties is de oorzaak hiervan de nog beperkte inzichten in de physiologie van de schildklier en de nog niet zo verfijnde methoden van onderzoek. De aetiologie van de stoornis van de patiënten van bijvoorbeeld Osler (1897), Lerman e.a. (1946), Hubble (1953) en Wilkins e.a. (1954) is niet duidelijk. Sommige later gepubliceerde gevallen zijn (nog) niet goed te classificeren, zoals bijvoorbeeld de patiënt van Rupp e.a. (1959). Zij beschrijven een euthyreotische vrouw van 23 jaar met een PBI van $3.5 \mu\text{g} \%$ en een hyperfunctionerend struma (na een speurdosis ^{131}J een verhoogde halsopneming en een snelle „turnover“). In het plasma werd slechts T_3 en geen T_4 gevonden en in de urine alleen jodide. Bij deze patiënt was T_3 het enige circulerende schildklierhormoon. De oorzaak hiervan is niet een snelle perifere omzetting van T_4 tot T_3 , want na het inspuiten van radioactief T_4 waren in het plasma alleen radioactief jodide en T_4 en geen radioactief T_3 te vinden. In de urine verscheen slechts jodide. De schrijvers concluderen, dat bij deze patiënt de schildklier alleen maar T_3 secerneerde. Waarom er geen T_4 gesecerneerd werd, is niet duidelijk geworden.

De stoornis van de patiënten met een defect in de synthese van schildklierhormonen kan beschouwd worden als een „inborn error of metabolisme“ met veelal een familiair, soms erfelijk karakter.

Het is (nog) onjuist te spreken van enzymstoornissen. Een gestoorde dejodering van jodotyrosinen wordt beschouwd als het gevolg van een dejodasedeficiëntie. Wellicht kan een deficiëntie van andere enzymen, die in de schildklier voorkomen, zoals peroxydase en protease, ook een oorzaak zijn van stoornissen in de synthese van schildklierhormonen. Een koppelingsenzym is in de schildklier nooit aangetoond en een koppelingsdefect kan bovendien ook het gevolg zijn van een abnormaliteit van het thyreoglobuline.

Door verder onderzoek zal zeker het inzicht in de physiologie van de schildklierhormonen en in de stoornissen van hun synthese groter worden. Dan zal het misschien ook duidelijk worden, welke defecten het gevolg zijn van specifieke enzymdeficiënties.

OVERZICHT VAN DE LITERATUUR OVER HET PENDRED SYNDROOM

Sporadische krop, congenitale doofheid en een gestoorde organische binding van het jodium in de schildklier vormen de trias, waaruit het krop-dooft syndroom bestaat. De combinatie van de eerste twee verschijnselen is door Vaughan Pendred reeds in 1896 beschreven en het syndroom wordt dan ook meestal naar hem genoemd.

Na de eerste gevallen van het krop-dooft syndroom (Pendred 1896) is later een aantal lijdens aan dit syndroom beschreven (zie tabel 1) door Brain (1927), Deraemacker (1956), Thieme (1957), Elman (1958) en Morgans en Trotter (1958). Deze laatsten hebben ontdekt, dat bij het krop-dooft syndroom een stoornis in de organische binding van het jodium in de schildklier voorkomt. (Zie voor een uitvoerige beschrijving van deze patiënten het historisch overzicht in hoofdstuk 2.) Trotter en zijn medewerkers hebben het Pendred syndroom na de eerste publicatie (Morgans en Trotter 1958) verder uitvoerig bestudeerd. (Fraser 1959; Fraser e.a. 1960; Trotter 1960; Fraser e.a. 1961; Fraser 1964).

In 1960 hebben Fraser e.a. 23 patiënten met het krop-dooft syndroom uit 13 families beschreven. (Hiertoe behoren 5 patiënten uit 2 families, reeds eerder door Brain in 1927 beschreven). Hun leeftijd varieerde van 9 tot 63 jaar. De meeste patiënten waren sinds hun geboorte doof en dientengevolge stom; bij welhaast allen ontstond het struma, toen de doofheid reeds geconstateerd was. Het struma was meestal ontstaan in de puberteit; soms aan het einde van het eerste of aan het einde van het derde levensdecennium en in enkele gevallen bestond het struma reeds sinds de eerste levensjaren. De schildklier was bij sommigen nauwelijks palpabel en bij anderen zeer groot. Bij kinderen was de krop diffuus en bij ouderen nodeus. Als er strumectomie verricht was, traden er vaak recidieven op, zodat herhaalde malen, bij één patiënt zelfs driemaal, een her-

operatie verricht moest worden. Bij twee patiënten werden verschijnselen van cretinisme en hypothyreoidie gevonden; alle anderen waren euthyreotisch en geestelijk zowel als lichamelijk normaal ontwikkeld.

Bij het speuronderzoek met ^{131}J werd in een aantal gevallen een sterke aviditeit van de schildklier voor jodium gevonden. Na het toedienen van perchloraat verdween gemiddeld 50 % van de halsactiviteit. In sommige gevallen was er een daling van 70 tot 80 % van de activiteit en in andere gevallen maar 14 %, vergeleken met de activiteit vóór de toediening van perchloraat.

Bij 18 normale familieleden van de patiënten werd ook een onderzoek met perchloraat gedaan. Na perchloraat was de halsactiviteit gemiddeld 108 % (± 15) van de activiteit vóór de toediening van perchloraat. Deze waarde komt overeen met de getallen, die de schrijvers vonden bij het onderzoek met perchloraat bij 8 normalen (101 % ± 12), bij 30 patiënten met een niet toxisch struma (110 % ± 16) en bij 11 patiënten met een thyreotoxicose (107 % ± 10).

Bij drie van de patiënten met het krop-dooft syndroom verdween niet meer dan 15 % van de halsactiviteit na toediening van perchloraat (resp. 14 %, 14 % en 15 %). Deze patiënten zijn moeilijk te onderscheiden van normale familieleden, bij wie in twee gevallen een daling van 11 % en 13 % gevonden werd. Bij alle andere normale familieleden was de halsactiviteit na perchloraat hoger of nog geen 10 % lager vergeleken met de activiteit vóór het toedienen van perchloraat. Met uitzondering van de drie zojuist genoemde patiënten, was bij alle lijdens aan het krop-dooft syndroom na perchloraat meer dan 30 % van de activiteit uit de hals verdwenen.

Alle patiënten met het krop-dooft syndroom, bij wie dus ook perchloraat het jodium uit de schildklier verdreef, hadden aan beide oren een aanzienlijk gehoorverlies voor hoge tonen, bijna altijd meer dan 100 decibel, zelden maar 50 tot 65. Voor lage tonen was het gehoorverlies minder dan voor hoge tonen, gemiddeld 65 decibel (variërend van 10 tot meer dan 100). Bij de normale familieleden van deze patiënten, bij wie het onderzoek met perchloraat ook normaal uitviel, werden geen gehoorstoornissen gevonden, behalve in drie gevallen, waarin de oorzaak voor hun gehoorvermindering reeds bekend was. Bij drie patiënten, van wie de vestibulaire functie onderzocht werd, was deze gestoord.

De schrijvers menen, dat het syndroom van Pendred een autosomale, recessief erfelijke aandoening is. Zij vonden, dat in de door

hen onderzochte gezinnen, waarin het Pendred syndroom voorkwam, één op de vier kinderen deze stoornis vertoonde. Onder hun patiënten waren bijna tweemaal zoveel vrouwen als mannen. Dit verschil verdween nagenoeg als de propositi niet medegerekend werden; dan waren er vier mannen en zes vrouwen. De auteurs menen, dat het Pendred syndroom bij mannen even vaak voorkomt als bij vrouwen, maar dat het struma meer in het oog springt bij vrouwen, zodat er onder de propositi meer vrouwen dan mannen voorkomen. Voor zover bekend waren de ouders van de lijders aan het krop-doofheid syndroom normaal, evenals vier onderzochte kinderen van wie één der ouders aan het Pendred syndroom leed.

De auteurs vermelden een huwelijk tussen twee patiënten met het krop-doofheid syndroom. Perchloraat gaf bij hen een vermindering van de halsactiviteit van respectievelijk 30 % en 67 %. Deze ouders hadden drie kinderen, nl. een zoon, die overleed aan een nierziekte toen hij negen maanden oud was; een dochter van 1½ jaar met een ernstige perceptiedoofheid en een dochter, die door Jackson (1954) uitvoerig beschreven is. Jackson heeft echter de diagnose Pendred syndroom niet gesteld; hij beschreef deze dochter als een geval van de stoornis van Stanbury en Hedge (1950). Deze dochter, een hypothyreotische cretin, had toen zij 8 weken oud was reeds een struma. Thiocynaat gaf een daling van de halsactiviteit van 30 %. Door therapie met schildklierhormonen verdwenen zowel het struma als de verschijnselen van het cretinisme.

In 1961 maakten Fraser e.a. melding van hun 113 patiënten, afkomstig uit 72 families, met het Pendred syndroom. Hun vroeger beschreven patiënten zijn hierbij meegerekend. Het struma en de doofheid kwamen altijd gezamenlijk voor; de ouders en kinderen van de patiënten waren, voor zover nagegaan, normaal. Ook nu, in hun grotere serie, vonden zij, dat ongeveer 25 % van de kinderen uit de gezinnen, waarin het Pendred syndroom voorkwam, aan deze ziekte leed.

Bij slechts 37 patiënten uit 29 families werd een onderzoek met perchloraat verricht. In 31 gevallen werd een vermindering van de halsactiviteit gevonden van 15 tot 80 %. In 6 gevallen was het onderzoek met perchloraat niet te beoordelen, doordat de patiënten tevoren therapeutisch schildklierhormoon gebruikt hadden. Bij alle overigen, 76 van de 113 patiënten, uit 43 families, werd geen onderzoek met perchloraat gedaan en de diagnose Pendred syndroom

werd hier gesteld op genetische of klinische gronden: het familiair voorkomen, het ontstaan van krop in de jeugd, neiging tot recidief na strumectomie en de congenitale perceptiedoofheid, die in de hoge tonen ernstiger is dan in de lage. Hoewel de schrijvers deze 76 gevallen ook tot het Pendred syndroom rekenen, is niet met zekerheid bewezen, dat zij daartoe behoren. Het grootste deel zal er zeker toe gerekend mogen worden, maar het is de vraag of alle 76 patiënten lijders aan het Pendred syndroom zijn. Dezelfde auteurs beschreven in 1960 reeds een patiënt met een sporadische krop en doofheid, bij wie perchloraat geen invloed op de halsactiviteit had en die zij niet als een voorbeeld van het Pendred syndroom beschouwden (zie hiervoor hoofdstuk 6 § 16).

Behalve de zeer uitvoerige studies van Trotter c.s. uit Engeland, zijn er ook uit andere landen beschrijvingen van gevallen van het Pendred syndroom.

Johnsen (1958) heeft twee Deense families beschreven, waarvan 12 van de 21 leden een sporadische krop en doofheid hadden. In alle gevallen was er een, waarschijnlijk congenitale, perceptiedoofheid en het struma werd later dan de doofheid ontdekt. Eén der patiënten was een typische cretin en een aantal van hen was hypothyreotisch. Uit een huwelijk tussen twee van deze patiënten met krop en doofheid werden twee kinderen geboren, die ook een struma hadden en doof waren. Een derde kind was jong gestorven. Eén van deze kinderen had zelf weer vier kinderen, van wie er twee doof waren en tevens een struma hadden.

Hoewel bij deze patiënten geen onderzoek met radioactief jodium of met perchloraat verricht werd en een aantal van hen hypothyreotisch was, zodat de doofheid ook het gevolg van de hypothyreoidie zou kunnen zijn, worden deze patiënten van Johnsen door de meeste auteurs, zij het met enige restrictie, tot lijders aan het Pendred syndroom gerekend. Everberg (1958) maakt er bezwaar tegen, het struma bij deze patiënten als een sporadische krop te beschouwen. Het gebied, waar een aantal van Johnsens patiënten woont, behoort tot die delen van het land, waar het laagste jodiumgehalte van het drinkwater voorkomt.

McGirr e.a. (1959c) beschreven in Schotland 5 gevallen van het krop-doofheid syndroom. Twee dochters uit één gezin waren doofstom. De doofheid was geconstateerd in het tweede levensjaar en

het struma ontstond in het tiende. Twee doofstomme kinderen, ook uit dit gezin, waren vroeg gestorven. Twee andere gevallen kwamen eveneens uit eenzelfde gezin. In de familie van de vijfde patiënt kwam geen krop of doofheid voor.

Alle 5 patiënten waren doof, hadden een struma en waren euthyreotisch. In 4 gevallen werd een onderzoek met perchloraat verricht, waarvan het resultaat was, dat resp. 45 %, 55 %, 70 % en 70 % van de halsactiviteit verdween. In het vijfde geval was een onderzoek met perchloraat onbetrouwbaar, omdat de patiënt tevoren jodium gebruikt had.

McGirr noemt in 1962 nog een familie met het krop-dooftheid syndroom, waarin één patiënt hypothyreotisch en een andere euthyreotisch was. In 1963 schrijft McGirr, dat hij thans 15 patiënten met het Pendred syndroom kent, van wie er 12 euthyreotisch en 3 hypothyreotisch waren.

Koutras e.a. (1960a) hebben eveneens in Schotland 3 patiënten met het Pendred syndroom bestudeerd. Twee vrouwen en een man uit een gezin van 8 kinderen waren doofstom en hadden een struma. Zij waren alle drie euthyreotisch; één van de vrouwen was de moeder van twee normale kinderen. Onderzoek met perchloraat gaf in één geval een vermindering van de halsactiviteit van 45 %. Bij de beide andere patiënten is dit onderzoek niet gedaan, omdat de halsactiviteit spontaan, zonder perchloraat, reeds te snel daalde. De onderzoekers hebben de jodiumstofwisseling bij deze patiënten uitvoerig onderzocht. Na toediening van ^{131}J was de halsactiviteit normaal of verhoogd; de klaring van de schildklier voor ^{131}J was hoog; de absolute jodiumopneming van de schildklier was eveneens hoog; het anorganisch jodiumgehalte in het plasma was normaal, evenals het PBI en het PB^{131}I .

Fishman e.a. (1960) hebben in Canada een gezin beschreven, waarin 4 van de 7 kinderen het krop-dooftheid syndroom hadden. Drie kinderen waren doofstom, het vierde hardhorend en dit kind werd, nadat het roodvonk had gehad, totaal doof. Bij allen was er een bilaterale perceptiedooftheid. In drie gevallen was het struma omstreeks de puberteit ontstaan en na een strumectomie gerecidiveerd. De vierde patiënt wist niet, dat hij een enigszins vergrote, nodeuze schildklier had. Alle vier waren euthyreotisch. Een onderzoek met perchloraat werd bij één patiënt verricht, waarbij de hals-

activiteit 27 % daalde. Vier kinderen van de patiënten, hun drie broers en zusters en hun ouders hadden geen struma en waren niet doof. De moeder en grootmoeder van de vader hadden een struma, maar waren, voor zover bekend, niet doof geweest.

Thould en Scowen (1961) troffen in Engeland in scholen voor doven onder 822 leerlingen met een doofheid, waarvan de oorzaak niet bekend was, 15 kinderen aan met een struma. Bovendien konden zij nog 8 andere patiënten met krop en doofheid bestuderen, zodat zij 23 patiënten, 13 vrouwen en 10 mannen, met het krop-dooftheid syndroom konden beschrijven.

De doofheid, voornamelijk een perceptiedooftheid voor hoge tonen, was bij hen ontdekt op een leeftijd van gemiddeld 2.1 jaar (variërend van de geboorte tot 7 jaar) en het struma was ontstaan op een leeftijd van gemiddeld 7.2 jaar (variërend van de geboorte tot 27 jaar). Onder de patiënten waren twee cretins, terwijl de helft van hen in hun jeugd zeker enige tijd hypothyreotisch was geweest.

Bij 17 patiënten konden de auteurs een onderzoek met perchloraat verrichten. Bij 13 van hen was de halsactiviteit na perchloraat gemiddeld 45 % lager dan ervoor. Op de halsactiviteit van twee patiënten had perchloraat geen invloed en bij twee was door een behandeling met schildklierhormonen het onderzoek onbetrouwbaar. Bij 9 normalen vonden zij na perchloraat een daling tot maximaal 15 %; de 13 patiënten hadden allen een grotere daling.

Baschieri e.a. (1961) hebben in Italië 3 gevallen van het syndroom van Pendred beschreven. Na het toedienen van perchloraat was bij deze drie patiënten resp. 32 %, 25 % en 22 % van de halsactiviteit verdwenen.

Bij één van deze drie, reeds eerder beschreven door De Luca e.a. (1961), hadden de krop en de doofheid een erfelijk karakter. De schijnbaar normale ouders (bloedverwanten) waren aan extrathyreoidale ziekten overleden. Van hun 15 kinderen waren er 8 jong gestorven. Van de 7 nog levenden hadden twee broers, een zuster en de patiënt zelf een struma en waren doofstom.

Ook hebben deze schrijvers, om na te gaan of er een verband bestaat tussen doofheid en een stoornis in de organische binding van het jodium, een groep doofstommen onderzocht. Het PBI en de halsactiviteit na toediening van radioactief jodium waren normaal, maar bij 25 van de 51 onderzochte gevallen was er een verminde-

ring van de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat (gemiddeld 17 %). Bij 26 normalen gaf perchloraat geen significante daling van de halsactiviteit. De auteurs menen, dat er een nauw verband bestaat tussen de doofheid en deze stoornis in de synthese van de schildklierhormonen, hoewel zij doofstommen onderzocht hebben zonder er rekening mede te houden of de doofheid aangeboren was of postnataal ontstaan. In geen van de gevallen was er een struma, maar het grootste deel van de patiënten bestond uit jongens tussen 6 en 15 jaar. Een struma zou bij hen dus nog wel kunnen ontstaan.

In 1963 vermeldde Baschieri e.a. 7 gevallen van het Pendred syndroom. Bij hen daalde de halsactiviteit na perchloraat gemiddeld 25 %. Tevens onderzochten zij 13 cretins met een sporadische krop van wie er 9 een gestoorde perchloraat-test hadden (gemiddelde daling 37 %). Bij 21 van de 42 doofstommen, voornamelijk kinderen, bij wie de oorzaak van de doofheid praenataal gezocht moest worden, werd een gestoorde perchloraat-test gevonden (gemiddelde daling 16 %). De auteurs beschouwen deze patiënten niet als voorbeelden van het Pendred syndroom, daar zij geen struma hadden. Het is echter bekend, dat juist bij kinderen met het Pendred syndroom vaak nog geen struma aanwezig is, zodat bij deze 21 gevallen toch nog wel de diagnose Pendred syndroom gesteld zou kunnen worden. Gegevens over hun audiogrammen zijn echter niet vermeld. Bij een groep doofstommen uit hetzelfde instituut bij wie een postnatale oorzaak van de doofheid bestond werd geen daling van de halsactiviteit na perchloraat gevonden. De auteurs vonden bij 11 van de 58 patiënten met een familiair atoxisch struma een gestoorde perchloraat-test. Een aantal van hun patiënten hebben zij ook reeds in 1961 beschreven.

Vardak (1961) beschreef een familie met het Pendred syndroom in Afghanistan.

Von Harnack c.s. (1961; 1962) hebben in Duitsland 9 gevallen van het Pendred syndroom uitvoerig bestudeerd. Zij hadden allen een aangeboren doofheid. Vier van de 9 waren euthyreotisch en bij 5 was in hun eerste levensjaar reeds een hypothyreoïdie gevonden. Zeven patiënten hadden een struma, dat bij sommigen omstreeks de puberteit ontstaan was en dat in één geval reeds bij de geboorte aanwezig was. De twee jongsten, 6 jaar oud, hadden geen struma.

Bij alle patiënten werd met perchloraat of kaliumjodide een daling

van de halsactiviteit verkregen. Twee van de negen waren broer en zuster, van wie de eerste hypothyreotisch was met een struma en de laatste, een meisje van 6 jaar, euthyreotisch zonder struma. Zij hadden nog 7 gezonde broers en zusters en één zuster met een passagère krop. Deze laatste patiënt hebben de schrijvers niet kunnen onderzoeken, evenmin als de familieleden van een andere patiënt met het krop-dooftheid syndroom, die drie broers en zusters had met een struma, van wie er twee doof waren.

Decourt e.a. (1962) hebben in Frankrijk een gezin beschreven met 6 kinderen van wie er drie het krop-dooftheid syndroom hadden. Twee van deze patiënten hadden een kind, dat gezond was; evenmin kwam bij hun ouders of verdere familie doofheid of struma voor. De drie gevallen van het Pendred syndroom hadden een congenitale doofheid. In één geval is deze doofheid verder onderzocht; er was een bilaterale perceptiedoofheid, in de hoge tonen ernstiger dan in de lage. Het struma was ontstaan op de leeftijd van resp. 6, 10 en 21 jaar. In één geval was er strumectomie verricht; er ontstond echter een recidief. Alle drie waren euthyreotisch.

Bij een onderzoek met thiocynaat, in twee gevallen verricht, bleek dat resp. 22 % en 25 % van de halsactiviteit na het toedienen van thiocynaat verdwenen was. Bij de derde patiënt had dit onderzoek, tengevolge van gebruik van schildklierpreparaten, geen nut en bij de moeder had thiocynaat geen invloed op de halsactiviteit.

Batsakis en Nishiyama (1962) uit de Verenigde Staten beschrijven twee patiënten met het Pendred syndroom. Bij de eerste, een euthyreotische doofstomme jongen, stelden zij de diagnose op het Pendred syndroom, omdat hij een ernstige perceptiedoofheid had en sinds zijn twaalfde jaar een struma; een broer en zuster van hem waren eveneens doofstom. Een thiocynaat-test is niet verricht. Deze is wel gedaan en bleek gestoord bij de andere door hen bestudeerde patiënt, een euthyreotische doofstomme jongen met een struma en een perceptiedoofheid. De overige door deze onderzoekers vermelde patiënten zijn reeds eerder door andere auteurs (Thieme 1957 en Elman 1958) beschreven.

De Vos (1963) noemt in zijn artikel over doofheid bij hypothyreoïdie twee gevallen van het Pendred syndroom met een subtotale doofheid.

Najjar (1963) heeft in Libanon, in een gebied waar krop endemisch is, twee families beschreven, waarin het Pendred syndroom voorkomt. In een gezin met 5 kinderen waren er 2 doofstom met het grootste gehoorverlies voor hoge tonen. Beiden waren hypothyreotisch en hadden een struma, in één geval reeds bij de geboorte; zij vertoonden tevens verschijnselen van cretinisme. Het PBI was resp. $1.5 \mu\text{g} \%$ en $0.7 \mu\text{g} \%$; een kwartier na het toedienen van thiocynaat was van de halsactiviteit resp. 10 % en 12 % verdwenen en na een uur resp. 12 % en 50 %. Twee andere kinderen waren euthyreotisch, maar hadden wel een struma. Bij hen gaf thiocynaat geen daling van de halsactiviteit. Het vijfde kind had geen struma en een normaal PBI. De ouders waren euthyreotisch en niet doof; de moeder had een struma.

In een ander gezin waren de ouders consanguin getrouwd (neef en nicht); zij waren euthyreotisch, niet doof en hadden geen struma. Twee van hun vier kinderen waren hypothyreotisch en doof, met het grootste gehoorverlies in het gebied van de hoge tonen; beiden hadden zij een struma, in één geval sinds de geboorte. Thiocynaat deed bij beide kinderen de halsactiviteit ongeveer 35 % dalen. De andere twee kinderen zouden normaal geweest zijn.

Najjar onderzocht in hetzelfde gebied met endemische krop ook 30 euthyreotische kinderen met een struma, die niet doof waren. Bij geen van deze kinderen was er een gestoorde reactie op thiocynaat; de halsactiviteit daalde niet of niet meer dan 6 %. De auteur concludeert, dat doofstomheid, krop en hypothyreoidie in een gebied met endemische krop niet het gevolg behoeven te zijn van dezelfde factoren, die verantwoordelijk zijn voor het endemische karakter van het struma, maar dat zij ook veroorzaakt kunnen worden door genetisch bepaalde stoornissen in het jodiummetabolisme.

Friedlieb (1951) onderzocht reeds eerder in hetzelfde ziekenhuis als Najjar 5 patiënten met een krop, drie meisjes en twee jongens in de leeftijd van 13 tot 20 jaar. Zij waren alle 5 doofstom, euthyreotisch en vertoonden geen tekenen van cretinisme. Van drie kinderen wordt vermeld, dat zij sinds hun vroege jeugd een struma hadden en een vierde kind sinds het 18e jaar. Bij 3 patiënten kwam ook in de familie struma voor. Alle patiënten leefden in de omgeving van Beiroet nabij de kust, zodat er volgens de schrijver waarschijnlijk een voldoende toevoer van jodium in het voedsel en drinkwater was. Toch geeft hij als therapeutisch advies het toedienen van extra jodium. Najjar (1963), die de publicatie van Friedlieb niet noemt,

schrijft, dat in Libanon krop endemisch is. Het is dus niet zeker of de patiënten van Friedlieb gevallen van het Pendred syndroom zijn. Het is ook mogelijk, dat er bij hen een endemische krop, tengevolge van jodiumtekort, samen met doofstomheid bestaat. Hier tegen pleit niet, dat de patiënten euthyreotisch waren.

Heni en Siebner (1963) uit Duitsland vermelden een hypothyreotisch meisje van 18 jaar met het Pendred syndroom. Zij had een struma en een matige gehoorvermindering voor hoge tonen. Bij haar werd een abnormaal chromosomenmozaïek gevonden.

Blom (1963) zag in Nederland bij een hypothyreotisch doofstom meisje met een nodeus struma, dat na toediening van perchloraat 41 % van de halsactiviteit verdwenen was. In haar familie zouden nog andere gevallen van het Pendred syndroom voorkomen.

Nilsson e.a. (1964) hebben in Zweden 11 patiënten (7 vrouwen en 4 mannen) met het Pendred syndroom bestudeerd. Vier van de 11 patiënten werden aangetroffen bij een onderzoek in de scholen voor doven van Zuid-Zweden. Van de 90 leerlingen van deze scholen hadden er 4 een struma en dit waren allen gevallen van het Pendred syndroom. Tevens beschreven de auteurs een doof euthyreotisch meisje met een krop, bij wie perchloraat de halsactiviteit niet deed dalen, maar bij wie, na een schildklierbiopsie, de diagnose op een thyreoiditis van Hashimoto gesteld werd.

Van de 11 gevallen van het Pendred syndroom waren 8 kinderen uit 7 families in de leeftijd van 8 tot 14 jaar. De drie anderen waren volwassenen uit één familie (twee broers en een zuster van 31 tot 38 jaar). De ouders van één der kinderen waren neef en nicht, die ook nog een gezond kind hadden.

Het struma was in twee gevallen bij de geboorte aanwezig en was bij de anderen tussen het eerste en elfde jaar ontstaan. Bij de drie volwassenen was herhaalde malen strumectomie verricht (resp. op de leeftijd van 16, 22 en 26 jaar; 15 en 24 jaar; 14, 20 en 28 jaar). Alle 11 patiënten waren euthyreotisch, maar bij twee meisjes ontstond later spontaan een hypothyreoidie; een hypothyreoidie ontstond eveneens bij de patiënten nadat bij hen strumectomie verricht was.

De doofheid was bij allen in het eerste of tweede levensjaar ontdekt. Bij alle patiënten was er een ernstige perceptiedoofheid en in 6 gevallen was er een totale doofheid.

Een onderzoek met perchloraat kon bij 7 patiënten met betrouwbaar resultaat uitgevoerd worden. De halsactiviteit daalde gemiddeld 37 % (variërend van 22 tot 72 %).

Door behandeling met thyroxine werd bij alle patiënten het struma kleiner en het verdween zelfs geheel bij twee van hen.

Er zijn nog enkele patiënten in de literatuur bekend met de combinatie sporadische krop en doofheid, die door sommige auteurs tot het Pendred syndroom gerekend worden. De gegevens over deze patiënten zijn echter zo summier, dat het de vraag is of zij hier wel toe behoren.

McClinton (1943) vermeldt een doofstomme jongen met een struma, dat mechanische bezwaren gaf.

Robinson en Orr (1955) beschrijven een identieke tweeling, mannen van 30 jaar. Beiden waren hypothyreotische cretins, geestelijk onderontwikkeld en zij hadden een verminderd gehoor.

Vesterdal (1957) beschreef 2 hypothyreotische zusjes met een struma en een verminderd gehoor. Een broer en een zuster waren gezond, maar de ouders, een zuster van de vader, de ouders en een broer en zuster van de moeder hadden een struma en een verminderd gehoor. Wellicht is hier, evenals bij de patiënten van Robinson en Orr (1955), sprake van een endemische krop met doofheid; ook zou de doofheid een gevolg kunnen zijn van de hypothyreoïdie.

Roberts (1957) beschreef een jongen van 9 jaar met een congenitale doofheid, bij wie sinds 2 jaar een nodeus struma bestond, waarin een adenocarcinoom gevonden werd. Verdere gegevens zijn over deze patiënt niet bekend.

Burkinshaw (1959) beschreef een jongen van 20 maanden met een myxoedem, een sporadische krop en doofheid. Het struma was na behandeling met schildklierpoeder nagenoeg verdwenen. In het serum van deze patiënt werd geen T_3 of T_4 gevonden. Uit deze summiere gegevens is niet na te gaan, wat de oorzaak van de hypothyreoïdie en het struma geweest is.

Aulbers (1959), die in zijn proefschrift over erfelijke aangeboren doofheid het Pendred syndroom niet vermeldt, noemt drie dove kinderen met een congenitaal struma. Deze kinderen zouden gevallen van het Pendred syndroom kunnen zijn. Ook zouden onder de door Pasma (1947) beschreven patiënten met een congenitale doofheid en een struma gevallen van het Pendred syndroom kunnen voorkomen.

Wildervanck (1957) vond onder de 315 leerlingen van het Koninklijk Instituut voor doofstommen te Groningen 14 kinderen met een struma. Waarschijnlijk zullen een aantal van deze 14 kinderen voorbeelden van het Pendred syndroom zijn. Wildervanck noemt deze mogelijkheid echter niet en hij schrijft, dat doofheid en krop wel kunnen samengaan, maar dat het verband allerm minst duidelijk is. In 1934 deed Eggenberger reeds een onderzoek in ditzelfde doofstommeninstituut en hij meende, dat een aantal van de Groningse doofstommen als thyreoëen beschouwd moest worden.

HET PENDRED SYNDROOM: KENMERKEN EN BESCHOUWINGEN

§ 1. FREQUENTIE

In de literatuur zijn, voor zover ons bekend, 235 min of meer bewezen gevallen van het syndroom van Pendred beschreven (zie tabel 1 en hoofdstuk 5).

TABEL 1

Zekere en waarschijnlijke gevallen van het Pendred syndroom.

auteurs	aantal families	aantal patiënten ¹⁾
Baschieri e.a. 1963	?	7
Batsakis en Nishiyama 1962	2	2
Blom 1963	1	1
Brain 1927	5	12
Decourt e.a. 1962	1	3
Deraemaeker 1956	1	3
Elman 1958	1	4
Fishman e.a. 1960	1	4
Fraser e.a. 1961	70	108
Friedlieb 1951	5	5
von Harnack e.a. 1961	8	9
Heni en Siebner 1963	1	1
Johnsen 1958	2	12
Koutras e.a. 1960a	1	3
McGirr 1963	?	15
Najjar 1963	2	4
Nilsson e.a. 1964	8	11
Pendred 1896	1	2
Thieme 1957	1	4
Thould en Scowen 1961	23	23
Vardak 1961	?	?
de Vos 1963	?	2
		totaal 235

¹⁾ Niet meegerekend die gevallen, die door andere hier vermelde auteurs reeds eerder beschreven waren.

Trotter c.s. menen aanvankelijk (Fraser e.a. 1960), dat het Pendred syndroom in ruim 1 % van de gevallen van erfelijke doofheid voorkomt. Nog in hetzelfde jaar schat Trotter (1960), dat 5 tot 10 % van de erfelijk doven lijden aan het Pendred syndroom en daar 30 van de 100.000 mensen erfelijk doof zijn, zou het Pendred syndroom 1,5 tot 3 maal per 100.000 inwoners voorkomen. Fraser e.a. geven in 1961 nog hogere percentages op; per 100.000 inwoners zouden er 2,5 tot 5 gevallen van het Pendred syndroom zijn. Fraser schrijft in 1964, dat per 20.000 mensen 1 geval van het Pendred syndroom zou voorkomen.

De berekeningen van deze percentages zijn zeer moeilijk. Zowel voor het percentage erfelijke doofheid ten opzichte van alle doofheidsvormen, als voor het aantal erfelijk doven in een bevolkingsgroep worden zeer uiteenlopende getallen opgegeven (Aulbers 1959). Trotter c.s. hebben de percentages berekend uit hun eigen onderzoeken en uit de grote aantallen doven, die door Lindenov (1945) en door Hopkins en Guilder (1949) onderzocht zijn. Deze auteurs bestudeerden echter niet de combinatie krop en doofheid; de percentages, die Trotter (1960) van die combinatie aanhaalt, zijn te hoog en worden door deze auteurs ook niet opgegeven. De percentages, die Trotter c.s. opgeven, zijn in iedere volgende publicatie hoger. Waarschijnlijk is hun laatste schatting te hoog.

Thould en Scowen (1961), die in Engeland de leerlingen van 15 scholen voor doven onderzochten, geven voor de frequentie van het Pendred syndroom dan ook een lager percentage op, namelijk 1 geval per 100.000 inwoners. Dit door Thould en Scowen opgegeven aantal is echter zeker te laag, daar het struma vaak pas na de schoolleeftijd ontstaat en de doofheid bij het Pendred syndroom soms maar gering is, zodat de kinderen geen onderwijs op scholen voor doven behoeven te volgen.

Nilsson e.a. (1964) vonden een struma bij 4 van de 90 kinderen van de scholen voor doven in Zuid-Zweden. Deze 4 bleken het Pendred syndroom te hebben. De auteurs berekenden hieruit, dat het syndroom ongeveer bij 1 op de 50.000 schoolkinderen zou voorkomen. Dit percentage zal echter te laag zijn, daar niet alle jonge kinderen met een Pendred syndroom reeds een struma gehad zullen hebben op de leeftijd waarop zij onderzocht werden. Ook is het percentage niet geheel betrouwbaar, zoals de auteurs zelf ook schrijven, omdat niet bekend is hoeveel kinderen met een Pendred syndroom, die slechts een geringe of matige gehoorvermindering hebben, de gewone scholen bezoeken.

§ 2. HET STRUMA

De krop bij lijders aan het Pendred syndroom ontstaat meestal omstreeks de puberteit; een levensperiode, waarin de schildklier ook al door de fysiologisch grotere behoefte aan schildklierhormoon neigt tot hypertrophie. Bij de 23 patiënten van Fraser e.a. (1960) ontstond het struma op de leeftijd van gemiddeld 14 jaar en in enkele gevallen pas toen de patiënt 28 jaar was. Thould en Scowen (1961) vonden een gemiddelde leeftijd van 7 jaar. Soms is er bij de geboorte al een struma aanwezig (Thould en Scowen 1961; von Harnack e.a. 1961; Nilsson e.a. 1964). Het struma ontwikkelt zich bijna altijd wanneer de doofheid al bekend is. De diagnose Pendred syndroom kan dus bij kinderen, wanneer er (nog) geen struma is, soms al gesteld worden op grond van de doofheid en de gestoorde organische binding (von Harnack e.a. 1961).

Aanvankelijk is het struma klein en week, later wordt het groter en vaster en ontstaan er noduli. Bij volwassenen is het meestal een multinodulair struma. De grootte kan variëren van een nauwelijks palpabele schildklier tot een struma van meer dan 200 gram (Fraser e.a. 1960). Ook kan het struma een enkele keer spontaan verdwijnen en later terugkomen (von Harnack e.a. 1961; Nilsson e.a. 1964). Er zijn euthyreotische en hypothyreotische patiënten met een groot struma beschreven (Fraser e.a. 1960) en ook hypo- en euthyreotici met een klein struma (von Harnack e.a. 1961; McGirr e.a. 1959c).

Vaak is er een strumectomie verricht; 15 van de 23 patiënten van Fraser e.a. (1960) werden geopereerd. Na strumectomie is er een sterke neiging tot recidiveren van het struma. Sommige patiënten zijn meer dan eens, soms drie of vier maal, geopereerd (Fraser e.a. 1960, 1961; Nilsson e.a. 1964). Door een adaequate therapie met schildklierhormonen worden recidieven tegengegaan (Trotter 1960; Fraser e.a. 1960; Nilsson e.a. 1964).

Het struma wordt kleiner als de patiënt met schildklierhormonen behandeld wordt; soms is het nauwelijks meer palpabel of geheel verdwenen (Nilsson e.a. 1964) en zelfs kleine, vaste nodi kunnen verdwijnen (Fishman e.a. 1960). Na het staken van de behandeling wordt de schildklier weer groter en ontstaan er vaak weer nodi. Von Harnack e.a. (1961) beschrijven een jongen, die opgenomen werd voor een strumectomie wegens een toenemende stridor door compressie van de trachea. Door behandeling met schildklierhormonen, zonder operatie, had de patiënt na enige weken geen klachten

meer en was de schildklier nog maar half zo groot als vóór de behandeling. McGirr e.a. (1959c) hebben een analoog geval beschreven. (Zie ook voor beschouwingen over het struma dit hoofdstuk § 3).

§ 3. EUTHYREOIDIE, HYPOTHYREOIDIE EN CRETINISME

Het merendeel der patiënten met het Pendred syndroom is klinisch euthyreotisch. Er zijn gevallen bekend met een hypothyreoidie. (Johnsen 1958; Fraser e.a. 1960; McGirr 1962; de Vos 1963; Heni en Siebner 1963; Blom 1963). Von Harnack e.a. (1961) vonden bij 5 van hun 9 patiënten een hypothyreoidie. De patiënten van von Harnack e.a. komen uit een afdeling voor endocrinologie van een ziekenhuis; de patiënten van de Engelse auteurs (Fraser e.a.) zijn voor een groot deel afkomstig uit instituten voor slechthorenden. Dit verschil is waarschijnlijk de verklaring voor het hoge percentage hypothyreotische patiënten, dat von Harnack e.a. gevonden hebben.

Van de meeste patiënten wordt opgegeven, dat zij, afgezien van de doofheid en het struma, lichamelijk en ook geestelijk normaal zijn. Er zijn echter wel cretins met het Pendred syndroom beschreven (Jackson 1954; Johnsen 1958; Fraser e.a. 1960; Thould en Scowen 1961; Najjar 1963).

Sommige patiënten, die ten tijde van het onderzoek euthyreotisch waren, moeten in hun vroege jeugd enige tijd hypothyreotisch geweest zijn, want zij vertonen cretinoïde verschijnselen. Thould en Scowen (1961) vonden dit bij 12 van hun 23 patiënten; Fraser e.a. (1961) bij hun 113 patiënten daarentegen slechts in enkele gevallen.

Het struma bij het Pendred syndroom moet beschouwd worden als een gevolg van een compensatiemechanisme. Als de synthese van de schildklierhormonen niet voldoende is voor de metabolische behoeften, wordt er via de schildklier-hypophyse-as meer TSH gevormd en ontstaat er een hypertrophie van de schildklier. Bij de euthyreotische patiënten is door het struma voldoende compensatie opgetreden. De hypothyreotische patiënten zou men gedecompenseerd kunnen noemen.

Het is niet geheel duidelijk waarom sommige patiënten euthyreotisch en andere hypothyreotisch zijn. Beide toestanden worden be-

schouwd als het gevolg van eenzelfde genetische afwijking. Hypothyreoidie en euthyreoidie geven slechts een kwantitatief verschil aan van kwalitatief dezelfde stoornis. Het voorkomen van een euthyreotische en een hypothyreotische patiënt met het Pendred syndroom in hetzelfde gezin (? Pendred 1896; Fraser e.a. 1960; von Harnack e.a. 1961; McGirr 1962) pleit ook voor deze opvatting.

Von Harnack e.a. (1961) noemen enige mogelijkheden ter verklaring van de soms aanwezige hypothyreoidie bij het Pendred syndroom. Bij enkele patiënten met een hypothyreoidie heeft de moeder ook het Pendred syndroom (Johnsen 1958; Fraser e.a. 1960). Deze verklaring zou maar in een enkel geval opgaan, daar van de meeste hypothyreotici de ouders gezond zijn. Een andere verklaring voor de hypothyreoidie zien von Harnack c.s. in het feit, dat sommige hypothyreotici gevonden worden onder de jongste kinderen in grote gezinnen. De cretin, die Johnsen (1958) beschrijft, is het negende kind en twee van hun eigen hypothyreotische patiënten zijn ook negende kinderen. Zij wijzen in dit verband op het endemisch cretinisme. Eugster (1938) vond onder de Zwitserse cretins slechts 8 % eerstgeborenen en 50 % vijfde en latere kinderen. Ook deze verklaring gaat niet altijd op. Van de 5 hypothyreotische patiënten, die von Harnack c.s. zelf beschrijven, waren er drie, die het oudste of tweede kind uit een gezin waren. Een hypothyreotische cretin beschreven door Fraser e.a. (1960) was het tweede kind uit een gezin, terwijl een jongere zuster euthyreotisch was.

Ook is er geen duidelijke correlatie tussen het al of niet hypothyreotisch zijn van de patiënt en de grootte van het struma of de grootte van de daling der halsactiviteit na toediening van perchlooraat (zie hiervoor ook dit hoofdstuk § 9). Evenmin kan de grootte van het compensatore struma in verhouding tot de daling van de halsactiviteit na perchlooraat de euthyreotische of hypothyreotische toestand van een patiënt verklaren. McGirr e.a. (1959c) beschrijven een euthyreotisch kind met een daling van de halsactiviteit na perchlooraat van 70 %, dus een sterke daling, en dit kind had maar een klein struma met een nodus. Misschien moet hier onderscheid gemaakt worden tussen een thyreotrope en thyreotrophe werking van het hypofysohormoon.

Uit onderzoeken van von Harnack e.a. (1961) en van Koutras e.a. (1960a) – zie dit hoofdstuk § 8g – kan, hoewel niet met zekerheid, geconcludeerd worden, dat er bij hypothyreotische patiënten een maximale endogene TSH-stimulatie is en dat bij euthyreotici

deze stimulatie niet maximaal is. Misschien speelt bij het euthyreotisch of hypothyreotisch zijn van patiënten met het Pendred syndroom de gevoeligheid van de schildklier voor TSH een rol.

Dit laatste zou ook kunnen verklaren waarom het struma, dat beschouwd wordt als een compensatore hypertrophie van de schildklier, bij sommige hypothyreotische patiënten niet ontstaan is. Von Harnack e.a. (1961) noemen twee hypothyreotische kinderen van 6 jaar zonder struma. Het zijn de twee jongsten van hun patiënten en zij menen, dat het struma, indien de kinderen niet met schildklierhormoon behandeld zouden worden, later zeker zou ontstaan. Het is de vraag of dit juist is. Bij deze kinderen mag door hun hypothyreoidie reeds een zeer sterke TSH-prikkel op de schildklier verwacht worden. Het is niet duidelijk onder invloed van welke factoren het struma dan later zou moeten ontstaan. De leeftijd van 6 jaar is zeker niet te jong om reeds een struma te hebben. Het struma komt al op veel jongere leeftijd voor en is soms reeds bij de geboorte aanwezig. Bij één van deze twee hypothyreotische kinderen werd door TSH-toediening de halsactiviteit niet hoger (von Harnack e.a. 1961). De schrijvers zien hierin een uiting van een reeds bestaande maximale endogene TSH-stimulatie. Toch had dit kind geen struma. Bij het toch al zelden voorkomende Pendred syndroom zou men dan ook nog een verminderde gevoeligheid van de schildklier voor TSH moeten aannemen.

§ 4. HET GEHOOR

De gehoorstoornis bij het Pendred syndroom is een congenitale perceptiedoofheid. Als gevolg hiervan zijn in vele gevallen de patiënten stom of niet in staat behoorlijk te spreken. Terwijl de doofheid meestal ontdekt wordt op de zuigelingen- of kleuterleeftijd, ontstaat het struma gewoonlijk pas vele jaren later, veelal in de puberteit. Thould en Scowen (1961) geven voor het begin van de doofheid (waarschijnlijk is bedoeld het tijdstip, waarop de doofheid duidelijk werd) een gemiddelde leeftijd van 2 jaar op. Bij hun 23 patiënten werd de doofheid ontdekt tussen de geboorte en het zevende jaar; bij 12 van deze patiënten vóór de leeftijd van 1½ jaar. Fraser e.a. (1960) geven voor het begin van de doofheid van hun 23 patiënten 15 maal de vroegste jeugd op en in de overige 8 gevallen tussen het tweede en veertiende jaar (gemiddeld 7 jaar). Alle

9 patiënten van von Harnack e.a. (1961) waren sinds de geboorte doof. Nilsson e.a. (1964) schrijven, dat de doofheid van hun patiënten in de eerste twee levensjaren ontdekt werd.

De graad van de doofheid is wisselend. Veelal is er een zeer ernstige, soms totale doofheid. In andere gevallen is er een geringe hardhorendheid, die door een hoorapparaat gemakkelijk gecorrigeerd kan worden. Soms wisten de patiënten zelf niet, dat zij een verminderd gehoor hadden (Fraser e.a. 1961; Fraser 1964). Ook wijzelf zagen hiervan een voorbeeld (hoofdstuk 11).

Het gehoorverlies voor hoge tonen is groter dan voor lage. Soms kunnen de lage tonen vrij goed gehoord worden en soms is er evenals voor de hoge tonen een zeer aanzienlijk gehoorverlies. Fraser e.a. (1960) vonden voor de hoge tonen bij hun patiënten bijna altijd een gehoorverlies van meer dan 100 decibel, zelden 50-65 decibel en voor de lage tonen een verlies van gemiddeld 65 decibel, met een variatie van 10 tot meer dan 100 decibel. De audiogrammen van de patiënten van Nilsson e.a. (1964) vertonen hetzelfde beeld als die van Fraser e.a. (1960). Thould en Scowen (1961) vonden bij 18 van de 19 patiënten een perceptiedoofheid voor hoge tonen en bij één patiënt totaal geen gehoorfunctie. Fraser e.a. (1960) vonden bij de gezonde familieleden van hun patiënten geen gehoorstoornissen, behalve in enkele gevallen, waarin een uitwendige oorzaak van de gehoorvermindering bekend was. Thould en Scowen (1961) schrijven, dat bij 2 van hun 23 patiënten doofheid in de familie voorkwam, die niet het gevolg van een uitwendige oorzaak was.

De doofheid is bilateraal en meestal symmetrisch (Fraser e.a. 1960). Soms is de gehoorstoornis aan het ene oor ernstiger dan aan het andere (von Harnack e.a. 1961; Nilsson e.a. 1964).

Zowel bij patiënten met een ernstige hypothyreoidie als bij cretins kan de beoordeling van het gehoor moeilijk zijn. Van vele beschreven patiënten met een struma en een stoornis in de organische binding is over het gehoor niets meegedeeld. (Zij zijn besproken in hoofdstuk 4 B § 2.) Clayton e.a. (1958) beschrijven een negergezin, waarvan 4 van de 5 kinderen een struma en een stoornis in de organische binding hadden. Zij waren euthyreotisch; over hun gehoor wordt niets meegedeeld. Opvallend doof zullen zij dus niet geweest zijn. Trotter (1960) merkt op, dat er, indien er bij deze kinderen audiogrammen gemaakt zouden zijn, wellicht een subklinische doofheid, nl. een gehoorverlies voor hoge tonen, gevonden zou zijn. Deze zelfde opmerking geldt niet alleen voor de patiënten van

Clayton e.a. (1958), maar ook voor de euthyreotische patiënten met een stoornis in de organische binding van Floyd e.a. (1960) en van Baschieri e.a. (1961), van welke patiënten vermeld wordt, dat zij niet doof of doofstom waren, maar van wie geen gegevens over een audiogram bekend zijn. Waarschijnlijk zou ook bij de hypothyreotische patiënten van het type Stanbury en Hedge (1950), zelfs indien de hypothyreoidie als oorzaak van een eventuele doofheid uitgesloten kon worden, bij nauwkeurig onderzoek een stoornis in het gehoor te vinden zijn (vgl. hoofdstuk 6 § 18).

De gehoorstoornis bij het Pendred syndroom wordt beschouwd als een perceptiedoofheid. Afwijkingen in het middenoor zijn niet bekend. Dit wijst, evenals de symmetrie van de gehoorstoornis en het ongeveer even grote gehoorverlies voor been- en luchtgeleiding, op een perceptiedoofheid. Het is niet bekend of de gehoorstoornis gelocaliseerd is in het binnenoor, in de nervus octavus of in de hersenen. Nilsson e.a. (1964) konden bij 4 patiënten het „recruitment” fenomeen aantonen, hetgeen zou kunnen wijzen op het bestaan van een laesie van de cochlea.

Pathologisch-anatomische gegevens over de gehoororganen van lijders aan het Pendred syndroom zijn, voor zover bekend, niet beschreven. Fraser e.a. (1960) noemen enkele obductieverslagen van het os temporale van dove patiënten met een struma, maar zowel de pathologisch-anatomische gegevens als de klinische diagnose van deze patiënten zijn niet duidelijk. Röntgenfoto's gemaakt van het binnenoor van enkele patiënten vertoonden geen afwijkingen (Fraser e.a. 1960).

Het is mogelijk, dat het gehoororgaan van patiënten met het Pendred syndroom meer dan normaal gevoelig is voor exogene beschadigingen. Er bestaat immers volgens Aulbers (1959) een erfelijke constitutie, die het gehoororgaan gevoeliger maakt voor traumata. Eén van de patiënten met het Pendred syndroom van Fraser e.a. (1960) is volgens Jackson (1954) doof geworden, nadat zij op haar zevende jaar mazelen had gehad. Fishman e.a. (1960) beschrijven een patiënt met het Pendred syndroom, die hardhorend was en na roodvonk bijna geheel doof was geworden. Ook wijzelf zagen hiervan enige voorbeelden (hoofdstuk 9 § 3d).

Murray en McGirr (1964) vermelden een euthyreotische vrouw van 32 jaar met een krop en een stoornis in de organische binding. Haar doofheid was ontstaan op haar 18e jaar en thans werd een oto-

sclerose gevonden. Het is dus zeker mogelijk, dat bij haar reeds vóór haar 18e jaar een gering gehoorverlies (geen subjectief gehoorverlies) bestond, zoals dit vaker bij het Pendred syndroom beschreven is en dat haar ernstiger gehoorverlies (doofheid) het gevolg van de otosclerose was. De gegevens van deze patiënt mogen dan ook niet, zoals de schrijvers suggereren, gebruikt worden als argument voor de opvatting, dat de krop en de doofheid het gevolg zijn van twee nauw verbonden pathologische genen en niet van éénzelfde gen.

De oorzaak van het gehoorverlies bij het Pendred syndroom is niet bekend.

Denkbaar zou zijn, dat de doofheid het gevolg zou kunnen zijn van een hypothyreoidie. Reeds in 1927 wees Brain erop, dat dit niet het geval was. In het hier volgende zal dit nader worden aangetoond. Allereerst zal de doofheid bij het myxoedeem besproken worden.

Het is uit de interne kliniek bekend, dat bij onbehandeld myxoedeem doofheid voorkomt en dat deze teruggaat als het myxoedeem behandeld wordt. Doofheid komt voor in 40 tot 50 % van de gevallen van myxoedeem (Wayne 1960; de Vos 1963). Bij een aantal patiënten zal deze combinatie toevallig zijn, daar het myxoedeem vooral op oudere leeftijd voorkomt, dus op die leeftijd, waarop doofheid door andere oorzaken, zoals presbycusis, ook frequenter is. De gehoorstoornis bij de verkregen hypothyreoidie is meestal een perceptiedoofheid, maar kan ook een geleidingsdoofheid of van een gemengd type zijn. Ook kan de oorzaak gelegen zijn in een verminderde cerebrale activiteit. De gehoorvermindering is hierbij meestal niet groot. De audiogrammen hebben vaak een vlakke curve, of er is een groter gehoorverlies voor hoge dan voor lage tonen. Er zijn bij het myxoedeem vele afwijkingen van het gehoororgaan beschreven: degeneratie van de nervus cochlearis, laesies van de cephale zijde van het binnenoor – in de zenuwvezels of in de verbindingen hiervan met de cochlea –, stoornissen in de permeabiliteit en in de vloeistofcirculatie van het binnenoor, veranderingen in de colloid osmotische druk in het middenoor, verdikking van de membrana tympani, hypertrophie en oedeem van de mucosa van het middenoor en de buis van Eustachius (Despons 1954; Bérard en Pinel 1957; Howarth en Lloyd 1956; de Vos 1963). Behandeling met schildklierhormoon bij patiënten met myxoedeem gaf in ruim de helft van de gevallen van Howarth en Lloyd (1956) een verbetering van het ge-

hoor. Ook Wayne (1960) heeft goede resultaten, maar de Vos (1963) vond na therapie met schildklierhormonen bij geen van zijn patiënten verbetering van het gehoor. Bérard en Pinel (1957) beschrijven een patiënt met myxoedeem, bij wie het gehoor verbeterde of verminderde naar gelang zij al of niet met schildklierhormonen behandeld werd.

De doofheid bij het Pendred syndroom wordt niet door een hypothyreoidie veroorzaakt. Hiervoor zijn verschillende argumenten aan te voeren:

- a. Het merendeel van de patiënten met het Pendred syndroom is niet hypothyreotisch.
- b. De doofheid bestaat reeds bij de geboorte, terwijl het struma en een eventuele hypothyreoidie meestal pas jaren later ontstaan.
- c. Bij het myxoedeem komt wel doofheid voor, maar niet zo ernstig als bij het Pendred syndroom (Fraser e.a. 1960). Van 17 dove hypothyreotische patiënten van de Vos (1963) vertoonden de twee gevallen van het Pendred syndroom een ernstiger doofheid dan de 15 patiënten met een verkregen hypothyreoidie.
- d. Enkele van de zeer ernstige hypothyreotische gevallen, evenals enkele van de patiënten met cretinoïde kenmerken van Fraser e.a. (1961), waren het minst doof.
- e. De audiogrammen bij het Pendred syndroom geven een groter gehoorverlies voor hoge dan voor lage tonen te zien, terwijl bij de verkregen hypothyreoidie vaak een vlakke curve gevonden wordt.
- f. De doofheid bij het myxoedeem reageert vaak goed op behandeling met schildklierhormonen, maar bij het Pendred syndroom is er geen gehoorverbetering door therapie bekend, tenzij de doofheid tengevolge van een hypothyreoidie verergerd was (Nilsson e.a. 1964).
- g. De doofheid bij het Pendred syndroom is altijd een perceptiedoofheid en bij de verkregen hypothyreoidie is er soms een geleidingsdoofheid.

Een eventuele praenatale hypothyreoidie zou nog de oorzaak van de doofheid kunnen zijn (Thould en Scowen 1961, 1964b). De normale lichamelijke ontwikkeling van de patiënten en het feit, dat cretinoïde kenmerken meestal niet aanwezig zijn, maken het echter onwaarschijnlijk, dat er praenataal een ernstige hypothyreoidie bestaan heeft (Trotter 1960). Ook het feit, dat doofheid zeer zelden bij euthyreotische patiënten met andere synthesesstoornissen van thyroxine gezien wordt, pleit tegen deze mogelijkheid.

Doofheid wordt op een enkele uitzondering na niet beschreven bij de synthesesstoornissen van de schildklierhormonen, behalve bij een gestoorde organische binding van het jodium. De meeste patiënten met synthesesstoornissen zijn echter cretins en hypothyreotici, zodat een beoordeling van het gehoor moeilijk is.

Doofheid komt bij drie vormen van schildklierdysfunctie voor: het Pendred syndroom, verkregen hypothyreoidie en het endemisch cretinisme. De doofheid bij dit laatste heeft wel enige overeenkomst met die van het Pendred syndroom. Het merendeel van de endemische cretins is euthyreotisch (de Quervain en Wegelin 1936; Raman en Beierwaltes 1959; Koenig 1961). Een aantal is hypothyreotisch (de Quervain en Wegelin 1936; Koenig 1961) en een enkele zelfs hyperthyreotisch (de Quervain en Wegelin 1936; Bartels 1945). Doofheid komt zeer veel bij endemische cretins voor, 75 % is doofstom of hardhorend (de Quervain en Wegelin 1936). Het percentage doofstomheid is volgens Deutsch (1960) groter in streken, waar de endemische cretins in een slechte voedingstoestand verkeren. In gebieden met endemische krop zijn ook doofstommen bekend met en zonder struma, die geen tekenen van cretinisme vertonen (Greenwald 1959; Costa e.a. 1961; Koenig 1962). De gehoorstoornis bij het endemisch cretinisme is meestal een perceptiedoofheid en er is vooral gehoorverlies voor hoge tonen (Koenig 1962). Er zijn afwijkingen in het middenoor, binnenoer en cerebrum beschreven (de Quervain en Wegelin 1936). Het endemisch cretinisme wordt veroorzaakt door een jodiumdeficiëntie; erfelijke factoren spelen geen rol (Eugster 1938; Trotter 1960). De doofheid is niet het gevolg van een hypothyreoidie, want zij komt veel vaker voor dan de hypothyreoidie. Het is echter niet geheel uitgesloten, dat de doofheid het gevolg is van een hypothyreoidie gedurende het foetale leven (Trotter 1960). Costa e.a. (1961) hebben 30 doofstommen, geboren in een streek met endemische krop, vergeleken met 30 doofstommen, die niet in een dergelijk gebied geboren waren. Zij waren allen opgegroeid in hetzelfde doofstommeninstituut. De auteurs konden tussen beide groepen geen duidelijke verschillen vinden in schildklierfunctie, gehoor, noch in geestelijke en lichamelijke ontwikkeling. Het is mogelijk, dat bij het endemisch cretinisme en bij het Pendred syndroom een stoornis tijdens het foetale leven zowel de doofheid als de schildklierafwijkingen veroorzaakt (Trotter 1960).

Het Pendred syndroom wordt, zoals gezegd, gekenmerkt door

het samengaan van doofheid c.q. afwijkingen in het audiogram en een struma, tengevolge van een gestoorde organische binding van het jodium. De opvatting, dat de krop altijd samengaat met doofheid (Fraser e.a. 1961) is in haar algemeenheid juist, maar vooral bij kinderen is er wel een gehoorstoornis en een gestoorde organische binding, doch dikwijls (nog) geen struma. Soms is dit ook bij volwassenen het geval, zoals wijzelf vonden (hoofdstuk 11 § 2b). De doofheid is soms zeer gering, maar een voorbeeld van een struma c.q. stoornis in de organische binding zonder doofheid is ons niet bekend, hoewel Baschieri e.a. (1963) schrijven, zonder hier nader op in te gaan, dat een gestoorde perchloraattest gevonden kan worden bij patiënten met een normaal audiogram.

§ 5. VESTIBULAIRE STOORNISSEN

Vestibulaire stoornissen worden bij patiënten met het Pendred syndroom door sommige auteurs wel en door andere niet gevonden. Von Harnack e.a. (1961) schrijven, dat ook het vestibulaire orgaan gestoord is, gezien de vaak voorkomende vermindering van de calorische prikkelbaarheid. Bij de twee patiënten, die zij uitvoerig beschrijven, vinden zij echter een normale vestibulaire functie. Ook Deraemaeker (1956) vond geen vestibulaire stoornissen en de Vos (1963) schrijft, dat bij zijn beide patiënten met het Pendred syndroom geen duizeligheid voorkwam in tegenstelling tot een aantal patiënten met een verkregen hypothyreoidie. Fraser e.a. (1960) vonden in de drie onderzochte gevallen een verminderde vestibulaire functie en dezelfde auteurs schreven in 1961, toen zij een groter aantal patiënten hadden onderzocht, dat er gewoonlijk een gestoorde vestibulaire functie was. Ook Decourt e.a. (1962) zagen een stoornis in het vestibulaire apparaat. Deze opgaven zijn te weinig eensluidend om er conclusies uit te trekken aangaande de plaats van de laesie in het gehoorapparaat bij het Pendred syndroom.

§ 6. PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Bij een aantal patiënten met het krop-doofheid syndroom van Pendred is een pathologisch-anatomisch onderzoek van de schildklier verricht. Thieme (1957) vond in het struma naast normale

delen ook een sterke epitheliale hyperplasie, die deed denken aan een folliculair of adenocarcinoom. De preparaten zijn door verschillende patholoog-anatomen bestudeerd; bij twee patiënten stelde ongeveer de helft van hen de diagnose op een carcinoom. Elman (1958) heeft het struma van vier zusters kunnen onderzoeken; ook hier was de epitheliale hyperplasie het belangrijkste kenmerk; tweemaal werd de diagnose op een carcinoom gesteld.

Smith (1960) heeft bij 14 patiënten met het Pendred syndroom het struma pathologisch-anatomisch onderzocht; onder hen waren 10 patiënten van Fraser e.a. (1960). In 9 gevallen overheerste de epitheliale hyperplasie en bij de 5 andere gevallen was deze in bepaalde delen aanwezig. In vele gevallen waren er nodi met epitheliale cellen, waarvan sommige het beeld van een foetaal adenoom vertoonden. In alle gevallen was er weinig colloid. Degeneratieve veranderingen, nl. delen met fibrosis, kalkneerslagen en bloedingen, werden vaak gezien. De auteur meent, dat er geen redenen zijn één van deze struma's te beschouwen als een carcinoom. De mitotische activiteit in de hyperplastische gebieden was namelijk gering en evenmin was er een abnormale kern-plasmarelatie. Infiltratieve groei in de vaten is niet gezien, hoewel bij oppervlakkige beschouwing epitheliale cellen, die soms gevonden worden in bloedingen in de acini, voor infiltratieve groei aangezien kunnen worden. Ook celgroepen, die door bindweefsel omgeven zijn, kunnen, wanneer ze in de periferie van de schildklier liggen, gehouden worden voor infiltratieve groei in de kapsel. Volgens Smith (1960) is bij de patiënten van Thieme (1957) en Elman (1958) op onjuiste gronden de diagnose op een carcinoom gesteld. Ook klinisch is er nooit bij het Pendred syndroom metastasering gevonden. Smith (1960) vermeldt een patiënt, bij wie de diagnose op een carcinoom gesteld was en bij wie na 6 jaar geen metastasen aantoonbaar waren. Ondanks dit uitgebreide onderzoek van Smith (1960) vermelden Fraser e.a. (1961) uit dezelfde kliniek als Smith, dat bij drie van hun patiënten, hoewel er geen metastasering was, de diagnose carcinoom gesteld werd op klinische of histologische gronden.

Fishman e.a. (1960) beschrijven twee struma's met microfolliculaire adenomata en degeneratieve veranderingen. Thould en Scowen (1961) vermelden twee gevallen van een hyperactieve klier met een gestoorde colloid synthese en bij een derde patiënt zagen zij een colloid struma. De Vos (1963) vermeldt een patiënt met het Pendred syndroom, in wiens schildklier een folliculair carcinoom gevonden

is; bij een andere patiënt vond hij een foetaal adenoom en sterke epitheliale hyperplasie. Nilsson e.a. (1964) vermelden eveneens de epitheliale hyperplasie als voornaamste kenmerk van het struma. Bij één van hun patiënten, bij wie voor de derde maal strumectomie verricht werd, zijn craniaal van het struma enkele kleine nodi bestaande uit schildklierweefsel gevonden. De diagnose werd gesteld op lymphkliermetastasen van een gedifferentieerd papillomateus schildkliercarcinoom. Toen later bleek, dat de patiënt lijdende was aan het Pendred syndroom, zijn opnieuw de preparaten van de schildkliernodi bestudeerd en werd het beeld als niet-maligne beschouwd. Ook werden in de talrijke halslymphklieren, die bij de laatste operatie verwijderd waren, geen metastasen gevonden en de patiënt was drie jaar na de operatie in een goede toestand door een substitutietherapie met thyroxine.

Uit deze gegevens blijkt, dat in het struma van een patiënt met het Pendred syndroom de sterke epitheliale proliferatie het meest opvalt. Ook worden degeneratieve veranderingen, noduli en delen met colloid gevonden. Dat er in het struma een maligne degeneratie kan optreden is niet bewezen. Hoewel de beelden veel op een carcinoom kunnen gelijken, pleit tegen maligniteit, dat er nooit metastasering beschreven is. Ook wijzen de onderzoeken van Smith (1960) en eveneens die van Thieme (1957) erop, dat de gevallen, die als een carcinoom beschreven zijn, zonder verder onderzoek niet als maligne ontastelingen opgevat mogen worden. Smith (1960) meent dat, gezien de thans beschikbare gegevens, het struma bij het Pendred syndroom niet als potentieel maligne behandeld behoeft te worden.

Pathologisch-anatomische gegevens omtrent het gehoororgaan zijn, voor zover ons bekend, niet beschreven.

§ 7. HET ORGANISCH GEBONDEN JODIUM IN HET SERUM

Fraser e.a. (1960) vonden bij 17 patiënten met het Pendred syndroom een PBI van gemiddeld $4.3 \mu\text{g} \%$. Bij 5 patiënten was het PBI lager dan $4.0 \mu\text{g} \%$ en hierbij was één waarde van $0.8 \mu\text{g} \%$ van een hypothyreotische patiënt. Thould en Scowen (1961) vonden voor het PBI lagere waarden; bij 15 patiënten was dit gemiddeld $3.5 \mu\text{g} \%$, variërend van 0.0 tot $7.4 \mu\text{g} \%$. In tegenstelling tot de patiënten van Fraser e.a. (1960) kwamen er onder de patiënten van Thould en

Scowen (1961) veel meer hypothyreotici voor. Von Harnack e.a. (1961) vonden bij hun hypothyreotische patiënten te lage waarden voor het PBI en bij hun euthyreotische gevallen soms normale waarden. Johnsen (1958) vond in 75 % van zijn gevallen een verlaagd PBI; gemiddeld $1.4 \mu\text{g} \%$ en variërend van 0.4 tot $2.3 \mu\text{g} \%$; bij de overige patiënten vond hij een gemiddelde waarde van $4.2 \mu\text{g} \%$. Najjar (1963) zag bij twee hypothyreotische patiënten met het Pendred syndroom in een gebied met endemische krop lage PBI waarden van 0.7 en $1.5 \mu\text{g} \%$. Bij de euthyreotische patiënten van Thieme (1957), Koutras e.a. (1960a), Fishman e.a. (1960), Baschieri e.a. (1961), Decourt e.a. (1962) en Nilsson e.a. (1964) werden nagenoeg normale PBI waarden gevonden. Nilsson e.a. (1964) vonden bij een euthyreotische patiënt zowel een normaal PBI als BEI (6.6 en $5.5 \mu\text{g} \%$).

Uit dit overzicht blijkt, dat bij de patiënten met het Pendred syndroom, die hypothyreotisch zijn, een laag PBI gevonden wordt. Bij de euthyreotische patiënten is er in het algemeen een laag normaal of een normaal PBI. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de opvatting, dat er bij het Pendred syndroom een gestoorde synthese van de schildklierhormonen bestaat en dat er bij een dreigend tekort aan deze hormonen een struma ontstaat, waardoor de meeste patiënten weer gecompenseerd zijn en wel met normale of laag normale PBI waarden. Indien het compensatore struma niet voldoende hormonen kan produceren voor de metabolische behoeften, ontstaat er een hypothyreoidie met een laag PBI.

Koutras e.a. (1960a) bepaalden het anorganisch jodium in het serum van drie euthyreotische patiënten met het Pendred syndroom. Bij alle drie werden normale waarden gevonden, hetgeen de auteurs doet concluderen, dat er bij deze patiënten geen jodiumdeficiëntie bestaat.

§ 8. ONDERZOEK MET RADIOACTIEF JODIUM

a. Halsactiviteit

Jackson (1954) zag bij een hypothyreotische cretin, die hij beschouwde als een voorbeeld van de stoornis beschreven door Stanbury en Hedge (1950) – die echter zoals later (Fraser e.a. 1960) bleek, een patiënt met het Pendred syndroom was – een snel hoog oplopende halsactiviteit, welke weer zeer snel daalde en waarvan het

maximum niet bepaald werd. Thieme (1957) onderzocht als eerste een euthyreotische, niet cretinoïde patiënt met het krop-dooftheid syndroom. Hij vond een ongeveer normaal verlopende halsactiviteit.

Verschillende auteurs hebben bij hun patiënten enkele gegevens over de halsactiviteit vermeld. Elman (1958) vond bij twee euthyreotische patiënten 1 uur na een speurdosis ^{131}J een hoog normale halsactiviteit; deze was na 24 uur reeds gedaald. Fishman e.a. (1960) zagen bij hun euthyreotische patiënten eenmaal een normale halsactiviteit en ook bij één patiënt een lage halsactiviteit, die ook weer snel daalde; bij een ander vonden zij een normale halsactiviteit, die later, na strumectomie, toen er een recidief nodeus struma ontstaan was, laag bleek te zijn. Baschieri e.a. (1961) vonden bij een patiënt een snelle stijging van de halsactiviteit. Decourt e.a. (1962) vermeldde van hun euthyreotische patiënten een lage en een laag normale halsactiviteit, die na 3 uur op het maximum was en daarna al daalde.

Trotter c.s. hebben van hun grote aantal patiënten slechts bij 5 gevallen het verloop van de halsactiviteit beschreven. (Morgans en Trotter 1958; Fraser e.a. 1960). Tweemaal vonden zij bij euthyreotische patiënten een snel hoog oplopende halsactiviteit. Ook bij een patiënt met een gerecidiveerd struma na operatie werd een snel hoog oplopende activiteit gezien. Bij een hypothyreotische patiënt liep de activiteit snel tot normale hoogte op.

Bij 18 patiënten met het Pendred syndroom, die bijna allen euthyreotisch waren, vonden Fraser e.a. (1960) één uur na toediening van ^{131}J gemiddeld een driemaal zo hoge halsactiviteit als bij 18 gezonde familieleden van deze patiënten. Wel was in beide groepen de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat gemiddeld ongeveer gelijk, hetgeen erop wijst, dat bij deze patiënten en hun familieleden eenzelfde hoeveelheid ^{131}J organisch gebonden wordt en dat de grotere hoeveelheid ^{131}J in de schildklier van de patiënten vóór de toediening van perchloraat in anorganische vorm aanwezig moet zijn. Door hun veelal grote krompen zijn deze patiënten goed gecompenseerd; hierop wijst ook hun gemiddeld normale PBI. In het struma kunnen zij een ongeveer normale hoeveelheid organisch gebonden jodium vormen, waardoor zij euthyreotisch zijn.

Door McGirr en von Harnack zijn uitvoerig onderzoeken met ^{131}J gedaan. McGirr e.a. (1959c) zagen bij vier euthyreotische patiënten een zeer snel, soms zeer hoog oplopende halsactiviteit. Vijf

minuten na een intraveneuze speurdosis ^{131}J was de halsactiviteit in één geval al 40 % van de toegediende dosis; na 24 uur was er bij verschillende patiënten 40 tot 90 % van de dosis in de hals. Nilsson e.a. (1964) zagen eveneens bij hun patiënten een dergelijke snel en hoog oplopende halsactiviteit. Von Harnack c.s. (1961, 1962) vonden bij drie hypothyreotische patiënten na 2 uur een normale halsactiviteit, die echter na 48 uur tot zeer lage waarden gedaald was (1 tot 6 % van de dosis). Bij een andere hypothyreotische patiënt was de halsactiviteit normaal na 2 uur en na 48 uur hoger opgelopen en eveneens normaal. Bij vier euthyreotische patiënten vonden zij een snel hoog oplopende halsactiviteit, die niet daalde; zowel na 2 uur als na 48 uur waren de waarden hoger dan normaal.

Koutras e.a. (1960a) vonden bij drie euthyreotische patiënten de jodiumklaring van de schildklier te hoog; resp. 55, 346 en 85 ml/min (normaal 6-40). Bij deze patiënten zagen zij, dat de absolute jodium-opneming van de schildklier eveneens te hoog was; resp. 28, 21 en 23 μg per uur (normaal 1-6). Dit beeld was te verwachten bij een weinig efficiënte en compensatoor hyperactieve schildklier.

Bij het maken van een scintigram van de hals wordt soms een homogeen beeld gezien (Decourt e.a. 1962). In andere gevallen, zoals bij een nodeus struma, worden soms niet actieve (koude) nodi gevonden en soms zowel koude als warme (actieve) nodi (von Harnack e.a. 1961; von Harnack en Horst 1962).

Het verloop van de halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J heeft bij het Pendred syndroom dus geen vast patroon. Soms is er een lage opneming, soms een normale. Veelal is er een snel hoog oplopende halsactiviteit, die snel of langzaam weer daalt. In het algemeen loopt de halsactiviteit bij euthyreotische patiënten hoger op dan bij hypothyreotici, maar zij daalt bij hypothyreotische patiënten sneller.

De snel en hoog oplopende halsactiviteit is een uiting van de grote aviditeit van de schildklier voor jodium onder invloed van de TSH-stimulatie bij het compensatore struma. Het verloop van de halsactiviteit wordt waarschijnlijk bepaald door de ernst van de stoornis in de organische binding, de mate van TSH-stimulatie, de snelheid waarmee het niet organisch gebonden jodium de schildklier weer verlaat en de snelheid waarmee thyroxine uit het organisch gebonden jodium gevormd wordt en door de schildklier wordt gesecerneerd.

Het verschil, veelal gevonden in de curve van hypo- en euthyreotici, is niet duidelijk verklaard. Wel is het aannemelijk, dat een snelle daling van de halsactiviteit bij hypothyreoidie wijst op een ernstige stoornis in de organische binding. Deze snelle daling kan dan verklaard worden door het weer snel uit de schildklier verdwijnen van anorganisch jodium. Aan de grootte van de daling van de halsactiviteit, zelfs na toediening van perchloraat, is de ernst van de stoornis echter niet altijd te zien. Zelfs bij patiënten met een ernstige stoornis in de organische binding van het type Stanbury en Hedge (1950) is deze daling niet altijd sterk.

Het verloop van de halsactiviteitscurve bij het Pendred syndroom is zo variabel, dat hierop de diagnose nooit gesteld kan worden. Onderzoek met perchloraat geeft veel betere aanwijzingen.

b. ^{131}J -bloedwaarden

McGirr e.a. (1959c) vonden bij drie euthyreotische patiënten 48 uur na een speurdosis radioactief jodium in het serum 0.2 tot 0.5 % van de dosis per liter en het PB^{131}I was 0.2 tot 0.4 % van de dosis per liter. Fraser e.a. (1960) bepaalden bij een euthyreotische patiënt de ^{131}J -bloedwaarden; het plasma bevatte na 48 uur 0.49 % van de dosis ^{131}J per liter; hiervan was minder dan 5 % thyroxine (dit is wel opvallend weinig). Bij een hypothyreotische cretin bevatte het plasma na 24 uur 0.66 % van de dosis ^{131}J per liter, waarvan 58 % niet dialyseerbaar was (vergelijkbaar met PB^{131}I); na 72 uur was in een butanolextract T_4 aantoonbaar en geen jodotyrosinen. Koutras e.a. (1960a) zagen bij drie euthyreotische gevallen na 48 uur normale waarden voor het PB^{131}I . Von Harnack e.a. (1961) vonden bij hun hypo- en euthyreotische patiënten 48 uur na een speurdosis ^{131}J in het serum hoog normale of verhoogde waarden voor het PB^{131}I (0.2 tot 1.3 % van de dosis per liter). Zij menen, dat de normale of verhoogde waarden van het PB^{131}I , die bij een stoornis in de organische binding niet verwacht werden, het gevolg zijn van een kleine jodiumpool van de schildklier. Ditzelfde, een snelle „turnover” van het jodium en een kleine jodiumpool van de schildklier, zien ook Nilsson e.a. (1964) als de oorzaak van de normale of verhoogde PB^{131}I -waarden bij drie patiënten (0.06, 0.47 en 0.6 % van de dosis per liter).

c. Uitscheiding van ^{131}J in de urine

Bij een euthyreotische patiënt bepaalden McGirr e.a. (1959c) de

^{131}J -uitscheiding in de urine. In de eerste 6 uur werd bijna 20 % van de toegediende dosis uitgescheiden; in het eerste etmaal 30 % en in het tweede etmaal nog ruim 4 % van de dosis (de halsactiviteit bij deze patiënt was na 24 uur 56 %). Bij chromatografisch onderzoek van de urine bleek de activiteit slechts in de vorm van jodide voor te komen. Von Harnack e.a. (1961) vonden bij een euthyreotische patiënt in de eerste 4 dagen na een speurdosis ^{131}J een normale uitscheiding van de activiteit in de urine. Bij een andere euthyreotische patiënt waren er in het chromatogram van de urine geen afwijkingen, maar bij een derde euthyreotische patiënt werden abnormale uitscheidingsproducten in de urine gevonden (zie hiervoor dit hoofdstuk § 8e). Bij twee euthyreotische patiënten vonden Koutras e.a. (1960a) in de urine geen verhoogde uitscheiding van organisch gebonden jodium; de renale jodideklaring was bij drie euthyreotische gevallen normaal. Ook Nilsson e.a. (1964) vonden bij hun euthyreotische patiënten een normale uitscheiding van ^{131}J in de urine (variërend van 24 tot 43 % van de dosis in het eerste etmaal, en in het tweede etmaal slechts enkele procenten). De uitscheiding van ^{131}J in de urine is, voor zover ons bekend, bij hypothyreotische patiënten met het Pendred syndroom niet bepaald.

Gezien deze summieri gegevens lijkt de uitscheiding bij het kropdoofheid syndroom normaal.

d. Analyse van het ^{131}J in de schildklier

Onderzoek in vitro van schildklierweefsel van een patiënt, aan wie vóór thyreoïdectomie ^{131}J toegediend was, is slechts in enkele gevallen verricht. McGirr e.a. (1959c) en ook Fraser e.a. (1960) vermeldten twee gevallen.

Fraser e.a. (1960) hebben een euthyreotische patiënt onderzocht bij wie 48 uur na een dosis ^{131}J thyreoïdectomie verricht is. De 48 uren halsactiviteit bedroeg 55 % en de ^{131}J -bloedwaarde 0.49 % van de dosis per liter, waarvan minder dan 5 % T_4 ; perchlooraat gaf een vermindering van de halsactiviteit van 14 %. Bij deze patiënt werd in verschillende delen van de schildklier 0.20 tot 0.25 % van de dosis ^{131}J per gram weefsel gevonden; na hydrolyse bleek er van de activiteit ongeveer 65 % jodide te zijn en 5 % MIT, 27 % DIT en 2.2 % T_4 . Verscheidene van deze uitkomsten zijn onbegrijpelijk n.l.: het geringe percentage radioactief T_4 in het serum bij een euthyreotische patiënt; de geringe daling van de halsactiviteit na perchlo-

raat tegenover het hoge percentage jodide in de schildklier; de verhouding MIT t.o.v. DIT in de schildklier – te verwachten was niet meer dan tweemaal zoveel DIT als MIT.

Bij een hypothyreotische patiënt vonden dezelfde onderzoekers 24 uur na een dosis radioactief jodium in verschillende delen van de schildklier sterk uiteenlopende hoeveelheden ^{131}J , variërend van 0.01 tot bijna 2 % van de dosis per gram schildklierweefsel. In enkele van de actievrije delen was 11 tot 35 % van de activiteit als jodide aanwezig en van het aan eiwit gebonden jodium uit deze schildklierdelen bleek chromatografisch 82 tot 94 % jodotyrosinen te zijn met veel meer MIT dan DIT. Over eventueel aanwezig T_4 wordt niet gesproken. Bij deze patiënt was de halsactiviteit na 24 uur 25 %; in het plasma was 0.66 % van de dosis per liter, waarvan 58 % niet dialyseerbaar; 72 % van de halsactiviteit verdween na het geven van perchlooraat – ook dit laatste percentage is evenals bij de vorige patiënt niet in overeenstemming met het percentage jodide in het geanalyseerde schildklierweefsel. (Men zou zich kunnen afvragen of bepaalde gegevens van beide patiënten niet verwisseld zijn.)

McGirr e.a. (1959c) onderzochten twee euthyreotische patiënten. Bij de één werd 48 uur na een dosis ^{131}J in de schildklier geen T_4 gevonden en bij de ander na 24 uur wel een relatief geringe hoeveelheid; bij beiden was jodide aanwezig en relatief veel MIT en DIT. Bij de eerste patiënt is de deiodaseactiviteit onderzocht, die normaal bleek te zijn.

Waarschijnlijk is bij deze eerste patiënt geen T_4 in de schildklier gevonden, omdat dit zeer snel door de schildklier aan het bloed afgegeven werd.

Bij de euthyreotische patiënt van Fraser e.a. (1960) was in de schildklier na 48 uur relatief veel meer jodide aanwezig dan bij de hypothyreotische na 24 uur. Dit is niet in overeenstemming met de mate van daling van de halsactiviteit na perchlooraat – respectievelijk 14 % en 72 %. Bij de tweede patiënt met de sterkste daling werd in de schildklier relatief de grootste hoeveelheid organisch gebonden jodium gevonden.

Bij de hypothyreotische patiënt van Fraser e.a. (1960) werd in verschillende delen van de schildklier een zeer uiteenlopende hoeveelheid ^{131}J gevonden; in sommige delen meer dan 100 maal zoveel als in andere. De auteurs concluderen hieruit, dat het struma functioneel heterogeen moet zijn en het jodide, dat door perchlooraat in vivo uit de schildklier verdreven kan worden, afkomstig moet zijn uit

gelocaliseerde delen met lage activiteit. Dit laatste, het afkomstig zijn uit delen met lage activiteit, is echter niet waarschijnlijk. De grote hoeveelheid jodide, die door perchloraat uit de schildklier gehaald kan worden – bij deze patiënt 72 % van de activiteit – kan bezwaarlijk komen uit delen met een lage activiteit. De functionele heterogeniteit houdt waarschijnlijk verband met de hoeveelheid bindweefsel, die in bepaalde nodi aanwezig is. Bij langer bestaande nodi ontstaan er degeneratieve veranderingen en veel bindweefsel, waarin weinig activiteit meer aanwezig zal zijn. Deze patiënt had een zeer groot multinodulair struma. De functionele heterogeniteit van het struma is ook te zien aan halsdiagrammen, waar soms actieve en niet actieve delen in dezelfde schildklier te vinden zijn (von Harnack e.a. 1961). Het verdient aanbeveling bij een patiënt met een multinodulair struma een halsdiagram te maken vóór en na toediening van perchloraat. Dan is wellicht na te gaan, waar de activiteit het sterkst daalt.

In de chromatogrammen van schildklierweefsel valt het op, dat er relatief veel meer jodotyrosinen dan jodothyroninen aanwezig zijn. Dit kan volgens Fraser e.a. (1960) verklaard worden door een tevens aanwezige koppelingsstoornis. Het enzym dat verantwoordelijk is voor de oxydatie van jodide en dat bij het Pendred syndroom zou ontbreken, zou volgens hen wellicht ook de koppelingsreactie kunnen activeren. Hiertegen pleit de normale reactie op perchloraat bij patiënten met een koppelingsstoornis. Wel kan de relatieve overmaat aan jodotyrosinen, zoals Fraser e.a. (1960) eveneens overwegen, verklaard worden doordat de enkele gejodeerde tyrosineradicalen in het thyreoglobuline molecuul ver uit elkaar gelegen zijn. Tevens zal een rol spelen het snel verdwijnen van jodothyroninen uit de schildklier van patiënten met het krop-dooftheid syndroom, die veelal op de rand van een decompensatie van de schildklier leven.

e. Bijkomende vondsten

Op grond van de door hen vervaardigde chromatogrammen van schildklierweefsel suggereerden Fraser e.a. (1960), dat bij het Pendred syndroom soms ook een koppelingsdefect zou kunnen bestaan (zie hiervoor dit hoofdstuk § 8d). Ook von Harnack c.s. (1961; 1962) menen, dat er bij het krop-dooftheid syndroom soms nog een andere secundaire stoornis in de synthese van de schildklierhormonen kan bestaan. Bij een hypothyreotische patiënt vonden zij zowel in het serum als in de urine een abnormale gejodeerde fractie en in het serum

werd na een speurdosis ^{131}J aanvankelijk evenveel T_3 als T_4 gevonden. Deze verhouding werd later minder abnormaal, toen er viermaal zoveel T_4 als T_3 in het serum aanwezig was. Ook bij een euthyreotische patiënt met het Pendred syndroom werden in de urine atypische gejodeerde stoffen gevonden. De aard van de abnormale gejodeerde fracties is niet bekend; misschien zijn het jodoproteïnen. Bij deze patiënten scheen de dejodering normaal te zijn. De onderzoekers menen, dat er wellicht bij een langer bestaande stoornis in de organische binding andere, secundaire afwijkingen in de hormoon-synthese kunnen ontstaan.

f. Biologische halveringstijd van thyroxine

Decourt e.a. (1962) hebben bij twee euthyreotische patiënten radioactief T_4 ingespoten. Er werden licht verkorte halveringstijden gevonden: 4.8 en 5.6 dag (normaal 6.6 dag). Het PBI van één van deze patiënten was met 8 $\mu\text{g} \%$ normaal. De auteurs geven geen verklaring voor deze verkorte halveringstijd, die misschien door een perifere factor bepaald wordt. Klein (1961) vond bij patiënten met stoornissen in de synthese van schildklierhormonen soms bij euthyreotici een te lange en bij hypothyreotici soms een normale halveringstijd van radioactief T_4 . De halveringstijd van thyroxine wordt dus bepaald door nog onbekende factoren, die niet alleen samenhangen met het al of niet euthyreotisch zijn van de patiënt, waarbij uiteraard de hoeveelheid TBG in het serum een rol speelt.

g. Stimulatie met TSH

Bij een hypothyreotische patiënt van 6 jaar met het Pendred syndroom werd door TSH-belasting de halsactiviteit, die na 2 uur 14 % en na 48 uur 32 % van de dosis was, niet hoger (von Harnack e.a. 1961). De schrijvers zien hierin een aanwijzing voor een bij deze patiënt reeds bestaande maximale endogene TSH-stimulatie. Het is echter opmerkelijk, dat deze hypothyreotische patiënt geen struma had. Waarom soms hypothyreotische patiënten geen struma hebben is, zoals reeds werd uiteengezet, niet duidelijk. Een verminderde TSH-gevoeligheid van de schildklier moet overwogen worden. Bij andere hypothyreotische patiënten met of zonder struma zijn geen proeven met TSH verricht. Ook is TSH in het bloed, voor zover ons bekend, niet bepaald bij patiënten met het Pendred syndroom.

Bij drie euthyreotische patiënten met het Pendred syndroom hebben Koutras e.a. (1960a) het $PB^{131}I$ vóór en na stimulatie met TSH bepaald. In twee gevallen was er na toediening van TSH een stijging van het $PB^{131}I$ van resp. 36 % en 55 %; bij de derde patiënt was de stijging maar gering. De onderzoekers concluderen, dat bij de twee eerste patiënten de schildklier niet onder maximale endogene TSH-stimulatie stond.

Misschien mag uit de onderzoeken van von Harnack e.a. (1961) en van Koutras e.a. (1960a) geconcludeerd worden, dat bij hypothyreotische patiënten met het Pendred syndroom de schildklier door endogeen TSH maximaal gestimuleerd wordt en dat dit bij euthyreotische patiënten meestal niet het geval is. Hiermede is echter niet in overeenstemming, dat bij een hypothyreotische cretin van Koutras e.a. (1960a), met een stoornis in de hydrolyse van thyroglobuline, door toediening van TSH het $PB^{131}I$ 41 % steeg.

§ 9. ONDERZOEK MET PERCHLORAAT

De stoornis in de organische binding van het jodium in de schildklier, welke bij het Pendred syndroom aanwezig is, wordt zoals reeds gezegd, aangetoond door een onderzoek met perchloraat of thiocynaat. Deze stoffen remmen tijdelijk het jodium concentrerend vermogen van de schildklier en zij drijven het anorganisch jodium daaruit (VanderLaan en VanderLaan 1947; Stanley en Astwood 1948; Stanbury en Wyngaarden 1952). Bijvoorbeeld een uur na een dosis ^{131}I wordt een overmaat – veelal 400 mg – kaliumperchloraat per os gegeven. Bij een stoornis in de organische binding ontstaat dan een onmiddellijke en snelle daling van de halsactiviteit. Door von Harnack c.s. (1961, 1962) is in een aantal gevallen in plaats van perchloraat jodide gebruikt. Het is de vraag of een zeer geringe stoornis in de organische binding d.m.v. een perchloraatattest aangetoond kan worden. (Vgl. hoofdstuk 11 § 2e en k).

Wij hebben om de beoordeling te vereenvoudigen zowel in eigen onderzoek als bij opgaven uit de literatuur (voor zover nodig omgerekend) de halsactiviteit onmiddellijk vóór het toedienen van perchloraat gesteld op 100 %. Als daling van de halsactiviteit na perchloraat wordt dan opgegeven het percentage dat de halsactiviteit vermindert ten opzichte van de 100 % activiteit vóór de toediening van perchloraat. Daar de verschillende onderzoekers de

perchloraatattest niet op precies dezelfde wijze uitvoeren, wordt de onderlinge vergelijking van hun uitkomsten bemoeilijkt. Er zijn verschillen in de tijdsduur tussen het geven van de dosis ^{131}I en het perchloraat en ook in de tijd van de metingen na de toediening van perchloraat (Baschieri e.a. 1963).

Voor een overzicht van de geneesmiddelen, die de organische binding remmen en dus oorzaak kunnen zijn van een gestoorde perchloraatattest, zij verwezen naar hoofdstuk 9 § 3b.

Het eerste onderzoek met perchloraat bij een gediagnosticeerd Pendred syndroom is verricht door Morgans en Trotter (1958), die bij twee patiënten een daling van de halsactiviteit van ruim 40 % waarnamen. Jackson (1954) heeft al eerder naar aanleiding van het onderzoek van Stanbury en Hedge (1950) een daling van de halsactiviteit van 30 % beschreven bij een hypothyreotische cretin, die, zoals later bleek (Fraser e.a. 1960), een voorbeeld van een lijder aan het Pendred syndroom was. Bij drie patiënten van Brain (1927) is later door Fraser e.a. (1960) een onderzoek met perchloraat gedaan. De halsactiviteit daalde bij hen ongeveer 60 %.

Na de publicatie van Morgans en Trotter (1958) is door verschillende auteurs in ruim 100 gevallen van het Pendred syndroom een betrouwbaar onderzoek met perchloraat of thiocynaat verricht. De daling van de halsactiviteit varieerde van 15 tot 80 %. In een aantal gevallen kon een onderzoek met perchloraat niet betrouwbaar verricht worden, omdat de patiënten tevoren schildklierhormonen of jodide hadden gebruikt, of omdat bij hen de halsactiviteit spontaan reeds te snel daalde. Vóór de publicatie van Morgans en Trotter (1958) en soms ook daarna (Fishman e.a. 1960; Fraser e.a. 1961; Thould en Scowen 1961; Nilsson e.a. 1964) is geen onderzoek met perchloraat gedaan. Indien dit niet verricht werd is de diagnose Pendred syndroom gesteld op het familiair voorkomen van de combinatie sporadische krop en congenitale perceptiedoofheid, vooral voor de hoge tonen; in een aantal gevallen was bij een broer of zuster, die eveneens een struma en een gehoorvermindering had, wel een gestoorde perchloraatattest gevonden. Zonder onderzoek met perchloraat is echter de diagnose Pendred syndroom niet zeker te stellen, want soms komen er een sporadische krop en doofheid voor bij een patiënt, bij wie de organische binding van jodium in de schildklier niet gestoord is (zie dit hoofdstuk § 16).

Bij normale personen, die geen schildklierziekte hebben, wordt de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat niet of in geringe mate verlaagd. Morgans en Trotter (1957) vonden bij 7 normalen, dat de halsactiviteit na perchloraat in geen enkel geval daalde, maar na aanvankelijk een lichte stijging vertoond te hebben, constant bleef. Fraser e.a. (1960) zagen, dat bij 8 normalen de halsactiviteit na perchloraat gemiddeld 1 % hoger was (standaarddeviatie ± 12). Floyd e.a. (1960) beschouwen een perchloraat-test als gestoord, indien zowel een half als één uur na het toedienen van perchloraat de halsactiviteit lager is dan ervoor; bovendien moet de daling op één van beide tijdstippen meer zijn dan 10 %. Bij 15 normalen vonden zij geen enkele gestoorde perchloraat-test. Thould en Scowen (1961) onderzochten 9 normalen; 40 minuten na perchloraat was bij geen van hen de halsactiviteit meer dan 11 % gedaald en na 60 minuten in geen enkel geval meer dan 15,5 %. Baschieri e.a. (1961, 1963) vonden bij een groep normale personen geen significante daling van de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat. Zij beschouwen een daling van meer dan 3 % (1961) of 5 % (1963) als pathologisch. Volgens Trotter (1962) mag in het algemeen een perchloraat-test pas gestoord genoemd worden, indien na het toedienen van perchloraat meer dan 15 % van de halsactiviteit verdwijnt.

Bij familieleden van patiënten met het Pendred syndroom, die zelf in het algemeen geen struma hadden en ook niet doof waren, vonden Fraser e.a. (1960) in 18 gevallen een gemiddelde stijging van de halsactiviteit na perchloraat van 8 % (standaarddeviatie ± 15). Bij twee van deze familieleden was na perchloraat de halsactiviteit respectievelijk 11 % en 13 % gedaald. Bij enkele patiënten met het Pendred syndroom vonden deze onderzoekers na het toedienen van perchloraat een daling van de halsactiviteit van slechts 14 %. Het is dus moeilijk deze patiënten te onderscheiden van hun, voor zover bekend, normale familieleden. In 1961 schrijven deze auteurs na het onderzoek van hun grote aantal (113) patiënten, dat afgezien van twee mogelijke uitzonderingen, het onderzoek met perchloraat negatieve resultaten gaf bij veronderstelde heterozygote familieleden van patiënten met het Pendred syndroom.

Er is geen duidelijke correlatie tussen het hypo- of euthyreotisch zijn van de patiënten en de mate van daling van de halsactiviteit na perchloraat. Bij euthyreotische patiënten wordt soms een sterke

daling van de halsactiviteit gezien na perchloraat. McGirr e.a. (1959c) vonden tweemaal een daling van 70 %; bij de euthyreotische patiënten van Fraser e.a. (1960) varieerde de daling van de halsactiviteit van 15 tot 80 %. Anderen vinden bij euthyreotische patiënten een geringe daling na perchloraat, bijvoorbeeld van 20 tot 30 % (Fishman e.a. 1960; Decourt e.a. 1962). Bij hypothyreotische patiënten met het Pendred syndroom is soms een geringe daling van de halsactiviteit gemeten: Jackson (1954) vond een daling van 30 %. Ook een sterke daling na perchloraat is beschreven: Fraser e.a. (1960) vonden een daling van 72 %.

Voor de gevallen, die gerekend worden tot de stoornis van het type Stanbury en Hedge (1950) geldt hetzelfde. Ook daar zijn hypothyreotici bekend met een vrij geringe daling (Lelong e.a. 1956; Buchanan en Crooks 1959; Baschieri e.a. 1961), en euthyreotische patiënten met een sterke daling van de halsactiviteit na perchloraat (Clayton e.a. 1958; Baschieri e.a. 1961).

Door de meeste auteurs wordt wel aangenomen, dat de mate van vermindering van de halsactiviteit na perchloraat een aanwijzing is voor de ernst van de stoornis in de organische binding. Hoe ernstiger de stoornis, hoe groter de daling van de halsactiviteit na perchloraat. Of een patiënt met het Pendred syndroom euthyreotisch dan wel hypothyreotisch is, wordt dus niet alleen bepaald door de ernst van de stoornis in de organische binding. Waarom sommige patiënten euthyreotisch en andere hypothyreotisch zijn is, zoals eerder uiteengezet werd, niet geheel duidelijk.

Van de drie gegevens: de halsactiviteit vóór toediening van perchloraat, de daling door perchloraat en de restactiviteit in de hals na perchloraat (uitgedrukt in een percentage van de dosis) mag men verwachten, dat het laatste het best gecorreleerd is met de klinische toestand van de patiënt. Deze correlatie wordt echter verzwakt door individuele verschillen wat betreft de jodiumopneming met het voedsel.

§ 10. GESLACHT EN LEEFTIJD VAN DE PATIËNTEN

Door verschillende auteurs wordt vermeld, dat het Pendred syndroom ongeveer even vaak bij mannen als bij vrouwen voorkomt (Fraser e.a. 1960; Thould en Scowen 1961; von Harnack e.a. 1961; Decourt e.a. 1962; Trotter 1962; Fraser 1963). Werner (1962) ver-

meldt, zonder opgave van literatuur of getallen, dat het syndroom vaker bij vrouwen voorkomt. Fraser e.a. (1960) geven op, dat er onder hun 23 patiënten uit 13 families, 15 vrouwen en 8 mannen waren. Dit ogenschijnlijk overheersen van de vrouwen zou er niet meer zijn, als de 13 propositi niet meegeteld werden. Zij vinden dan 6 vrouwelijke en 4 manlijke patiënten met het Pendred syndroom. Volgens de schrijvers zou het syndroom bij mannen even vaak voorkomen als bij vrouwen, maar bij vrouwen zou het struma meer opvallen, zodat er meer vrouwelijke dan manlijke propositi zijn.

Een verhouding van 6 vrouwen op 4 mannen bewijst bij een klein aantal patiënten niet het overheersen van de vrouwen maar ook niet, dat het syndroom bij beide geslachten ongeveer even vaak voorkomt. Wij hebben daarom, voor zover mogelijk, in de literatuur nagegaan, hoeveel vrouwelijke en hoeveel manlijke patiënten met het Pendred syndroom bekend zijn en alleen die gevallen beschouwd waarvan omtrent het geslacht van de propositus zekerheid bestond. Voor deze berekening kon een aantal patiënten gebruikt worden van Pendred (1896), Deraemaeker (1956), Elman (1958), Johnsen (1958), McGirr e.a. (1959c), Fraser e.a. (1960), Koutras e.a. (1960a), Fishman e.a. (1960), von Harnack e.a. (1961) en van Nilsson e.a. (1964).

In 36 families waren 45 vrouwen en 24 mannen met het Pendred syndroom. Onder de propositi waren 24 vrouwen en 12 mannen. Als de propositi dus niet meegerekend worden, zijn er 21 vrouwelijke en 12 manlijke patiënten met het Pendred syndroom. Uit deze reeks patiënten – een veel groter aantal dan door Fraser e.a. (1960) beschreven is – blijkt, dat het syndroom bij vrouwen vaker voorkomt dan bij mannen. Hoewel de getallen niet groot zijn en een nauwkeurige verhouding dus niet opgegeven kan worden, mag men wel aannemen, dat het Pendred syndroom $1\frac{1}{2}$ tot 2 maal zo vaak bij vrouwen als bij mannen voorkomt. Deze verhouding blijft ongeveer dezelfde, ongeacht of de propositi al dan niet meegerekend worden (zie tabel 2).

TABEL 2

Geslacht van patiënten met het Pendred syndroom.

Pendred syndroom in 36 families bij				
	45 vrouwen	24 mannen	verhouding 1.9 : 1	
propositi:	24	12	„	
propositi niet meegerekend:	21	12	„	1.8 : 1

De mening van Fraser e.a. (1960), dat het krop-doofheid syndroom bij beide geslachten ongeveer even vaak voorkomt, een opvatting gegrond op een te klein aantal patiënten, blijkt dus onjuist. De andere auteurs (von Harnack e.a. 1961; Decourt e.a. 1962; Trotter 1962; Lehmann 1964), die eveneens menen, dat het Pendred syndroom bij mannen en vrouwen even frequent voorkomt, gronden hun opvatting op de publicatie van Fraser e.a. (1960), welke, zoals hiervoor uiteengezet werd, een onjuiste verhouding weergeeft.

Dat het Pendred syndroom vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomt is niet verwonderlijk, daar de meeste schildklierziekten meer bij het vrouwelijk geslacht voorkomen. De verhouding vrouwen tot mannen is bij het endemisch struma 1 à 5 : 1; het sporadisch atoxisch struma 10 : 1; schildkliercarcinoom 4 : 1; diffuus toxisch struma 4.5 : 1; nodeus toxisch struma 3 : 1; primaire hypothyreoidie 4 : 1 en bij de thyreoiditis van Hashimoto 20 : 1 (Werner 1962; Trotter 1962).

De leeftijd, waarop de patiënten onderzocht zijn en de diagnose gesteld is, is zeer wisselend. Jackson (1954) heeft een kind van 4 maanden beschreven. Sommigen van de patiënten van McGirr e.a. (1959c) en van von Harnack e.a. (1961) zijn kinderen. Fraser e.a. (1960) beschrijven een aantal volwassenen, onder wie enkele van 60 jaar. De Luca e.a. (1961) vermelden een patiënt van 71 jaar. Er zijn jonge euthyreotische patiënten (McGirr e.a. 1959c) en oude (Fraser e.a. 1960) bekend; en ook jonge (Jackson 1954) en oude (Fraser e.a. 1960) hypothyreotische patiënten.

§ 11. GENETISCHE ASPECTEN

Door de meeste auteurs wordt het Pendred syndroom beschouwd als een autosomale recessief erfelijke aandoening. Brain (1927) was de eerste, die de aandacht vestigde op de erfelijkheid van het krop-doofheid syndroom en Deraemaeker (1956) wees als eerste op het recessief erfelijk zijn hiervan.

Fraser e.a. (1960) hebben onder de 59 kinderen uit 18 families 28 patiënten met het Pendred syndroom aangetroffen. Zij berekenen hieruit met de methode Fisher, waarbij de propositi niet meegerekend worden, een verhouding van 10 patiënten op 41 kinderen. Deze getallen komen vrij goed overeen met de te verwachten ver-

houding dat 1 op de 4 kinderen gestoord is bij een recessief erfelijke aandoening. Wij hebben dezelfde berekening, voor zover mogelijk, (indien het aantal gezonde broers en zusters van de patiënten bekend was), toegepast op de patiënten van Pendred (1896), Brain (1927), Deraemaeker (1956), Thieme (1957), Elman (1958), Johnsen (1958), McGirr e.a. (1959c), Fraser e.a. (1960), Koutras e.a. (1960a), Fishman e.a. (1960), von Harnack e.a. (1961), Decourt e.a. (1962) en van Nilsson e.a. (1964). In 49 gezinnen waren 207 kinderen; 94 van hen hadden het Pendred syndroom. Zonder de propositi was dus 28 % gestoord; een percentage dat eveneens past bij een recessieve erfelijkheid.

In 1961 vonden Fraser e.a. in hun grotere aantal van 113 patiënten met het syndroom, dat in de door hen onderzochte gezinnen 20 % (methode Fisher) tot 27 % (methode Weinberg) van de kinderen gestoord was. Ook toen Fraser (1963, 1964) een nog groter aantal patiënten onderzocht had, vond hij een recessief erfelijke overdracht. Thould en Scowen (1964a), zijn eveneens van mening, dat het syndroom een recessief erfelijke aandoening is. Lehmann (1964) schrijft in een overzicht over de genetica van het Pendred syndroom, dat aan de recessieve autosomale erfelijkheid van deze stoornis niet meer getwijfeld kan worden.

Zowel Johnsen (1958) als Fraser e.a. (1960) hebben een huwelijk vermeld tussen twee patiënten met het krop-dooftheid syndroom. In beide gevallen waren de kinderen uit deze huwelijken, voor zover niet jong gestorven, ook lijders aan het Pendred syndroom. Uit het huwelijk, door Johnsen (1958) beschreven, zijn drie kinderen geboren, van wie er twee een struma hadden en doof waren; het derde kind was jong gestorven. Eén van deze kinderen, gehuwd met een gezonde man, had zelf weer vier kinderen, van wie er twee het krop-dooftheid syndroom hadden. De twee patiënten van Fraser e.a. (1960), die met elkaar getrouwd waren, hadden drie kinderen, van wie er één, een cretin met het Pendred syndroom, in 1954 door Jackson beschreven is. Het tweede kind was vroeg gestorven en het derde, een meisje van 18 maanden, had een ernstige perceptie-dooftheid.

Patiënten met het Pendred syndroom, van wie de ouders bloedverwanten waren, zijn enkele malen beschreven. Deraemaeker (1956) beschrijft een gezin met 12 kinderen, van wie er drie doof waren en een struma hadden. De gezonde ouders waren neef en nicht.

Fraser e.a. (1960) vermelden een gezin, waarin twee van de acht kinderen het Pendred syndroom vertoonden. Ook hun gezonde ouders waren neef en nicht. Baschieri e.a. (1961) beschrijven een patiënt met het syndroom, van wie de ouders bloedverwanten waren. Zij waren, voor zover bekend, gezond geweest en aan extrathyreoidale ziekten overleden. Zij hadden nog twee kinderen met een struma, die eveneens doofstom waren. Najjar (1963) heeft twee hypothyreoïtische kinderen met het Pendred syndroom beschreven, van wie de ouders neef en nicht waren. Zij woonden in een gebied met endemische krop, maar de ouders hadden geen struma en zij waren euthyreotisch en niet doof. Nilsson e.a. (1964) beschrijven een kind met het Pendred syndroom, van wie de ouders neef en nicht waren. Deze hadden nog een kind, dat gezond was. De ouders hadden geen struma; het gehoor van de vader was na een parotitis verminderd.

Fraser (1964) beschrijft een meisje, dat geen subjectief gehoorverlies had, maar wel werd bij haar in het audiogram een minimaal defect gevonden. Haar vader had twee zusters met het Pendred syndroom. Fraser meent, dat dus zowel de vader als de moeder heterozygoot moeten zijn voor het Pendred syndroom.

Baschieri e.a. (1963) beschrijven 3 gezinnen, waarin kinderen met een congenitale doofheid en een gestoorde perchloraat-test voorkwamen. In twee gezinnen had één der ouders ook een gestoorde perchloraat-test en in het derde gezin vertoonde een grootvader deze stoornis.

Wijzelf zagen in een gezin 3 kinderen met het Pendred syndroom; de vader, die niet consanguin gehuwd was, vertoonde eveneens dit syndroom, maar de moeder niet (hoofdstuk 11).

Door Brain (1927) is een tweeling beschreven, beiden meisjes, van wie het ene gezond was. Het andere meisje was doof en had een struma. Het is niet bekend of deze tweeling een- dan wel twe-eiig was.

Afgezien van enkele hiervoor beschreven gevallen is het Pendred syndroom beperkt tot één generatie en zijn, voor zover bekend, de ouders en ook de kinderen van de patiënten normaal. Dit pleit voor een recessieve erfelijkheid van het syndroom. Hierop wijst ook, dat in de gezinnen, waarin dit syndroom voorkomt, gemiddeld 1 op de 4 kinderen gestoord is en eveneens dat alle kinderen, geboren uit een huwelijk van twee patiënten van het Pendred syndroom, zelf

ook deze stoornis hebben. Slechts Stanbury (1960, Means e.a. 1963) beschouwt het Pendred syndroom als een dominant erfelijke aandoening met incomplete penetrantie. Hiervoor voert hij geen argumenten aan. Ook Baschieri e.a. (1963) wijzen op een dominante erfelijkheid met incomplete penetrantie en variabele expressie. Het is echter niet geheel duidelijk of zij hiermee de stoornis van Stanbury en Hedge (1950) bedoelen of het Pendred syndroom. Hun gegevens zijn echter ook door een recessieve erfelijkheid te verklaren (vergelijk ook hoofdstuk 4B § 2, Baschieri e.a. 1961). Alle andere auteurs zien het krop-dooftheid syndroom als een recessief erfelijke stoornis.

Het is niet mogelijk onderscheid te maken tussen normalen en heterozygote dragers van het gen, dat het Pendred syndroom zou veroorzaken. Ook door een onderzoek met perchloraat, met ¹³¹I of door middel van een audiogram, is bij veronderstelde heterozygoten, ouders van de patiënten, geen stoornis te vinden (Fraser e.a. 1960, 1961; Trotter 1960; von Harnack e.a. 1961; Decourt e.a. 1962; Nilsson e.a. 1964). Nilsson e.a. (1964), die bij opvallend veel familieleden van hun patiënten met het Pendred syndroom schildklierafwijkingen vonden, vragen zich af of het heterozygoot zijn voor het Pendred syndroom praedisponert voor andere schildklierstoornissen.

De stoornis van het gehoor en die in de synthese van schildklierhormonen worden meestal beschouwd als multiële effecten van hetzelfde gen. Deze pleiotropie wordt vermeld door Deraemaeker (1956), Johnsen (1958), McGirr e.a. (1959c), Fishman e.a. (1960), Stanbury e.a. (1960), Fraser e.a. (1960, 1961), von Harnack e.a. (1961), Nilsson e.a. (1964). Ook bestaat de mogelijkheid, dat de beide stoornissen het gevolg zijn van twee nauwverbonden genen (McGirr e.a. 1959c; Stanbury e.a. 1960; Murray en McGirr 1964; Nilsson e.a. 1964; zie ook hoofdstuk 6 § 4). Zekerheid of de doofheid en de schildklierstoornis het gevolg zijn van eenzelfde abnormaal gen bestaat nog niet (Stanbury e.a. 1960).

Door de meeste auteurs, voor het eerst door Brain (1927), wordt vermeld, dat bij de ouders, de kinderen en de verdere familie van de patiënten geen struma of doofheid voorkomt. Hierop zijn wel uitzonderingen. Fishman e.a. (1960) vermelden een struma bij een grootmoeder en overgrootmoeder van hun patiënten met het Pendred

syndroom. Thould en Scowen (1961) zagen, dat in de familie van 6 van hun 23 patiënten struma voorkwam en bij 2 doofheid, die niet het gevolg van een otitis media was. Ook von Harnack e.a. (1961) vonden bij familieleden van enkele van hun patiënten een struma. Baschieri e.a. (1961) vermelden, zonder hierop nader in te gaan, dat er families zijn, waarin gevallen voorkomen van aangeboren doofheid, van struma met doofstomheid en van struma zonder doofstomheid.

Nilsson e.a. (1964) zagen bij een opvallend groot aantal familieleden van hun patiënten met het Pendred syndroom schildklier- of gehoorstoornissen. De moeder van één van hun patiënten was geopereerd voor een hyperthyreoidie; hyperthyreoidie kwam ook voor in de familie van twee andere patiënten en ook kwamen in één van deze families patiënten voor met een groot struma. Zij beschrijven verder twee kinderen met het Pendred syndroom, de enige kinderen van ouders, die niet consanguin gehuwd waren. De moeder en ook vele van haar familieleden hadden een struma en de vader was doof door een otosclerose, terwijl in zijn familie veel gehoorstoornissen t.g.v. otosclerose of presbycusis voorkwamen. De perchloraatattest bij de vader en de moeder was normaal. Van de hier genoemde familieleden van patiënten met het Pendred syndroom is geen uitvoerig onderzoek vermeld, met name geen perchloraatattest (behalve bij de ouders van één der patiënten van Nilsson e.a. 1964). De familieleden zijn dan ook niet zonder meer te beschouwen als voorbeelden van het Pendred syndroom en het is meer waarschijnlijk, dat het een toevallig in de familie voorkomende doofheid of krop betreft (zie hiervoor ook hoofdstuk 9 § 3e).

De opvatting, dat het Pendred syndroom een genetische stoornis is, vindt steun in het abnormale chromosomenmozaïek, dat door Heni en Siebner (1963) bij een meisje met dit syndroom gevonden is. Hoewel zij uit de bestudering van dit ene geval geen zekere conclusies durven te trekken, overwegen zij de mogelijkheid, dat het klinische beeld van het krop-dooftheid syndroom het gevolg is van een chromosomenmutatie.

§ 12. AETIOLOGIE

Het Pendred syndroom wordt door de meeste auteurs beschouwd als een recessief erfelijke aandoening met een stoornis in de synthese

van de schildklierhormonen en met een verminderd gehoor. Waarschijnlijk door een congenitale deficientie van het enzym peroxydase, dat het jodide oxydeert, is er een verminderde organische binding van het jodium in de schildklier. Door de deficiente hormoon-synthese wordt er te weinig schildklierhormoon gevormd. Hierop reageert de hypophyse door meer TSH te produceren, hetgeen resulteert in het ontstaan van een struma. Er is geen direct bewijs, dat een vermeerderde hoeveelheid circulerend TSH het struma veroorzaakt. Er zijn echter wel argumenten, die hiervoor pleiten. Na een thyreoidectomie recidiveert het struma, tenzij er een substitutie-therapie gegeven wordt. Het struma wordt door een behandeling met thyroxine kleiner en de halsactiviteit stijgt bij een speuronderzoek met ^{131}J door het toedienen van TSH bij een euthyreoidie wel en bij een hypothyreoidie niet. Veelal is er bij het onderzoek met ^{131}J een snel hoog oplopende halsactiviteit, hetgeen wijst op een sterke aviditeit van de schildklier voor jodium.

Het is mogelijk, dat sommige delen van de schildklier normaal functioneren en dat er in andere delen een sterk verminderde organische binding van het jodium is. Hierop wijst het onderzoek in vitro van schildklierweefsel, beschreven door Fraser e.a. (1960).

Fraser e.a. (1960) en Trotter (1960) overwegen de mogelijkheid, dat de gestoorde hormoon-synthese niet door een peroxydase deficientie veroorzaakt wordt, maar het gevolg kan zijn van een in het bloed circulerende stof, die een thiouracilachtige werking zou hebben. Hierdoor zou dan de organische binding geremd worden, misschien door een remming van het peroxydase. Wellicht zou ook de gehoorstoornis het gevolg van een dergelijke stof kunnen zijn. Wolff (1960) heeft in vitro het effect van serum van enkele patiënten met het Pendred syndroom nagegaan op de binding van ^{131}J door schildklierweefsel van schapen en konijnen. De resultaten waren negatief, maar het serum van dezelfde patiënten, nadat deze één enkele dosis methimazol gebruikt hadden, gaf een sterke remming van de binding van ^{131}J door schildklierweefsel van schapen en konijnen. Trotter (1960) meent, dat deze experimenten herhaald moeten worden met schildklierweefsel van patiënten met het Pendred syndroom, omdat er een soort-specificiteit kan bestaan. Hij is echter wel van mening, dat het onderzoek van Wolff de hypothese over het bestaan van circulerende stoffen met een thiouracilachtige werking zeer onwaarschijnlijk maakt.

Door de meeste auteurs wordt het Pendred syndroom beschouwd

als het gevolg van een enzymstoornis. Er is een gestoorde organische binding, waarschijnlijk door deficientie van het enzym peroxydase, dat het jodide oxydeert. Het is echter niet strikt bewezen, dat het Pendred syndroom een enzymstoornis is, evenmin staat dit vast voor andere stoornissen in de synthese van thyroxine. Slechts bij het dejoderingsdefect is het vrijwel zeker, dat er een enzymdeficientie bestaat (Stanbury e.a. 1963). De aanwezigheid van een peroxydase in de schildklier is beschreven door Alexander (1959) en door Hosoya en Ui (1961). Deze laatsten konden in de schildklier van het varken peroxydase aantonen; zij zagen, dat dit enzym de peroxydatie van jodide katalyseert. Er zijn, voor zover bekend, geen gegevens over het eventuele bestaan en de functie van een peroxydase in het gehoor-organ.

Stanbury (1960, 1961) vraagt zich af of het Pendred syndroom wel het gevolg is van een geblokkeerde organische binding van het jodium. De daling van de halsactiviteit door thiocynaat is meestal maar bescheiden geweest en werd verkregen door het toedienen van thiocynaat binnen één of twee uur na een dosis ^{131}J . Deze daling zou volgens Stanbury een niet specifiek gevolg kunnen zijn van een hyperplasie van de schildklier, waarin de organische binding langzaam en in beperkte mate zou geschieden. Hij wijst in dit verband op het onderzoek van Dimitriadou e.a. (1961), die in nodeuze kropen een relatieve toename van het jodide en het MIT ten opzichte van de totale hoeveelheid jodium vonden. Stanbury meent, dat men pas zeker kan zijn van een stoornis in de organische binding, als er een aantal uren na het toedienen van ^{131}J door thiocynaat jodide uit de schildklier te verdrijven is en als er een verminderde synthese is van gejodeerde aminozuren. Tegen al deze argumenten van Stanbury (1960, 1961) zijn bezwaren in te brengen. De daling van de halsactiviteit na thiocynaat is soms gering, maar soms ook zeer sterk. Vaak is een daling van de halsactiviteit van meer dan 50 % gevonden en soms van 70 tot 80 % (McGirr e.a. 1959c; Fraser e.a. 1960; von Harnack e.a. 1961). De meeste onderzoeken met perchloraat zijn 1 of 2 uur na een dosis ^{131}J verricht. Er zijn er echter ook, die veel later gedaan zijn. Jackson (1954) deed het onderzoek met thiocynaat 4 uur na een dosis ^{131}J , Decourt e.a. (1962) na 5 uur, Blom (1963) ook na 5 uur en Fishman e.a. (1960) na 9 uur. Uit het onderzoek van Dimitriadou e.a. (1961) blijkt, dat bij patiënten met een niet toxisch struma het percentage van het toegediende

¹³¹J, dat als MIT in de schildklier gevonden wordt, hoog is. En eveneens blijkt, dat het percentage, dat als DIT, T₃ of T₄ gevonden wordt, laag of normaal is. Dimitriadou e.a. (1961) concluderen dan ook, dat bij patiënten met een niet toxische krop de volledig gejoederde aminozuren slechts langzaam ontstaan. Er is dus geen vertraging in de vorming van MIT, maar wel in die van DIT, T₃ en T₄. Dit is in tegenstelling tot wat bij het Pendred syndroom te verwachten is: een stoornis in de oxydatie van jodide en dus in de organische binding van jodium aan tyrosine en MIT, hetgeen soms ook gevonden is. Fraser e.a. (1960) vonden bij een patiënt met het Pendred syndroom in de schildklier veel meer DIT dan MIT, maar bij een andere patiënt veel meer MIT dan DIT (zie hiervoor dit hoofdstuk § 8d). McGirr e.a. (1959c) zagen bij twee patiënten zowel relatief veel MIT als DIT. De geringe hoeveelheden T₃ en T₄ in de schildklier zijn niet bevreemdend, daar deze hormonen snel geseceerneerd zullen worden.

Tegen de opvattingen van Stanbury (1960, 1961) pleit ook, dat een gestoorde organische binding bij patiënten met een endemische krop zeer zelden voorkomt.

Floyd e.a. (1960) hebben een onderzoek met thiocynaat gedaan, 2 uur na een orale dosis ¹³¹J, bij 9 patiënten met een nodeus struma, in wier familie veel krop voorkwam. Ditzelfde onderzoek verrichtten zij bij 11 patiënten met een nodeus struma, dat niet familiair voorkwam. Alle patiënten waren euthyreotisch. Bij 6 van de 9 patiënten met een familiair struma was het onderzoek met thiocynaat gestoord en ditzelfde werd slechts bij één van de 11 patiënten met een niet familiair struma gezien. De negatieve uitslag van het onderzoek met thiocynaat bij de laatste groep pleit ervoor, dat het nodeus zijn van een struma op zichzelf niet de oorzaak behoeft te zijn van een gestoorde reactie op thiocynaat, zoals door Stanbury (1960, 1961) verondersteld is. Waarom het onderzoek met thiocynaat bij het familiale struma in een zo hoog percentage gestoord is, is niet duidelijk. Wellicht zijn er onder deze gevallen, gezien het familiale karakter van de krop, een aantal patiënten met een „inborn error of metabolisme”, met name met een stoornis in de organische binding. De schrijvers vermelden, dat hun patiënten niet doof waren. Dit wil echter niet zeggen, dat er bij hun patiënten met een stoornis in de organische binding geen gehoorstoornis aanwezig was, aangezien deze gering kan zijn en soms pas door audiometrisch onderzoek ontdekt kan worden, zoals door Fraser (e.a. 1961; 1964) en ook door

onzelf gevonden is. Hetzelfde wat gezegd is over het onderzoek van Floyd e.a. (1960) geldt voor Baschieri e.a. (1963). Zij vonden bij 11 van de 38 patiënten met een familiair niet toxisch struma een gestoorde perchloraat-test.

Door Koutras e.a. (1960a) werd bij euthyreotische patiënten met het Pendred syndroom een hoge jodideklaring van de schildklier gevonden, een hoge absolute jodiumopneming van de schildklier, een normaal gehalte aan anorganisch jodium in het plasma en een normaal PBI. Door dezelfde onderzoekers (1960b) werd bij het merendeel van een aantal patiënten met een niet toxische krop, afkomstig uit een streek waar krop niet endemisch voorkomt, eveneens een hoge jodideklaring van de schildklier gevonden, doch een normale absolute jodiumopneming van de schildklier, een laag anorganisch jodium in het plasma en een normaal PBI. De auteurs concluderen uit hun onderzoekingen, dat er in de jodiumstofwisseling een duidelijk verschil is tussen lijders aan het Pendred syndroom en patiënten met een niet toxisch sporadisch struma. Bij de laatsten is er vaak een jodiumdeficiëntie, welke bij het Pendred syndroom geen aetiologische rol speelt. De uitkomsten van hun onderzoek bij dit syndroom passen bij een dys-hormonogenese. De resultaten der onderzoekingen van Koutras e.a. (1960a,b) pleiten ook tegen de opvatting van Stanbury (1960, 1961), dat de stoornis in de jodiumstofwisseling bij het Pendred syndroom slechts het gevolg zou zijn van een hyperplasie van de schildklier.

Het samengaan van krop en doofheid wordt aangetroffen bij de hypothyreoidie op volwassen leeftijd, bij het endemisch cretinisme en bij het Pendred syndroom. Dit samengaan bij het Pendred syndroom wordt door de meeste auteurs beschouwd als het gevolg van een abnormaal gen. Er is in de schildklier een defect in de hormoon-synthese tengevolge van een gestoorde organische binding van het jodium. Hoe de gehoorstoornis veroorzaakt wordt is niet duidelijk, evenmin zijn de localisatie en het tijdstip, waarop deze in het foetale leven optreedt, bekend. Deze gehoorstoornis is, zoals in dit hoofdstuk in § 4 uiteengezet is, niet het gevolg van een hypothyreoidie. Fraser e.a. (1960) hebben overwogen, dat er een circulerende toxische stof zou kunnen bestaan, die zowel voor de schildklier als voor het gehoororgaan schadelijk zou zijn. Voor het bestaan van een der-

gelijke voor de schildklier toxische stof kon Wolff (1960) geen aanwijzingen vinden.

Lenz heeft over de oorzaak van het samengaan van krop en doofheid een aantrekkelijke hypothese opgesteld, die door von Harnack e.a. (1961) gepubliceerd is. Bij het Pendred syndroom is er een gestoorde organische binding van het jodium tengevolge van een peroxydase deficiëntie. De doofheid kan aan eenzelfde enzymstoornis toegeschreven worden indien men aanneemt, dat voor de vorming en functie van het gehoororgaan een nog onbekend molecuul nodig is, waarin jodium extrathyreoidaal organisch gebonden is. Deze hypothese vindt steun in de doofheid, die voorkomt bij het endemisch cretinisme. Er is hierbij een deficiëntie van exogeen jodium, waardoor er dus eveneens een tekort aan organisch gebonden jodium bestaat. Bij het Pendred syndroom is er dus een deficiëntie van organisch gebonden jodium tengevolge van een stoornis in de binding en bij het endemisch cretinisme door een tekort aan exogeen jodium.

Met deze theorie van Lenz is niet alleen het voorkomen van doofheid bij het Pendred syndroom en bij het endemisch cretinisme te verklaren, maar ook dat er, behalve bij een gestoorde organische binding, meestal geen doofheid gezien wordt bij stoornissen in de synthese van de schildklierhormonen en ook dat athyreotische cretins geen gehoorstoornis behoeven te vertonen (Fraser 1961; von Harnack en Horst 1962). Ook is door deze theorie te begrijpen, dat een door Chavarria e.a. (1960) beschreven patiënt, bij wie het PBI in het serum slechts uit jodoproteïnen bestond en bij wie in het serum geen schildklierhormonen (T_3 of T_4) aan te tonen waren, toch niet doofstom was. Het voorkomen van doofstomheid bij niet-cretins in een streek met endemische krop (Greenwald 1959) is door de theorie van Lenz eveneens te verklaren.

Met de theorie van Lenz is niet in tegenspraak, dat kinderen van moeders, die in de graviditeit antithyreotica gebruikten, niet doof of doofstom zijn. Deze antithyreotica, zoals de thiocarbamiden, remmen de organische binding van het jodium en zij passeren de placenta. Er zijn neonati beschreven met een struma, dat soms gepaard ging met een hypothyreoidie, omdat de moeder in de graviditeit thiouracil gebruikt had (Hepner 1952; Elphinstone 1953; Morris 1953; Branch en Tuthill 1957). Het is echter de vraag of de antithyreotica ook reeds in het begin van de zwangerschap, wanneer het gehoororgaan gevormd wordt, de placenta goed kunnen passe-

ren; ook het thyroxine passeert in het begin van de graviditeit de placenta niet of nauwelijks (zie hiervoor het vervolg van deze paragraaf). Als de moeder in het begin van de graviditeit door het gebruik van teveel antithyreotica hypothyreotisch wordt, is er grote kans op een abortus (Astwood 1951). Volgens deze auteur mag verondersteld worden, dat de foetale schildklier niet ernstig geremd wordt, indien de moeder zoveel antithyreotica gebruikt, dat zij euthyreotisch en niet hypothyreotisch is; ook meent hij, dat het foetus aan een veel geringere concentratie antithyreotica blootgesteld wordt dan de moeder. Dokter (1958, 1961) meent, dat het niet zeker is, dat antithyreotische stoffen bij de mens aangeboren misvormingen kunnen veroorzaken. Het is dus niet zeker of het gehoororgaan, wanneer dit zich ontwikkelt, beïnvloed kan worden door antithyreotica en evenmin is het bekend of er tijdens de vorming van het gehoororgaan een belangrijke concentratie van antithyreotica bij het foetus aanwezig is. De afwezigheid van doofheid of doofstomheid bij kinderen van moeders, die antithyreotica in de graviditeit gebruikt hebben, mag dus niet als argument tegen de theorie van Lenz aangevoerd worden. Een geringe gehoorstoornis, die slechts door audiometrisch onderzoek ontdekt kan worden, zou ook nog aanwezig kunnen zijn.

De hypothese van Lenz is een theoretische, daar er geen experimentele gegevens zijn, die zijn opvatting steunen.

Bij het ontstaan van de congenitale doofheid bij patiënten met het Pendred syndroom speelt het al of niet ontbreken van moederlijk of foetaal schildklierhormoon tijdens het embryonale leven geen rol. De menselijke schildklier gaat pas na de derde foetale levensmaand functioneren (Hodges e.a. 1955). Moederlijke schildklierhormonen passeren de menselijke placenta in het begin van de graviditeit niet of nauwelijks (Dorff 1934; Myant 1958). Aan het einde van de graviditeit laat de placenta wel schildklierhormonen passeren (Grumbach en Werner 1956). Voor de eerste periode van de menselijke ontwikkeling is schildklierhormoon dus waarschijnlijk niet nodig (Myant 1958; Osorio en Myant 1960). Het gehoor ontwikkelt zich zonder dat er veel moederlijk thyroxine aanwezig is. Kinderen met het Pendred syndroom, dus met een congenitale doofheid, hebben meestal een moeder met een normale schildklierfunctie. Ook al zou dus de placenta het moederlijk thyroxine doorlaten, dan voorkomt dit de doofheid toch niet.

Thould en Scowen (1961, 1964b) menen, dat de doofheid ontstaat door een tekort aan foetaal thyroxine. Van de moeder komt er weinig en de schildklier van het foetus zelf schiet door een gestoorde organische binding tekort in het voldoende secreteren van hormoon. Deze opvatting is waarschijnlijk niet juist, daar dan bij alle patiënten, die congenitaal een gestoorde hormoon synthese hebben, doofheid zou moeten voorkomen. De theorie van Lenz (von Harnack e.a. 1961) kan de doofheid bij het Pendred syndroom verklaren, zonder rekening te houden met de verminderde synthese van foetaal schildklierhormoon; ook is het ontbreken van moederlijk hormoon bij het embryo voor deze hypothese niet van belang.

Met de theorie van Lenz is ook in overeenstemming, dat door behandeling met schildklierhormoon de doofheid bij patiënten met het Pendred syndroom niet verbetert. Het veelvuldig voorkomen van doofstomheid en hardhorendheid bij kinderen in Zwitserse kantons waar krop endemisch voorkomt, is sinds de invoering van de jodiumprophylaxe sterk verminderd (Koenig 1962). Ook dit geeft steun aan de theorie van Lenz.

§ 13. THERAPIE

Een radicale behandeling van het krop-dooft syndroom van Pendred is niet bekend. Bij vele patiënten is een symptomatische strumectomie verricht, waarvan het merendeel der auteurs gevallen vermeldt. Bij 15 van de 23 patiënten van Fraser e.a. (1960) is deze operatie één- of meermalen uitgevoerd. Het struma neigt na operatie sterk tot recidiveren (Elman 1958; Fraser e.a. 1960, 1961; Trotter 1960; Fishman e.a. 1960; von Harnack e.a. 1961; Decourt e.a. 1962). Sommige patiënten zijn drie of vier maal geopereerd (Elman 1958; Fraser e.a. 1961; Nilsson e.a. 1964). Recidieven treden niet op als de patiënten na de operatie met adequate doses schildklierhormoon behandeld worden (Trotter 1960).

Het struma wordt kleiner en kan verdwijnen als de patiënt schildklierhormoon toegediend krijgt (Jackson 1954; Thieme 1957; Morgans en Trotter 1958; Trotter 1960; Fishman e.a. 1960; Fraser e.a. 1961). Nodi kunnen door een dergelijke therapie verdwijnen; zij kunnen, indien de behandeling gestaakt wordt, opnieuw ontstaan (Thieme 1957; Fishman e.a. 1960). Het optreden van recidieven na strumectomie, het wegblijven hiervan bij adequate therapie met

schildklierhormoon en het kleiner worden of verdwijnen van het struma bij een dergelijke therapie, is in overeenstemming met de opvatting, dat de krop bij het Pendred syndroom een compensatoor struma is.

De beste therapie is waarschijnlijk het toedienen van schildklierhormoon, zodra bij een patiënt de diagnose gesteld is. Deze behandelingswijze wordt ook door Trotter c.s. gevolgd. Hierdoor wordt het struma kleiner, nodi kunnen verdwijnen, een strumectomie kan voorkomen worden, een recidief struma blijft uit en de patiënt is in een euthyreotische toestand. De dosering zal individueel vastgesteld moeten worden, maar er moet zoveel schildklierhormoon gegeven worden, dat de versterkte stimulering van de schildklier door TSH wegvalt. Maatstaf voor de onderhoudsdosis zijn de klinische toestand van de patiënt, de grootte van de schildklier en het verloop van de halsactiviteit na een speurdosis ¹³¹J. Een strumectomie zal zelden geïndiceerd zijn en deze dient slechts verricht te worden indien een groot struma, of een struma, dat mechanische bezwaren veroorzaakt, op een therapie met schildklierhormoon niet voldoende reageert. Ook zijn vaste nodi, die door het geven van schildklierhormoon niet verdwijnen noch duidelijk kleiner worden, een indicatie tot operatie, daar een maligne ontaarding, hoewel onwaarschijnlijk (Smith 1960), niet geheel uitgesloten is. Of een struma door een behandeling met schildklierhormoon kleiner zal worden hangt voor een belangrijk deel af van de hoeveelheid bindweefsel in het struma.

Voor de gehoorstoornis is geen goede therapie bekend en veel succes van een behandeling is ook niet te verwachten, daar de gehoorafwijking een congenitale perceptiedoofheid is. Een gehoorverbetering door het geven van schildklierhormoon, zoals bij het myxoedeem gezien wordt, is niet beschreven en theoretisch ook niet te verwachten, daar de patiënten meestal euthyreotisch zijn en een hypothyreoïdie niet de oorzaak van de doofheid is. Wel vermelden Nilsson e.a. (1964) drie patiënten met het Pendred syndroom, die na een strumectomie hypothyreoïsch werden en toen erger doof waren dan tevoren. Na therapie met schildklierhormoon verbeterde hun gehoor weer.

Het gehoororgaan van patiënten met het Pendred syndroom is wellicht meer dan normaal gevoelig voor exogene beschadigingen (zie dit hoofdstuk § 4). Daarom dient zoveel mogelijk alles wat

traumatisch op het gehoor kan inwerken vermeden te worden, vooral bij hen, die nog een gehoorrest hebben.

Het toedienen van schildklierhormoon aan een gravida, bij wie de mogelijkheid bestaat, dat haar kind een lijder aan het krop-doofheid syndroom zal zijn, heeft geen nut, want de moeders van de patiënten met het Pendred syndroom zijn bijna alle euthyreotisch en produceren dus voldoende thyroxine; het thyroxine van de moeder passeert nauwelijks of in het geheel niet de placenta in de periode, dat de schildklier van het kind nog geen thyroxine vormt; het kind is meestal niet hypothyreotisch. Dat de toediening van schildklierhormoon aan een gravida de symptomen van het Pendred syndroom bij het kind niet zal voorkómen is in overeenstemming met de opvatting, dat het krop-doofheid syndroom een recessief erfelijke aandoening is, met misschien afwijkingen in de chromosomen; het is eveneens in overeenstemming met de hypothese van Lenz (von Harnack e.a. 1961).

§ 14. ONDSCHIED TEN OPZICHTE VAN DE THYREOIDITIS VAN HASHIMOTO

Een stoornis in de organische binding, aangetoond door een onderzoek met perchloraat, wordt ook vaak (in 40 tot 90 % van de gevallen) gevonden bij de thyreoiditis van Hashimoto (Morgans en Trotter 1957; Floyd e.a. 1960; Murray en McGirr 1960; Buchanan e.a. 1961). Als een patiënt met een thyreoiditis van Hashimoto behalve een struma en een stoornis in de organische binding ook nog doof zou zijn, zou het onderscheid met het Pendred syndroom wel zeer moeilijk worden. Er blijken echter tussen beide ziektebeelden immunologische verschillen te bestaan. In het serum van 19 patiënten met het Pendred syndroom werden nl. geen complement-bindende antistoffen tegen schildklierextracten aangetoond (Belyavin en Trotter 1959; Fraser e.a. 1960). Ook viel het immunologisch onderzoek naar antistoffen tegen schildklierweefsel negatief uit bij drie patiënten van Koutras e.a. (1960a), eveneens bij een patiënt van Decourt e.a. (1962) en bij twee patiënten van Nilsson e.a. (1964). Smith (1960) kon bij pathologisch-anatomisch onderzoek van schildklierweefsel van 14 patiënten met het Pendred syndroom geen aanwijzingen vinden voor het bestaan van de thyreoiditis van Hashimoto. Nilsson e.a. (1964) beschrijven een euthyreotisch meisje van 9 jaar

met een klein struma, dat een ernstige bilaterale perceptiedoofheid had met het grootste gehoorverlies voor hoge tonen. Hoewel de perchloraat-test normaal uitviel, werd bij haar de diagnose op het Pendred syndroom gesteld totdat twee jaar later, na een schildklierbiopsie, de diagnose herzien werd en gesteld op een thyreoiditis van Hashimoto. Er was bij dit meisje een groot verschil tussen PBI en BEI—resp. 8.2 en 2.8 $\mu\text{g} \%$; dit past bij een thyreoiditis van Hashimoto.

§ 15. HET PENDRED SYNDROOM IN EEN GEBIED MET ENDEMISCHE KROP

Struma, congenitale doofheid en euthyreoidie of hypothyreoidie zijn kenmerken van het Pendred syndroom. Dezelfde kenmerken worden bij het endemisch cretinisme gevonden; zij kunnen ook voorkomen bij patiënten met een endemisch struma zonder tekenen van cretinisme. Zoals in de paragraaf over het gehoor (dit hoofdstuk § 4) uiteengezet is, vertoont de gehoorstoornis van het Pendred syndroom overeenkomst met die van het endemisch cretinisme. Door de theorie van Lenz (von Harnack e.a. 1961) is deze overeenkomst wel te verklaren. Bij het Pendred syndroom is er een erfelijke stoornis in de organische binding; bij de endemische krop een deficiëntie aan exogeen jodium. Trotter (1960) wijst op de overeenkomsten en verschillen tussen het Pendred syndroom en de endemische krop met doofstomheid en tevens vraagt hij zich af, of de patiënten met een endemische krop en doofstomheid dezelfde stoornis bij het onderzoek met perchloraat zullen vertonen als bij het Pendred syndroom voorkomt.

Cottino e.a. (1959) vonden in de schildklier van een aantal patiënten met een endemisch struma een meer dan normale hoeveelheid jodide, hetgeen erop zou kunnen wijzen, dat de klier niet alle geconcentreerde jodide direct kan verwerken. De hoeveelheid jodide was echter nog zo gering, dat thiocynaat geen significante daling van de halsactiviteit gaf. Roche e.a. (1957) vonden bij patiënten met een endemische krop in een aantal gevallen, vooral als de halsactiviteit hoog opliep, een geringe daling van de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat. Zij menen, dat deze daling veroorzaakt zou kunnen worden door de snelle „turnover” van het ^{131}J in de schildklier, waarvan het concentrerend vermogen door het perchloraat is lam gelegd. Zij opperen ook de mogelijkheid, dat bij deze

patiënten een geringe blokkering van de organische binding aanwezig kan zijn. Daar de daling na perchloraat volgens hun grafieken zeer langzaam verloopt, is de tweede door hen genoemde mogelijkheid niet zo waarschijnlijk. Costa en Cottino (1963) zagen bij een groep schoolkinderen met een endemisch struma, dat thiocynaat geen invloed op de halsactiviteit had. Costa en Ferraris (1963) vonden echter in een gebied met endemische krop bij doofstommen al of niet met een struma en bij geestelijk gestoorden al of niet met een struma in 20 tot 50 % van de gevallen een gestoorde perchloraat (daling meer dan 10 %). Dit is in tegenstelling met de bevindingen van alle andere hier genoemde onderzoekers en ook met Costa's eigen, elders gepubliceerde onderzoek (Costa en Cottino 1963). Wellicht speelt de hardheid van het water samen met een jodiumdeficiëntie hier een rol, welke combinatie een stoornis in de organische binding kan veroorzaken (Taylor 1954). Koenig (1961) heeft bij 15 endemische cretins, hypo- en euthyreotici, uit inrichtingen in Zwitserland een onderzoek met perchloraat verricht. In enkele gevallen vond hij een geringe daling van de halsactiviteit; bij één patiënt een wat grotere daling, die echter minder was dan 30 %. Najjar (1963) heeft een onderzoek met thiocynaat verricht bij 30 euthyreotische kinderen met een endemische krop; de halsactiviteit steeg of er was een daling van minder dan 6 %. In het gebied van de Himalaja vonden Srinivasan e.a. (1964) bij 6 doofstomme endemische cretins een niet gestoorde perchloraat. Dumont e.a. (1963) zagen in de Congo bij 4 hypothyreotische endemische cretins, dat het onderzoek met perchloraat normaal uitviel.

Naar aanleiding van de vraagstelling van Trotter (1960) meent Koenig (1961), dat het Pendred syndroom niet alleen in aetiologie verschilt van het endemisch cretinisme, maar ook wat betreft het metabolisme van het jodium in de schildklier.

Het blijkt dus, dat een gestoorde reactie op perchloraat niet een symptoom is, dat behoort bij de endemische krop of bij het endemisch cretinisme. Ditzelfde wordt gezegd door Means e.a. (1963).

Aangezien in verschillende landen het voorkomen van het Pendred syndroom beschreven is, is het alleszins te verwachten, dat ook in een gebied waar krop endemisch is, het Pendred syndroom gevonden kan worden.

Najjar (1963) heeft in Libanon, in een gebied met endemische krop, twee families beschreven, waarin het Pendred syndroom voorkwam. In één gezin waren twee kinderen hypothyreotisch en doof-

stom; zij hadden een struma en de thiocynaat was gestoord. Twee andere kinderen uit dit gezin waren euthyreotisch, niet doof, terwijl de reactie op thiocynaat normaal was; zij hadden wel een struma, evenals de moeder. In een ander gezin kwamen eveneens twee hypothyreotische kinderen met het Pendred syndroom voor. De krop van de door Najjar beschreven patiënten met het Pendred syndroom zal zowel het gevolg zijn van een factor, die een sporadisch struma veroorzaakt – een stoornis in de hormoonsynthese – als van een factor, die aanleiding geeft tot het endemisch struma – het tekort aan exogeen jodium. Dit laatste blijkt ook daaruit, dat een broer en zuster van twee patiënten met het Pendred syndroom, die Najjar beschreef, een struma hadden en geen stoornis in de organische binding; de moeder van deze patiënten had eveneens een struma. Wellicht zijn de hypothyreoidie van de patiënten en hun cretinoïde verschijnselen het gevolg van het samengaan van beide factoren. Najjar (1963) concludeert uit zijn onderzoek, dat struma, hypothyreoidie en doofstomheid in een gebied met endemische krop niet het gevolg behoeven te zijn van een jodiumdeficiëntie. In een dergelijk gebied kunnen ook genetisch bepaalde stoornissen in de synthese van schildklierhormoon voorkomen. De doofstomheid of de ermee gecombineerde hypothyreoidie, is in een gebied met endemische krop niet in alle gevallen een uiting van het Pendred syndroom. Door het toedienen van jodium kunnen de verschijnselen van het Pendred syndroom niet tegengegaan worden. Daarentegen is door de jodiumprophylaxe het aantal gevallen van hypothyreoidie, van doofstomheid en van struma in gebieden met endemische krop sterk verminderd (Eggenberger 1934; de Quervain en Wegelin 1936; Koenig 1961, 1962).

§ 16. SPORADISCHE KROP GECOMBINEERD MET DOOFHEID WAARBIJ DE DIAGNOSE PENDRED SYNDROOM NIET GESTELD MAG WORDEN

Van de trias van symptomen van het Pendred syndroom – de vergroting van de schildklier, de gehoorstoornis en de gestoorde organische binding van het jodium – kunnen zoals gezegd, de twee eerste in zeer wisselende intensiteit aanwezig zijn. Het derde symptoom, de aanwezigheid van een gestoorde organische binding, moet echter naar onze mening als onontbeerlijk voor de diagnose worden

beschouwd, al moet erkend worden, dat in een exceptioneel geval de gebruikelijke perchloraat-test onvoldoende schijnt om de bedoelde stoornis aan te tonen (vgl. hoofdstuk 11 § 2 e en k).

Zelden komt een sporadische krop gecombineerd met doofheid voor bij euthyreotische patiënten, bij wie niet de diagnose op het syndroom van Pendred gesteld kan worden. Wel kan deze combinatie bij andere stoornissen in de synthese van thyroxine voorkomen, indien de patiënten cretins zijn of hypothyreotisch. De doofheid kan dan het gevolg zijn van een prae- of postnatale hypothyreoïdie of misschien van een jodiumdeficientie. In deze gevallen is het onderscheid ten opzichte van het Pendred syndroom in de meeste gevallen met behulp van de perchloraat-test niet moeilijk. Michel e.a. (1964) vermelden b.v. een tienjarige hypothyreotische jongen met een groot struma, die doofstom was. De halsactiviteit na een speurdosis ¹³¹I liep snel en hoog op, maar het onderzoek met thiocynaat viel normaal uit. Ook moet het Pendred syndroom gedifferentieerd worden van de ziekte van Hashimoto, als deze voorkomt bij een patiënt, die doof is. Bij de ziekte van Hashimoto komt een struma en eveneens een gestoorde perchloraat-test voor. Bij het Pendred syndroom zijn echter geen antistoffen tegen thyreoglobuline aanwezig; ook is het pathologisch-anatomisch beeld van het schildklierweefsel verschillend.

Er zijn enkele euthyreotische dove patiënten bekend met een sporadische krop, bij wie geen gestoorde organische binding aanwezig is. Een praenatale of een vroege postnatale hypothyreoïdie als oorzaak van de doofheid is echter meestal niet geheel uitgesloten. Fraser e.a. (1960) beschrijven een familie, waarvan vijf leden een struma hebben en tevens doof zijn. Zij zijn verdeeld over verschillende generaties en zij hebben familieleden, die óf doof zijn óf een struma hebben en dus niet de combinatie doofheid en struma vertonen. Bij een aantal van deze familieleden, onder wie één der patiënten met de combinatie krop en doofheid, is een onderzoek met perchloraat gedaan, dat niet gestoord bleek te zijn. Bij audiometisch onderzoek bleek, in tegenstelling tot wat meestal bij het Pendred syndroom gezien wordt, dat het gehoorverlies voor hoge en lage tonen ongeveer gelijk was; ook was de doofheid niet altijd congenitaal. Dit is dus een familie, waarin de combinatie doofheid en krop erfelijk voorkomt en waarbij de diagnose Pendred syndroom niet gesteld mag worden. Thould en Scowen (1961, 1964a,b) vermelden twee dove patiënten met een sporadisch struma, bij wie het onderzoek met

perchloraat normaal uitviel. Zij beschouwen deze patiënten echter wel als gevallen van het Pendred syndroom. Het is echter allerminst bewezen, dat zij hiertoe gerekend mogen worden. Waarschijnlijk is het een toevallige combinatie van krop en doofheid (of er is een jodiumdeficientie). In de familie van deze patiënten kwamen ook geen krop en doofheid voor.

Von Harnack e.s. (1961, 1962) beschrijven enkele patiënten met een struma en doofheid, die geen gevallen van het Pendred syndroom zijn. Een meisje van 19 jaar met een dejasestoonis had een struma en een congenitale binnenoordoorheid, vooral voor de hoge tonen. De organische binding was niet gestoord. De schrijvers vermelden echter, dat reeds in haar eerste levensjaar een hypothyreoïdie vastgesteld was. Deze zou dus de oorzaak van de doofheid kunnen zijn. Dezelfde auteurs hebben een familie onderzocht met 9 kinderen, van wie er vijf doof waren. Van deze 5 waren er 4 hypothyreotisch, van wie er 2 tevens een struma hadden; waarom er bij de twee anderen geen struma was, is niet duidelijk. Het vijfde dove kind had een struma en was euthyreotisch. Volgens de schrijvers is de insufficiëntie van de schildklier bij deze patiënten niet alleen te verklaren door een stoornis in de organische binding. Welke synthesesstoornis(sen) hier in het spel zijn, vermelden de schrijvers niet.

Hollander e.a. (1964) beschrijven een euthyreotische vrouw met een congenitale familiale doofheid (cochleair) en een struma t.g.v. een koppelingsdefect. De auteurs vragen zich af of de combinatie toevallig is of dat er een genetische samenhang bestaat.

Wij zelf zagen enkele doofstomme kinderen met een duidelijk vergrote schildklier en een gehoorverlies groter voor hoge dan voor lage tonen, terwijl bij hen het onderzoek met perchloraat niet gestoord was. Zij hadden dus geen gestoorde organische binding van het jodium in de schildklier en waren geen voorbeelden van het Pendred syndroom (zie hoofdstuk 9 § 3e en hoofdstuk 10 § 3e). Bij deze gevallen is een lichte jodiumdeficientie echter niet geheel uitgesloten.

De combinatie sporadische krop en congenitale doofheid komt dus behalve bij een stoornis in de organische binding van het jodium (het Pendred syndroom) zelden voor, tenzij cretinisme of hypothyreoïdie de oorzaak van de doofheid zijn.

§ 17. ENIGE CHEMISCHE EN PHYSIOLOGISCHE BIJZONDERHEDEN
BIJ PATIËNTEN MET HET PENDRED SYNDROOM

Bij een patiënt met het Pendred syndroom vonden Fraser e.a. (1959) d.m.v. zetmeelgelelectrophorese een onbekend plasma-eiwit, dat bij papierelectrophorese ongeveer dezelfde loopsnelheid had als albumine. Bij broers en zusters van deze patiënt, die ook leden aan het Pendred syndroom, werd dit eiwit niet gevonden, doch bij andere, gezonde broers en zusters, werd het wel gezien. Fraser e.a. (1959, 1960) menen, dat de aanwezigheid van dit eiwit genetisch bepaald is, maar dat het niet specifiek behoort bij het Pendred syndroom. Uit het onderzoek van Fraser e.a. (1959) blijkt niet of dit eiwit bij enkele of bij zeer vele mensen voorkomt.

Decourt e.a. (1962) hebben immunoelectrophorese van het serum verricht bij een euthyreotische patiënt met het Pendred syndroom. Er was geen afwijking in de γ globulinen, wel een belangrijke vermindering van de β_{2A} -globulinen, een geringe vermeerdering van de β_{2M} -globulinen en een duidelijker vermeerdering van de α_2 -macroglobulinen. Er bestond geen afwijking in de zin van een ontsteking.

Het cholesterolgehalte van het bloed was bij 13 patiënten van Thould en Scowen (1961) gemiddeld normaal, met een normale spreiding. Elman (1958), McGirr e.a. (1959c) en Decourt e.a. (1962) vonden bij euthyreotische patiënten een normaal cholesterolgehalte en Jackson (1954) en von Harnack e.a. (1961) zagen bij hypothyreotische patiënten verhoogde cholesterolwaarden.

De dejoderingsactiviteit van de schildklier van een patiënt met het Pendred syndroom (McGirr e.a. 1959c) was normaal. Von Harnack e.a. (1961) en von Harnack en Horst (1962) vermelden van twee patiënten met het krop-dooftheid syndroom, dat de dejoderingscapaciteit normaal was.

De smaak van phenyl-thiocarbamide werd niet geproefd door 7 (30 %) van de 24 patiënten met het Pendred syndroom (Fraser 1961). Thould en Scowen (1961) vonden, dat 31 % van hun patiënten met het Pendred syndroom niet-proever was; voor hun ouders en voor hun broers en zusters was dit resp. 46 % en 27 %. Van de normale bevolking is eveneens ongeveer 30 % niet-proever van phenyl-thiocarbamide (Harris e.a. 1949; Kitchin e.a. 1959; de Jong 1964). Bij athyreotische cretins is echter een hoog percentage niet-proever, nl. 88 % (Fraser 1961) en ook bij patiënten met een nodeuze krop,

toxisch of niet-toxisch, is een verhoogd percentage (ongeveer 40 %) niet-proever (Harris e.a. 1949; Kitchin e.a. 1959).

§ 18. HET PENDRED SYNDROOM EN DE STOORNIS VAN
STANBURY EN HEDGE

De patiënten, die in hoofdstuk 4 B § 2 beschreven zijn, hebben een struma en een gestoorde organische binding van het jodium. Stanbury en Hedge (1950) beschreven hiervan de eerste gevallen. Deze patiënten worden niet tot de groep van lijders aan het Pendred syndroom gerekend, omdat over hun gehoor niets vermeld wordt en omdat bij de cretins onder hen moeilijk is na te gaan in hoeverre het cretinisme de oorzaak is van een eventueel gestoord gehoor en van een abnormale spraak.

Ook wij hebben onderscheid gemaakt tussen lijders aan het Pendred syndroom en patiënten met de stoornis van het type Stanbury en Hedge. Toch is dit een willekeurige scheiding, die waarschijnlijk onjuist zou blijken te zijn, indien van alle patiënten meer gegevens bekend waren.

De patiënten van het type Stanbury en Hedge zijn meestal cretins met een hypothyreoïdie en een ernstige stoornis in de organische binding, terwijl het merendeel van de gevallen van het Pendred syndroom euthyreotisch is met een geringere stoornis in de organische binding. Onder de patiënten van het type Stanbury en Hedge zijn er echter ook, die euthyreotisch zijn en soms is de stoornis in de organische binding niet ernstig. Er zijn ook patiënten met het Pendred syndroom bekend, die hypothyreotisch zijn; sommigen zijn cretins en bij anderen is er een zeer ernstige stoornis in de organische binding.

In beide groepen zijn families bekend, waarvan verschillende leden gestoord zijn en ook komen zowel bij het Pendred syndroom als bij het type Stanbury en Hedge gevallen voor, waarvan de familie verder normaal is.

Het verschil tussen het type Stanbury en Hedge en het Pendred syndroom is waarschijnlijk slechts quantitatief. Aan de ene kant de ernstige hypothyreoïdie en het cretinisme van de meeste gevallen van het type Stanbury en Hedge en aan de andere kant de euthyreoidie, zoals deze in het merendeel van de gevallen van het Pendred syndroom voorkomt. Bij beide is er de stoornis in de organische

binding van het jodium en slechts in de gevallen van het Pendred syndroom worden mededelingen gedaan over het gehoor, waarbij de stoornis vooral in de hoge tonen opvalt en deze kan variëren van zeer ernstig tot nauwelijks merkbaar. Waarschijnlijk zijn beide stoornissen kwalitatief dezelfde. Bij het type Stanbury en Hedge springt de hypothyreoidie of het cretinisme het meest in het oog en bij het Pendred syndroom de gehoorstoornis. Bij nauwkeuriger onderzoek – vooral wat het gehoor betreft – en indien een hypothyreoidie als oorzaak van een gehoorvermindering uitgesloten kan worden, zal waarschijnlijk blijken, dat de stoornis door Stanbury en Hedge in 1950 beschreven, in wezen dezelfde is als die onder de naam Pendred syndroom bekend is.

Stanbury (1963) oppert de mogelijkheid, dat er bij de stoornis in de organische binding van het type Stanbury en Hedge (1950) een deficiëntie van een ander enzym kan bestaan dan bij het Pendred syndroom. Hij bouwt voort op de onderzoeken van DeGroot en Davis (1962a,b,c), die in de schildklier van het schaap een peroxydase-jodasecomplex aantoonde. Stanbury (1963) meent, dat er bij de stoornis van Stanbury en Hedge een peroxydasedeficiëntie zou kunnen bestaan, waardoor er een snellere en meer complete daling van de halsactiviteit gezien wordt na toediening van perchloraat dan bij het Pendred syndroom, waar een jodasedeficiëntie zou kunnen bestaan. Het peroxydase kan alleen de complete synthese van jodotyrosinen katalyseren (Klebanoff e.a. 1962). Bij afwezigheid van peroxydase zouden dus de jodide-oxydatie en de hormoon-synthese volledig geblokkeerd zijn, terwijl er bij het ontbreken van een jodase nog wel hormoon gevormd kan worden, zij het langzamer dan normaal (Stanbury 1963). Het bestaan van een jodase is echter nog niet met zekerheid aangetoond (Stanbury 1963).

Het is juist, dat het merendeel van de patiënten met het Pendred syndroom een minder ernstig defect in de hormoon synthese heeft dan de meeste patiënten met de stoornis van Stanbury en Hedge. Bij beide beelden komen echter zowel ernstige als lichte defecten in de hormoon synthese voor en ook grote en geringe dalingen van de halsactiviteit na perchloraat. Het is waarschijnlijk niet juist, zoals Stanbury (1963) veronderstelt, dat bij het Pendred syndroom de daling van de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat langzamer is dan bij de stoornis van Stanbury en Hedge. Immers er blijkt uit de gegevens van McGirr e.a. (1959c) en van Fraser e.a. (1960), dat er ook bij patiënten met het Pendred syndroom na perchlo-

raat zeer snelle dalingen kunnen optreden. Thiouracil en bepaalde andere antithyreotica remmen de organische binding van het jodium door een blokkering van het peroxydase (Alexander 1959). Van de imidazolen mag dus ook verondersteld worden, dat ze het peroxydase remmen (Fraser e.a. 1954; Pitt-Rivers en Tata 1959). Trotter (1960) zag bij een patiënt met het Pendred syndroom wanneer deze tevoren methimazol gebruikt had, de daling van de halsactiviteit na perchloraat wel groter maar niet sneller worden. Hij concludeert hieruit, dat bij het Pendred syndroom een niet compleet blok in de organische binding bestaat tengevolge van een peroxydasedeficiëntie.

Door de toediening van methimazol, d.w.z. door een sterkere remming van het peroxydase, verandert bij het Pendred syndroom de snelheid van de daling der halsactiviteit na perchloraat dus niet. Dit is niet in overeenstemming met de hypothese van Stanbury (1963), dat er bij het Pendred syndroom een jodasedeficiëntie zou bestaan en bij de stoornis van Stanbury en Hedge een peroxydasedeficiëntie.

Essentiële verschillen tussen beide stoornissen zijn dus niet duidelijk aangetoond. Waarschijnlijk is de grondoorzaak – de gestoorde organische binding – bij beide hetzelfde en bestaat er slechts een kwantitatief onderscheid. (In hoofdstuk 4 B § 2 zijn die gevallen met een stoornis in de organische binding beschreven, welke door de auteurs beschouwd zijn als voorbeelden van het type Stanbury en Hedge.)

METHODEN VAN HET EIGEN ONDERZOEK

Alle leerlingen van de Joh. C. Ammanschool (hoofdstuk 9) werden onderzocht. Bij hen werd door palpatie de grootte van de schildklier geschat; lichaamslengte en gewicht werden gemeten en bij allen werd een onderzoek met ^{131}J en met perchloraat verricht.

Bij alle leerlingen van de Prof. H. Burgerschool (hoofdstuk 10) werd de grootte van de schildklier geschat en bij wie de schildklier goed palpabel of vergroot was, werd hetzelfde onderzoek verricht als bij de leerlingen der Joh. C. Ammanschool.

De familie met het Pendred syndroom (hoofdstuk 11) werd op analoge wijze onderzocht. Behalve het onderzoek met ^{131}J en met perchloraat werd bij de ouders en de kinderen een onderzoek naar de perifere dejectering gedaan en werden het PBI en BEI bepaald.

Onderzoek met ^{131}J

Per os werd 15 μC radioactief jodide toegediend enige uren na een licht ontbijt; bij patiënten jonger dan 6 jaar werd 10 μC gegeven en als zij jonger waren dan 3 jaar 5 μC ^{131}J . De opname van het ^{131}J door de schildklier werd 60 minuten na de toediening ervan bepaald door het meten van de halsactiviteit met een scintillatieteller op een afstand van 15 cm van de hals, gericht op het midden van de isthmus van de schildklier. Gedurende 4 maal 1 minuut achtereens werden metingen verricht en, indien nodig, bij een te grote spreiding werd 5 of 6 minuten gemeten. Na aftrek van het nul-effect is de halsactiviteit uitgedrukt in het percentage van de toegediende dosis, dat aanwezig is in de hals. Bij een aantal ver buiten Amsterdam wonende familieleden van leerlingen der doofstommeninstituten is gebruik gemaakt van een mobiele Geiger-Müller teller. De metingen werden hier direct op de huid verricht, zowel boven de isthmus als boven de plaats van de rechter en de linker lobus.

Onderzoek met perchloraat

67½ minuut na het toedienen van de dosis ^{131}J werd per os 400 mg kaliumperchloraat opgelost in 40 cm³ water gegeven; bij kin-

deren jonger dan 3 jaar werd 200 mg KClO_4 in 20 cm³ water gegeven*). 30 minuten na toediening van het perchloraat werd opnieuw 4 maal 1 minuut de halsactiviteit gemeten. Indien het gemiddelde van deze metingen lager was dan het gemiddelde van de metingen 1 uur na de dosis ^{131}J , dan werd 60 minuten na het toedienen van het perchloraat wederom 4 maal 1 minuut de halsactiviteit gemeten. Daar wij, om zo weinig mogelijk het klassikaal onderwijs te verstoren, de leerlingen van de scholen voor doofstommen slechts in groepen van ongeveer 6 konden onderzoeken, is de tweede meting na het toedienen van KClO_4 niet steeds na 60 minuten verricht, maar soms wat eerder of later.

Ter beoordeling van de daling, de stijging of het gelijk blijven van de halsactiviteit na toediening van het perchloraat, werd het gemiddelde van de metingen van de halsactiviteit 1 uur na de dosis ^{131}J , dus direct vóór het toedienen van perchloraat, gesteld op 100 %. De verandering van de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat werd, om vergelijkingen te vergemakkelijken, uitgedrukt in een percentage van deze 100 %.

Wegens het grote aantal metingen, dat in korte tijd verricht moest worden, werd de activiteit boven de dij niet gemeten (extra-thyreoidale activiteit). Als de dijactiviteit wel bepaald had kunnen worden, dan zou bij patiënten, van wie de halsactiviteit na perchloraat daalde, gebleken zijn, dat deze daling groter was dan wij nu gevonden hebben, daar de activiteit, die door het perchloraat uit de schildklier verdwijnt een grotere extrathyreoidale (bloed-) activiteit veroorzaakt. Bij een bepaalde patiënt zagen wij, dat een half uur en één uur na perchloraat resp. 12 en 16 % van de halsactiviteit verdwenen was; deze getallen werden resp. 21 en 32 %, als ook de dijactiviteit bepaald werd. Bij 5 patiënten bij wie na perchloraat de halsactiviteit niet daalde, vonden wij dat de hoogte van de stijging van de halsactiviteit nauwelijks beïnvloed werd door het al of niet in rekening brengen van de dijactiviteit. Bij normalen hebben wij ook de dijactiviteit niet bepaald. In de literatuur wordt soms niet vermeld of met de dijactiviteit rekening gehouden is; soms is dit wel en in andere gevallen niet gedaan.

*) Het tijdstip 67½ minuut is gekozen, omdat 60 minuten na de speurdosis 4 tot 6 minuten gemeten werd en omdat wij ieder kwartier van een bepaalde groep een nieuw kind onderzochten, zodat in het verloop van het onderzoek vaak twee series metingen per kwartier verricht moesten worden.

Bepaling van PBI en BEI

Het PBI is bepaald volgens de methode van Barker e.a. (1951) en het BEI volgens een modificatie van de methode van Man e.a. (1951). (Er is minder vaak en met geringere hoeveelheden butanol geschud, waardoor iets meer BEI in het praecipitaat achtergebleven zal zijn dan bij de methode van Man e.a.; i.p.v. permanganaat is er met chloraat verast.)

Onderzoek van de perifere dejodering

Voor het onderzoek van de perifere dejodering werd gebruik gemaakt van radioactief DIT (de links draaiende isomeer). Dit werd in een steriele, isotone oplossing intraveneus ingespoten. De specifieke activiteit van dit DIT was ongeveer $1 \mu\text{C } ^{131}\text{J}$ per μg DIT. Aan de kinderen van de familie met het Pendred syndroom (hoofdstuk 11) werd $5 \mu\text{C}$ toegediend, aan de moeder en de controlepersonen $10 \mu\text{C}$ en aan de vader $20 \mu\text{C}$. In urinemonsters, verzameld 1 en 2 uur na de dosis, werden de radioactieve jodiumverbindingen geïdentificeerd en kwantitatief bepaald door papierchromatografie in butanol-azijnzuur (methode beschreven door Wiener en Lindeboom, 1962) en door meting van de activiteit in een scintillatieteller. Ook de radiochemische zuiverheid van het geïnjecteerde DIT werd op deze wijze bepaald; deze bleek 85 % te zijn en de rest was jodide.

Overig onderzoek

Bij het onderzoek van de patiënten werden de lichaamslengte en het gewicht gemeten en uitgedrukt in percentielen volgens de groeidiagrammen van de Wijn en de Haas (1960).

Door palpatie van de hals werd de grootte van de schildklier geschat en als volgt geclassificeerd: niet palpabel 0, even palpabel $\pm$, goed palpabel +, duidelijk vergroot ++, sterk vergroot +++.

De subjectieve palpatie van de schildklier geschiedde vóór de metingen van de halsactiviteit. Kinderen met een duidelijk of sterk vergrote schildklier hebben wij beschouwd als kinderen met een struma.

Voor de anamnese van de patiënten werd gebruik gemaakt van de gegevens uit het medisch archief van de Joh. C. Ammanschool en van de Prof. H. Burgerschool. Van de patiënten bij wie een familieonderzoek gedaan is, werd een uitvoerige (hetero-) anamnese opgenomen en, indien nodig, aangevuld en geverifieerd met gegevens van de huisarts of specialist.

Voor de beoordeling van het gehoor en de audiogrammen werd eveneens gebruik gemaakt van de medische archieven, terwijl de overige voor het onderzoek noodzakelijke audiogrammen werden vervaardigd met een Pedersen audiometer op de afdeling keel- neus- en oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit.

ONDERZOEK BIJ CONTROLEPERSONEN

Onderzoek met ^{131}J en perchloraat

Bij 46 normalen, controlepersonen, is een onderzoek met perchloraat gedaan (tabel 3). Deze groep normalen bestond uit gezonde

TABEL 3

Onderzoek bij 46 controlepersonen.

Groep A: halsactiviteit na KClO_4 hoger of onveranderd in 40 gevallen				
Groep B: „ „ „ „ lager in 6 gevallen				
		groep A	B	A + B
Halsactiviteit 1 uur na dosis ^{131}J				
(% van de dosis)	gem.	15%	17%	15%
Halsactiviteit $\frac{1}{2}$ uur na KClO_4				
(% v. d. initiële waarde)	gem.	108%	93%	106%
Groep B				
	Halsactiviteit gedaald na KClO_4			
	(% v. d. initiële waarde)			
	na 30 min.		na 60 min.	
gem.	7%	gem.	8%	
	(2 tot 13%)		(-4 tot 15%)	

jonge volwassenen (co-assistenten) en uit patiënten, die niet leden aan ziekten van de endocriene organen. Geen van de controlepersonen was doof en geen van hen had een vergrote schildklier.

Een uur na een dosis ^{131}J was de halsactiviteit bij de controlegroep gemiddeld 15 % van de toegediende dosis. Een half uur na het toedienen van perchloraat was de halsactiviteit gemiddeld 6 % hoger dan tevoren.

In 40 gevallen (87 %) was de halsactiviteit na perchloraat hoger

of onveranderd (groep A) en in 6 gevallen (13 %) was de halsactiviteit na perchloraat gedaald (groep B).

Groep A: de halsactiviteit een uur na een speurdosis ^{131}J was gemiddeld 15 % van de toegediende dosis (variërend van 7 tot 31 %); een half uur na perchloraat was de halsactiviteit gemiddeld 8 % hoger dan te voren.

Groep B: hierbij was de halsactiviteit een uur na de dosis gemiddeld 17 % (variërend van 11 tot 22 %); een half uur na perchloraat was gemiddeld 7 % van de activiteit uit de hals verdwenen.

Het is te verwachten, dat bij normalen, d.i. bij hen die geen gestoorde organische binding van het jodium in de schildklier hebben, onder invloed van perchloraat de halsactiviteit niet daalt maar constant blijft. Het perchloraat remt nl. de opneming van jodium door de schildklier. De stijging van de halsactiviteit, die veelal na perchloraat gevonden wordt, is het gevolg van de methode van onderzoek. 60 minuten na de speurdosis ^{131}J is de halsactiviteit gedurende 4 minuten gemeten en $67\frac{1}{2}$ minuut na de speurdosis is het perchloraat per os toegediend. De stijging van de halsactiviteit na perchloraat is het gevolg van de jodiumopneming door de schildklier in het tijdsverloop tussen het meten van de halsactiviteit en het moment, waarop de schildklier onder invloed komt van het perchloraat, dat in het maag-darmkanaal geresorbeerd moet worden.

Bij de 6 controlepersonen van groep B is de halsactiviteit onder invloed van perchloraat gedaald (tabel 3); 30 minuten na perchloraat gemiddeld 7 % (variërend van 2 tot 13 %); 60 minuten na perchloraat was bij hen gemiddeld 8 % van de halsactiviteit verdwenen (variërend van een stijging van 4 % ten opzichte van de activiteit vóór het perchloraat tot een daling van 15 %). Bij 4 van deze controlepersonen uit groep B was de daling na perchloraat gering, nl. minder dan 10 %. Bij één patiënt was de daling 30 en 60 minuten na perchloraat resp. 9 en 11 %. Bij deze patiënt, een gezonde Indonesische student van 26 jaar, was de schildklier even palpabel en zijn audiogram was volkomen normaal. Er zijn dus geen aanwijzingen om bij hem de diagnose syndroom van Pendred te stellen.

De grootste daling van de halsactiviteit onder invloed van perchloraat werd in de controlegroep gevonden bij een man van 44 jaar; 30 en 60 minuten na perchloraat bedroeg deze daling resp. 13 en 15 %. De schildklier van deze patiënt was even palpabel en zijn audiogram gaf een gehoorverlies voor hoge tonen te zien van maxi-

maal 30 tot 45 decibel tussen de 2000 en 3000 Hz; een beeld van lawaaidooftheid dat past bij deze patiënt, die koperslager geweest is. Het onderzoek met perchloraat was gedaan tijdens een behandeling met salicylazosulfapyridinum (Salazopyrine) voor een colitis ulcerosa. De gestoorde perchloraattest kan echter bij deze patiënt waarschijnlijk niet aan het gebruik van salicylazosulfapyridinum toegeschreven worden. Bij drie door ons onderzochte patiënten, die salicylazosulfapyridinum gebruikten, variërend van 10 dagen tot meer dan 2 jaar, viel de perchloraattest normaal uit, evenals bij een patiënt, bij wie deze test gedaan werd vóór en tijdens het gebruik van salicylazosulfapyridinum. Bij deze patiënt (de koperslager) is de diagnose Pendred syndroom niet met zekerheid te stellen, maar evenmin geheel uit te sluiten.

De uitkomsten van de perchloraattest bij controlepersonen komen overeen met die uit de literatuur (Fraser e.a. 1960; Floyd e.a. 1960). Er is geen duidelijke verklaring voor de geringe daling van de halsactiviteit na perchloraat, die soms bij normalen gevonden wordt. Fraser e.a. (1960) zagen bij controlepersonen soms een daling tot 15%; Floyd e.a. (1960) tot 12%. Trotter (1962) beschouwt een perchloraattest pas als gestoord wanneer de halsactiviteit meer dan 15 % daalt.

Het onderzoek van de leerlingen van de doofstommeninstituten is een onderzoek bij kinderen; de groep normalen daarentegen bestaat uit volwassenen. Wat betreft de leeftijd is de controlegroep dus niet geheel vergelijkbaar met de groep leerlingen van de instituten. Het stuitte echter op technische en morele bezwaren de perchloraattest uit te voeren bij een grote groep gezonde kinderen. Er zijn echter geen aanwijzingen, dat de perchloraattest bij normale kinderen andere uitkomsten zou geven dan bij gezonde volwassenen.

Wij hebben een perchloraattest als gestoord beschouwd wanneer de daling van de halsactiviteit 30 en/of 60 minuten na perchloraat meer dan 20 % bedroeg.

Wij meenden er goed aan te doen een wat ruime marge te nemen ten einde er zeker van te zijn, dat onder de door ons als gestoord beschouwde perchloraattesten geen normale voorkwamen. Het getal 20 % is enigszins arbitrair; het berust op de bij de controlegroep verkregen uitkomsten en op de gegevens van normalen uit de lite-

ratuur; ook is de marge wat ruim genomen, gezien de technische moeilijkheden bij de metingen bij kinderen, die minder goed stil kunnen zitten dan volwassenen.

Bepaling van PBI en BEI

Bij 12 gezonde jonge volwassenen zijn het PBI en het BEI bepaald. Het PBI was gemiddeld 5.0 $\mu\text{g } \%$ (variërend van 4.2 tot 7.6 $\mu\text{g } \%$). Barker e.a. (1951) vermelden als normale waarden 3.5 tot 8 $\mu\text{g } \%$. Het BEI was gemiddeld 3.1 $\mu\text{g } \%$ (variërend van 2.1 tot 4.2 $\mu\text{g } \%$); het BEI was gemiddeld 58 % van het PBI (variërend van 41 tot 74 %); dit percentage ligt wat lager dan dat van Man e.a. (1951), maar ook Man vindt later (Block e.a. 1960) een grotere discrepantie tussen PBI en BEI.

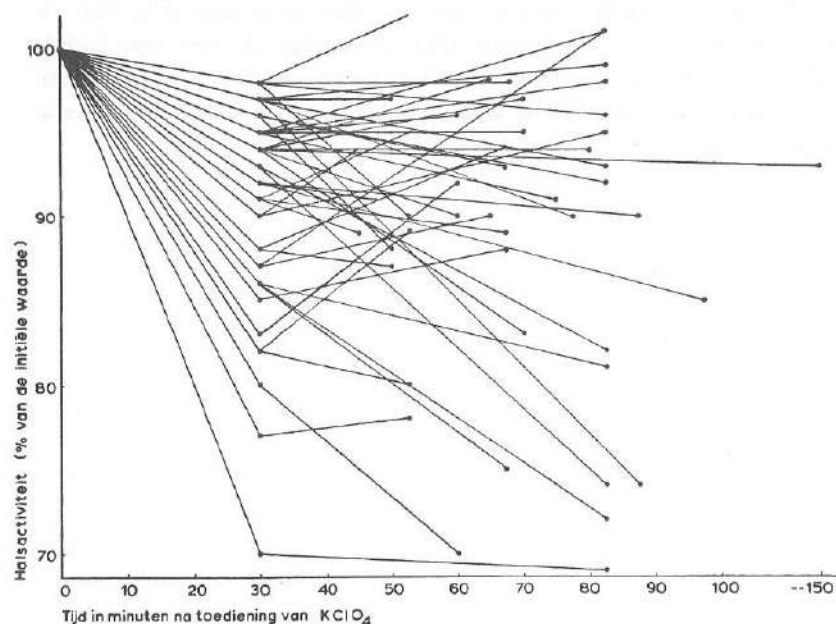
Onderzoek van de perifere dejodering

Bij 2 jonge gezonde volwassenen werd de perifere dejodering van 10 μc intraveneus toegediend radioactief DIT nagegaan. Hun urine werd 1 en 2 uur na de toediening verzameld; in de verschillende porties was bij deze controlepersonen niet meer dan 9 % van de urineactiviteit als onveranderd DIT aanwezig; de rest was jodide (tabel 13). De waarden gevonden bij deze controlepersonen komen overeen met de uitkomsten van de controlegroep van Stanbury e.a. (1956a).

ONDERZOEK VAN DE LEERLINGEN VAN DE JOH. C. AMMANSCHOOL

De Joh. C. Ammanschool te Amsterdam is alleen bestemd voor doofstomme leerlingen; slechts die kinderen worden op de school geplaatst, die zeer ernstig doof zijn en bij wie geen of slechts een geringe gehoorrest aanwezig is, zodat technische hulpparatuur ter ondersteuning van hun gehoor van geen of weinig betekenis is. De kinderen moeten voldoende intelligent zijn om het onderwijs aan deze school te kunnen volgen. Zij wonen voor een deel in Amsterdam; zij die ver daar buiten wonen zijn in pleeggezinnen in Amsterdam ondergebracht.

Van de 141 leerlingen van deze school konden wij er 113 onderzoeken. Voor een onderzoek van de overige 28 kinderen werd door de ouders geen toestemming verleend, maar bij 22 van hen was nog wel gelegenheid de hals te palperen. De leeftijd van de leerlingen varieerde van 4 tot 16 jaar.



Figuur 3

Perchloraattest bij de 48 leerlingen van de Joh. C. Ammanschool bij wie de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat daalde.

a. Onderzoek met perchloraat

Bij 48 van de 113 onderzochte kinderen (43 %) daalde de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat (fig. 3). Bij de overige 65 kinderen was een half uur na perchloraat de halsactiviteit gelijk gebleven of gestegen vergeleken met de activiteit vóór perchloraat. Van de 48 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat daalde, bleek deze daling een half uur na perchloraat bij 34 kinderen (30 %) minder dan 10 % te zijn en een uur na het toedienen van perchloraat was bij 30 kinderen (27 %) de daling minder dan 10 % of de halsactiviteit hoger dan vóór de toediening van perchloraat.

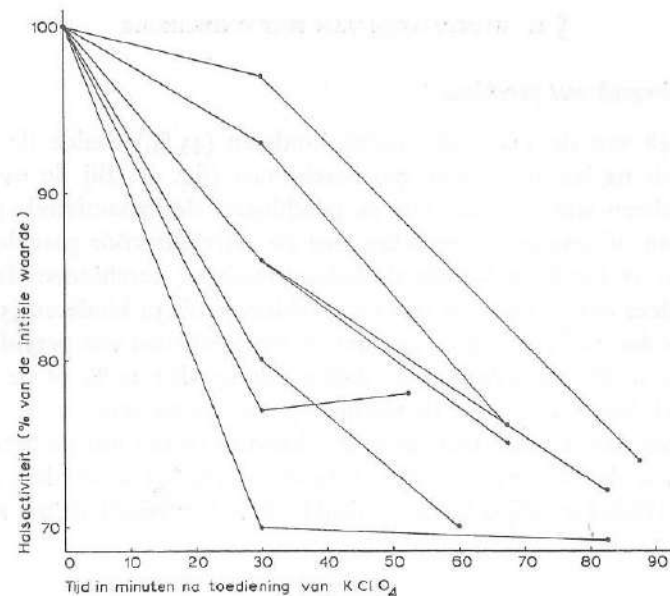
Bij één van de twee metingen, een half uur of één uur na perchloraat, was de halsactiviteit bij 22 kinderen (19 %) meer dan 10 % gedaald (tabel 4). Bij 9 kinderen daalde de halsactiviteit 10 tot 15 %,

TABEL 4
Reactie op perchloraat bij de
113 leerlingen van de Joh. C. Ammanschool.

De halsactiviteit na perchloraat				
daalde niet bij			65	leerlingen
„	minder dan 10 % bij	26		„
„	meer dan 10 %:			
„	10-15 % bij	9		„
„	15-20 % „	6		„
„	meer dan 20 % „	7		„
		— 7 +		
			22	„
			— 22 +	
daalde bij			48	„
			— 48 +	
			113	„

bij 6 kinderen 15 tot 20 % en bij 7 kinderen (fig. 4) meer dan 20 %. Van de 22 kinderen van wie bij één der metingen na perchloraat de halsactiviteit meer dan 10 % gedaald was, was er slechts één, die bij de tweede meting een hogere halsactiviteit had dan vóór de toediening van perchloraat; bij de twee metingen was de halsactiviteit bij dit kind resp. 87 en 101 % van de activiteit vóór perchloraat.

Van de 22 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat meer



Figuur 4
Perchloraattest bij de 7 patiënten met het
Pendred syndroom uit de Joh. C. Ammanschool.

dan 10 % daalde, waren er 7 bij wie de halsactiviteit een uur na perchloraat hoger was dan na een half uur – gemiddeld 6 % (variërend van 1 tot 14 %); bij de overige 15 was de halsactiviteit na een uur verder gedaald dan na een half uur – gemiddeld 8 % (variërend van 1 tot 23 %).

De eerste meting van de halsactiviteit na perchloraat is precies 30 minuten na het toedienen hiervan verricht; de tweede meting heeft gemiddeld 70 minuten na het toedienen van perchloraat plaats gevonden (variërend van 45 tot 150 minuten). De tweede meting is bij de 7 kinderen bij wie de halsactiviteit meer dan 20 % daalde, gemiddeld 71 minuten na het toedienen van perchloraat verricht (variërend van 52½ tot 87½ minuut).

b. Halsactiviteit

Een uur na de speurdosis ^{131}J was de halsactiviteit bij de 113 onderzochte kinderen gemiddeld 25 % van de dosis (variërend van 10 tot 48 %). De halsactiviteit was bij de 65 kinderen bij wie perchlo-

raat op deze activiteit geen invloed had, gemiddeld 22 % (variërend van 10 tot 42 %). Bij de 48 kinderen van wie de halsactiviteit na perchloraat daalde, was zij een uur na de speurdosis ^{131}J gemiddeld 29 % (variërend van 13 tot 48 %); bij de 22 kinderen, die een daling van meer dan 10 % te zien gaven, was de halsactiviteit gemiddeld 31 % (variërend van 21 tot 48 %) en bij de 7 kinderen (tabel 5),

TABEL 5

Gegevens van de zeven patiënten met het Pendred syndroom
uit de Joh. C. Ammanschool.

a. klinische gegevens						
naam	geslacht	leeftijd (jaren)	gewicht (percentielen)	lengte (percentielen)	schild- klier	gehoor
1 A.B.	v	10	≥ P90	> P90	+++	geen rest
2 H.B.	m	5	≥ P90	P75	±	geen rest
3 O.v.D.	v	6	≥ P90	> P90	±	dubieuze rest
4 J.K.	v	8	P50	P50	+	geen rest
5 L.K.	v	4	P50	P50	o	geen rest
6 R.S.	m	8	P50	P25	±	vrij grote rest
7 J.W.	m	14	≤ P10	?	++	geen rest

b. gegevens over de schildklierfunctie

naam	halsactiviteit 1 uur na dosis ^{131}J (% v. d. dosis)	daling van de halsactiviteit na KClO_4 (% v. d. initiële waarde)	
		na 30 min.	na ± 60 min.
1 A. B.	29	30	31
2 H. B.	29	14	28
3 O. v. D.	23	14	25
4 J. K.	33	3	26
5 L. K.	48	20	30
6 R. S.	38	23	22
7 J. W.	41	7	24

die meer dan 20 % daalden was de halsactiviteit gemiddeld 34 % (variërend van 23 tot 48 %).

c. Geslacht der leerlingen

De groep onderzochte leerlingen bestond uit 63 jongens en 50 meisjes. Van de 48 kinderen van wie de halsactiviteit na perchloraat daalde, waren 27 jongens en 21 meisjes; van de 22 kinderen bij wie de halsactiviteit meer dan 10 % daalde, waren 10 jongens en 12 meisjes en van de 7 kinderen, die meer dan 20 % daalden, waren 3 jongens en 4 meisjes.

d. Grootte van de schildklier

De grootte van de schildklier werd door palpatie bepaald en als volgt genoteerd:
niet palpabel 0, even palpabel $\pm$, goed palpabel +, duidelijk vergroot ++, sterk vergroot +++

Van de 65 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat niet daalde, was de schildklier:
16 maal 0, 38 maal $\pm$, 7 maal +, 4 maal ++

Van de 48 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat daalde, was de schildklier:
11 maal 0, 29 maal $\pm$, 5 maal +, 2 maal ++, 1 maal +++

Van de 22 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat meer dan 10 % daalde, was de schildklier:
2 maal 0, 15 maal $\pm$, 3 maal +, 1 maal ++, 1 maal +++

Van de 7 kinderen bij wie de halsactiviteit meer dan 20 % daalde (tabel 5):
1 maal 0, 3 maal $\pm$, 1 maal +, 1 maal ++, 1 maal +++

Van de 22 kinderen bij wie de halsactiviteit en de reactie op perchloraat niet bepaald konden worden, was de schildklier:
9 maal 0, 11 maal $\pm$, 2 maal +

e. Lichaamslengte en gewicht

De lengte en het gewicht van de kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat daalde, zijn uitgedrukt in percentielen (P) en in tabel 6 weergegeven. De kinderen zijn hierbij gerangschikt naar de mate van de daling van hun halsactiviteit en er is aangegeven bij

TABEL 6
Lichaamslengte en gewicht.

lengte en gewicht (P)	daling halsactiviteit na perchloraat (% v. d. initiële waarde)					
	< 10 %		10 — 20 %		> 20 %	
	l.	gew.	l.	gew.	l.	gew.
$\geq P_{90}$					3	3
$> P_{90}$	1	2	1	1	2	3
$\pm P_{90}$	1	3		2		5
$\pm P_{75}$	6	5	4	4	1	9
$\pm P_{50}$	6	6	4	3	2	12
$\pm P_{25}$	7	4	1	1	1	5
$\pm P_{10}$	3	4	4	2		6
$< P_{10}$	1	1		1		2
$\leq P_{10}$	1	1	1	1	1	3
?					1	1
totaal aantal kinderen	26		15		7	
					48	

hoeveel kinderen de lengte en het gewicht overeenkwamen met een bepaalde percentiellijn.

f. Aetiologie van de doofheid

Volgens het medisch archief van de Joh. C. Ammanschool is de aetiologie van de doofheid bij de 113 onderzochte kinderen:

congenitaal (waaronder onbekend en			
familiair)	bij 65 kinderen	57 %	
meningitis (al of niet met streptomycine			
behandeld)	„ 22 „	19 %	
rubeola (van de moeder tijdens de			
graviditeit)	„ 10 „	9 %	
rhesus antagonisme (der ouders)	„ 5 „	4 %	
praematuritas	„ 3 „	3 %	
retinitis pigmentosa combinatie	„ 2 „	2 %	
otitis media	„ 2 „	2 %	
encephalitis	„ 1 kind	1 %	
lues (van de moeder tijdens de graviditeit)	„ 1 „	1 %	

met spasticiteit gecombineerd	„ 1 „	1 %
schedeltrauma	„ 1 „	1 %

Aetiologie van de doofheid van de 22 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat meer dan 10 % daalde:

congenitaal (onbekend, familiair)	bij 11 kinderen	50 %
meningitis	„ 7 „	31 %
rhesus antagonisme	„ 2 „	9 %
retinitis pigmentosa	„ 1 kind	5 %
spasticiteit	„ 1 „	5 %

Aetiologie van de doofheid van de 7 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat meer dan 20 % daalde:

congenitaal (onbekend, familiair)	bij 3 kinderen
meningitis	„ 1 kind
rhesusantagonisme	„ 1 „
retinitis pigmentosa	„ 1 „
spasticiteit	„ 1 „

§ 2. CASUÏSTIEK

Hier volgen de gegevens over de 7 kinderen bij wie de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat meer dan 20 % daalde (tabel 5) en gegevens over het kind waarbij na perchloraat de halsactiviteit 20 % daalde.

Patiënt 1, A. B. was een meisje van 10 jaar. Toen zij ongeveer een jaar oud was bleek dat het kind doof was. Reeds op de leeftijd van 9 maanden viel een dikke hals op. Toen zij 11 maanden was, kreeg zij voor het eerst schildklierpoeder; zij heeft dit in wisselende hoeveelheden vrij regelmatig gebruikt. Het PBI, op haar achtste jaar bepaald, was 1.4 μ g %. Het was niet meer na te gaan of deze waarde tijdens behandeling verkregen was.

Onderzoek: gewicht 45 kg (P ver boven P90), lengte 1.50 m (P boven P90). Een wat traag en pafferig kind (toch nog licht hypothyreotisch?), normaal geproportioneerd en met een redelijke intelligentie. Schildklier: sterk vergroot (+++), diffuus, week elastisch, geschat gewicht 45 tot 50 gram, 3 vingers brede isthmus, beide lobben hadden de grootte van een duivenei. Gehoor: bij audiometrisch onderzoek geen reactie – geen gehoorrest.

Onderzoek met ^{131}J : halsactiviteit 1 uur na de dosis 29 %; een half uur na perchloraat was de halsactiviteit 30 % gedaald en 82½ minuut na perchloraat 31 % (het onderzoek is verricht tijdens medicatie met schildklierpoeder).

Familieonderzoek: gezonde ouders, niet consanguin gehuwd; zij hebben 7 kinderen van wie het meisje A. B. het vierde kind is. De moeder was tijdens de graviditeit van dit meisje gezond, de partus was normaal. De oudste zoon kon niet onderzocht worden; hij zou niet doof zijn noch een struma hebben. Bij het jongste kind van een half jaar is geen onderzoek met ^{131}J verricht, de schildklier van dit kind was niet palpabel. De ouders en de overige broers en zusters van het meisje A. B. zijn niet doof en zij hebben geen struma (de schildklier varieert van 0 tot +); de perchloraat-test was bij geen van hen gestoord (geen enkele daling van de halsactiviteit na perchloraat). Ook komt, voor zover bekend, in de verdere familie geen struma of doofheid voor.

Patiënt 2, H. B. was een jongen van 5 jaar. Toen hij 8 maanden oud was, is de doofheid opgemerkt; hij heeft nooit een dikke hals gehad.

Onderzoek: gewicht 26 kg (P ver boven P90), lengte 1.16 m (P75). Het kind maakt een euthyreotische indruk, is normaal geproportioneerd en heeft een normale intelligentie. Schildklier even palpabel ($\pm$). Gehoorverlies (gemiddeld rechts en links, luchtgeleiding) bij 250 Hz 90 db en bij 3000 Hz 100 db (geen beengeleiding) – geen gehoorrest (tremogram).

Onderzoek met ^{131}J : halsactiviteit na 1 uur 29 %; een half uur na perchloraat 14 % gedaald en 82½ minuut na perchloraat 28 %.

Familieonderzoek: de ouders zijn niet consanguin gehuwd; zij zijn gezond en hebben 2 kinderen. De moeder was tijdens de graviditeit van het jongste kind (H. B.) gezond, de partus was normaal. De ouders en het oudste kind zijn niet doof. De schildklier van de vader is niet palpabel, die van de moeder en van het oudste kind even palpabel. Perchloraat had bij de ouders en het oudste kind geen invloed op de halsactiviteit. In de familie zijn geen patiënten met een struma of met een gehoorstoornis bekend.

Patiënt 3, O. v. D. was een meisje van 6 jaar. Toen zij 6 weken oud was, heeft zij een proteus-meningitis gehad, die behandeld is met penicilline en streptomycine. Toen zij 4 maanden oud was, is

opgevallend dat zij een slecht gehoor had; zij heeft nooit een dikke hals gehad.

Onderzoek: gewicht 30 kg (P ver boven P₉₀), lengte 1.31 m (P boven P₉₀). Het kind maakt een euthyreotische indruk, is normaal geproportioneerd en heeft een normale intelligentie. Schildklier: even palpabel ($\pm$). Gehoor: bij audiometrisch onderzoek links geen reactie, rechts (luchtgeleiding) bij 250 Hz 65 db gehoorverlies en bij 3000 Hz meer dan 100 db (geen beengeleiding) – dubieuze gehoorrest – tremogram?

Onderzoek met ¹³¹I: halsactiviteit na 1 uur 23 %; onderzoek met perchloraat: na een half uur was de halsactiviteit 14 % gedaald en na 67½ minuut 25 %.

Familieonderzoek: de niet consanguin gehuwde ouders zijn gezond en hebben 3 kinderen, van wie het meisje O. v. D. het oudste is. Tijdens de graviditeit van dit kind was de moeder gezond, de partus verliep ongestoord. De ouders en de twee jongste kinderen zijn niet doof en zij hebben geen struma (schildklier bij allen even palpabel, $\pm$). Na perchloraat daalde de halsactiviteit bij de ouders en het tweede kind niet, maar bij het jongste kind was er een half uur na perchloraat een daling van 5 %, na 60 minuten van 1 % van de halsactiviteit. De daling is bij beide metingen dus zeer gering – minder dan 10 %, ook waren de metingen niet zo betrouwbaar, daar dit kind van 3 jaar erg nerveus was en niet goed stil kon zitten tijdens de metingen. De perchloraattest bij de ouders en bij het tweede en derde kind mag dus als ongestoord beschouwd worden. In de verdere familie zou geen struma of doofheid voorkomen.

Patiënt 4, J. K. was een meisje van 8 jaar. Zij heeft een retinitis pigmentosa. Toen zij een jaar oud was, is de doofheid ontdekt; zij zou nooit een dikke hals gehad hebben.

Onderzoek: gewicht 24 kg (P₅₀), lengte 1.25 m (P₅₀). Zij maakt een euthyreotische indruk, is normaal geproportioneerd en heeft een matige intelligentie. Schildklier: isthmus en lobben goed palpabel (+), diffuus. Gehoor: bij audiometrisch onderzoek geen reactie – geen gehoorrest.

Onderzoek met ¹³¹I: halsactiviteit 1 uur na de dosis 33 %; een half uur na perchloraat was de halsactiviteit 3 % gedaald, na 87½ minuut 26 %.

Familieonderzoek: de ouders zijn niet consanguin gehuwd, zij zijn gezond en hebben 2 kinderen. Beide malen waren graviditeit en

partus normaal. Bij de vader was de schildklier goed palpabel (+), bij de moeder duidelijk vergroot (++), bij beiden diffuus. De ouders zijn niet doof. Het oudste kind, een jongen van 11 jaar, heeft eveneens een retinitis pigmentosa en is doofstom (bezoekt ook de Joh. C. Ammanschool). Zijn schildklier is even palpabel. De halsactiviteit 1 uur na een speurdosis ¹³¹I was 26 %, na perchloraat was er een stijging van 3 %. Ook bij de ouders deed perchloraat de halsactiviteit niet dalen. In de verdere familie komt, voor zover bekend, geen struma of doofheid voor.

Patiënt 5, L. K. was een meisje van 4 jaar. Toen zij een jaar oud was, viel de doofheid op. Een dikke hals heeft zij nooit gehad.

Onderzoek: gewicht 16 kg (P₅₀), lengte 0.96 m (P₅₀). Het kind maakt een euthyreotische indruk, is normaal geproportioneerd en heeft een goede intelligentie. De schildklier is niet palpabel (o). Gehoor: bij audiometrisch onderzoek geen reactie – geen gehoorrest.

Onderzoek met ¹³¹I: halsactiviteit na 1 uur 48 %; een half uur na perchloraat was 20 % en 60 minuten na perchloraat 30 % van de halsactiviteit verdwenen.

Familieonderzoek: de ouders zijn niet consanguin gehuwd, zijn gezond en hebben 3 kinderen. De moeder was tijdens de graviditeit van het jongste kind (L. K.) gezond, de partus verliep normaal. De ouders en de oudste kinderen zijn niet doof, bij allen is de schildklier even palpabel ($\pm$) en perchloraat had geen invloed op de halsactiviteit. In de verdere familie komt geen doofheid of struma voor.

Patiënt 6, R. S. was een jongen van 8 jaar. Hij is het vijfde en jongste kind van ouders bij wie een rhesusantagonisme bestaat. Hij is geboren na een graviditeit van ongeveer 7½ maand; hij kreeg wisseltransfusies en werd verpleegd in een couveuse. Later bleek dat het kind ook motorisch gestoord was, zijn electroencephalogram was abnormaal en hij was geestelijk achter. Toen hij ruim een half jaar oud was werd ontdekt, dat hij doof was. Een dikke hals zou hij nooit gehad hebben.

Onderzoek: gewicht 26 kg (P₅₀), lengte 1.25 m (P₂₅). Het kind maakt een euthyreotische indruk en is normaal geproportioneerd. Schildklier: even palpabel ($\pm$). Gehoorverlies (gemiddeld rechts en links, luchtgeleiding) bij 250 Hz 35 db en bij 3000 Hz 80 db – hij heeft dus nog een vrij grote gehoorrest (geen beengeleiding).

Onderzoek met ^{131}J : halsactiviteit na 1 uur 38 %; een half uur na perchloraat was de daling 23 %, na $52\frac{1}{2}$ minuut 22 %.

Familieonderzoek: de ouders zijn niet consanguin gehuwd, zij zijn gezond evenals de beide oudste kinderen. Het derde en vierde kind zijn tengevolge van het rhesusantagonisme der ouders dood geboren. De schildklier van de vader en van het oudste kind is even palpabel ($\pm$), die van de moeder en van het tweede kind goed palpabel (+). De ouders en de beide oudste kinderen zijn niet doof; perchloraat had op hun halsactiviteit geen invloed. In de familie zou geen struma of doofheid voorkomen.

Patiënt 7, J. W. was een jongen van 14 jaar; een spastisch kind dat geestelijk achter is. Pas toen hij 4 jaar was, hebben zijn ouders de doofheid opgemerkt. Een dikke hals zou hij nooit gehad hebben.

Onderzoek: gewicht 27 kg (P ver beneden P₁₀), lengte niet te meten. Een klein spastisch kind, actief, maakt een euthyreotische indruk. Schildklier: duidelijk vergroot (++), diffuus, duimdikke isthmus en forse lobben. Gehoor: bij audiometrisch onderzoek geen reactie – geen gehoorrest.

Onderzoek met ^{131}J : halsactiviteit na 1 uur 41 %; een half uur na perchloraat was van de halsactiviteit 7 % en na $67\frac{1}{2}$ minuut 24 % verdwenen.

Familieonderzoek: de ouders zijn gezond en niet consanguin gehuwd; zij hebben 3 kinderen, van wie J. W. het oudste is. Tijdens de graviditeit was de moeder gezond, de partus verliep normaal. De schildklier van de vader en van de beide jongste kinderen was even palpabel ($\pm$), die van de moeder duidelijk vergroot (++). De ouders en de twee jongste kinderen waren gezond en niet doof. Perchloraat had op de halsactiviteit van de ouders en van het jongste kind geen invloed, maar een half uur na perchloraat was 8 % van de halsactiviteit bij het tweede kind verdwenen, 60 minuten na perchloraat 9 %, (de halsactiviteit 1 uur na de dosis ^{131}J was 21 %) – een audiogram kon van dit kind niet gemaakt worden.

Patiënt 8, J. L., een meisje van 14 jaar, sprak toen zij twee jaar oud was vrij goed en was volgens de moeder toen niet doof. Toen zij $2\frac{1}{2}$ jaar oud was, kreeg zij een meningitis tuberculosa, die met streptomycine behandeld werd; nadien bleek zij doof en er ontwikkelde zich een diabetes insipidus. Toen zij 9 jaar was, werd een lichte hypothyreoidie gevonden (BM -23 %, cholesterol 347 mg %);

op haar 13e jaar was zij zonder therapie euthyreotisch (BM +11 %, cholesterol 312 mg %, PBI normaal).

Onderzoek: gewicht 26 kg (P ver beneden P₁₀) lengte 1.30 m (P ver beneden P₁₀). Schildklier: even palpabel ($\pm$). Gehoorverlies (gemiddeld rechts en links, luchtgeleiding) bij 250 Hz 70 db en bij 3000 Hz 85 db – een geringe gehoorrest (geen beengeleiding).

Onderzoek met ^{131}J : halsactiviteit na 1 uur 24 %; een half uur na perchloraat 18 % gedaald, $52\frac{1}{2}$ minuut na perchloraat 20 %.

Familieonderzoek: het meisje J. L. heeft een jonger broertje, dat wij niet konden onderzoeken; hij zou niet doof zijn en geen struma hebben. De vader is onbekend, de moeder is niet doof en haar schildklier is goed palpabel (+). Perchloraat gaf bij haar na 30 en 60 minuten resp. een daling van 12 en 16 % van de halsactiviteit (halsactiviteit 1 uur na ^{131}J 16 %). De grootmoeder van moeders kant van het meisje J. L. was niet doof; haar schildklier was even palpabel ($\pm$). Halsactiviteit 1 uur na ^{131}J 12 %; perchloraat gaf na 30 minuten een daling van 5 % en na 60 minuten van 0 %; de grootvader was onbekend. De moeder en grootmoeder weigerden een audiometrisch onderzoek.

§ 3. CONCLUSIES EN BESCHOUWINGEN

Het Pendred syndroom wordt, zoals in hoofdstuk 6 uiteengezet is, gekenmerkt door de combinatie van een sporadische krop, een congenitale doofheid en een gestoorde organische binding van het jodium in de schildklier. De klinische verschijnselen, doofheid en struma, kunnen beide ernstig of gering zijn. De stoornis in de organische binding wordt aangetoond door een gestoorde perchloraatrest. Deze is pas gestoord volgens de door ons aangelegde criteria (zie hoofdstuk 8), als de daling van de halsactiviteit 30 en/of 60 minuten na perchloraat meer dan 20 % bedraagt.

In de Joh. C. Ammanschool werden 7 geïsoleerde gevallen van het Pendred syndroom gevonden. Bij de ouders en bij de broers en zusters van deze 7 kinderen kwam het syndroom niet voor. Bij deze 7 patiënten is door ons onderzoek de oorzaak van een soms bestaande schildkliervergroting te verklaren en ook de oorzaak van hun doofheid, hoewel bij enkele van hen in de anamnese ook andere factoren aanwezig zijn, waarvan bekend is, dat zij het gehoor kunnen beschadigen. Ook kan, nu bij hen de diagnose Pendred syn-

droom gesteld is, een dreigende of bestaande hypothyreoidie met succes door een adaequate dosis schildklierhormoon behandeld worden. Door een dergelijke therapie kan ook het groter worden van de schildklier worden tegengegaan, wat hun een eventuele strumectomie kan besparen.

a. Selecte groep

Bij de beoordeling van de resultaten van het onderzoek aan de Joh. C. Ammanschool moet voorop gesteld worden, dat een geselecteerde groep kinderen onderzocht is. Zij zijn allen zeer ernstig doof – doofstom. Alle kinderen van de school zijn onderzocht, dus ook die, bij wie volgens het medisch archief van de school, de oorzaak van de doofheid bekend was, of bij wie in de anamnese invloeden aan te wijzen waren, die het gehoor kunnen beschadigen. Wat betreft de frequentie van het voorkomen van het Pendred syndroom kunnen uit het onderzoek geen gegevens verkregen worden, mede omdat de Joh. C. Ammanschool niet door alle doofstomme kinderen uit een bepaalde stad of landstreek bezocht wordt. Ook zullen geen ernstig hypothyreotische kinderen (tenzij behandeld), of cretins in de onderzochte groep voorkomen, daar zij het onderwijs aan de school niet zouden kunnen volgen.

b. Beschouwingen over de perchloraattest

Bij de perchloraattest daalde de halsactiviteit bij 48 van de 113 kinderen (43 %). Theoretisch mag verwacht worden, dat na het toedienen van perchloraat de halsactiviteit bij normale personen niet of in geringe mate zal stijgen t.g.v. een eventueel nog mogelijke opneming van ^{131}J door de schildklier in de tijd, die nodig is om de schildklier geheel onder invloed van het perchloraat te brengen. Ook wij vonden dit bij de controlepersonen evenals anderen (Morgans en Trotter 1957; Fraser e.a. 1960; Floyd e.a. 1960). Bij normale personen wordt ook wel een geringe daling van de halsactiviteit na perchloraat gezien (controlepersonen hoofdstuk 8; Fraser e.a. 1960; Floyd e.a. 1960; Thould en Scowen 1961). Het is dus niet verwonderlijk – mede daar het onderzoek door ons verricht werd bij kinderen die soms minder goed stil zitten – dat een vrij hoog percentage kinderen na perchloraat een daling van de halsactiviteit te zien gaf. Ook kan de grote hardheid van het water in Amsterdam (Pasma 1959) hierbij een rol spelen, daar calcium in hoge dosis bij een marginale

of deficiente toevoer van exogeen jodium een geringe remming van de organische binding van het jodium in de schildklier teweeg kan brengen (Taylor 1954). Baschieri e.a. (1961, 1963) vonden evenals wij bij een hoog percentage (25 van de 51 en 21 van de 42) doofstommen na perchloraat een daling van de halsactiviteit (gemiddeld 15 – 17 %). Zij beschouwen echter reeds een daling die groter is dan 3 – 5 % als pathologisch. Parker en Beierwaltes (1962) vonden echter maar bij 1 van de 50 kinderen met een congenitale doofheid een daling van de halsactiviteit na thiocynaat.

Van de 48 leerlingen met een daling van de halsactiviteit na perchloraat (tabel 4) waren er 26 van wie de halsactiviteit minder dan 10 % daalde. Van de 22 leerlingen, die een daling van meer dan 10 % te zien gaven, waren er 21 die bij beide metingen na perchloraat een lagere halsactiviteit hadden dan vóór de toediening van perchloraat. Volgens de criteria van Floyd e.a. (1960) zouden deze 21 kinderen dus een gestoorde perchloraattest hebben. Wij hebben echter strengere criteria aangelegd, in verband met de uitkomsten bij onze eigen controlepersonen en de gegevens van Fraser e.a. (1960), Thould en Scowen (1961) en van Trotter (1962). Slechts de 7 kinderen met een daling van meer dan 20 % beschouwen wij als patiënten met een gestoorde perchloraattest, passend bij het Pendred syndroom (tabel 5).

Soms is de halsactiviteit bij de tweede meting na perchloraat hoger dan bij de eerste (bij 6 van de 22 kinderen, die meer dan 10 % daalden). Hiervoor is geen duidelijke verklaring te geven. In ieder geval spelen de techniek van de metingen en de meetfouten een rol; ook heeft wellicht invloed de mate van resorptie van perchloraat en de graad waarin het opnemingsvermogen van de schildklier voor jodium is lamgelegd. Ook Floyd e.a. (1960) vinden bij controlepersonen en patiënten bij de tweede meting na perchloraat soms een hogere halsactiviteit dan bij de eerste en een grafiek van de halsactiviteit van één der patiënten van Fraser e.a. (1960) vertoont hetzelfde beeld.

Grote dalingen van de halsactiviteit na perchloraat hebben wij niet gevonden. Hoewel de klinische toestand (euthyreoidie of hypothyreoidie) niet steeds parallel loopt met de daling van de halsactiviteit na perchloraat, kan in onze reeks patiënten de afwezigheid van meer complete blokkeringen van de organische binding toch verklaard worden uit het ontbreken van ernstig hypothyreotische patiënten of cretins. Ook speelt hierbij een rol, dat wij de extra-thyreoidale activiteit niet gemeten hebben.

Misschien hebben wij enkele gevallen van het Pendred syndroom niet ontdekt tengevolge van onze methode van onderzoek. Het is mogelijk dat bij een bepaalde patiënt een half uur na toediening van het perchloraat de halsactiviteit nog niet gedaald was, maar enkele procenten gestegen en bij een tweede meting, die wij dus niet verricht hebben, zou een sterke daling gevonden kunnen zijn; vergelijk b.v. patiënt 4, J. K. (tabel 5), die bij de eerste meting na perchloraat slechts zeer weinig daalde en bij de tweede meting aanzienlijk meer. Het niet meten van de extrathyreoidale activiteit zal op het niet ontdekken van patiënten met het Pendred syndroom weinig invloed gehad hebben, daar bij controlepersonen door meting van de extrathyreoidale activiteit dan ook de soms voorkomende daling groter geweest zou zijn.

Geen van de door ons onderzochte patiënten met het Pendred syndroom, dus geen van de 7 gevallen van de Joh. C. Ammanschool, maar ook niet de patiënt (E. R.) van de Prof. H. Burgerschool en evenmin de leden van de familie met het Pendred syndroom (hoofdstuk 11) gebruikten geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zij de organische binding van het jodium remmen. Deze remming wordt b.v. veroorzaakt door antithyreotica zoals de thiocarbamiden (VanderLaan en VanderLaan 1947; Stanley en Astwood 1948); ook door jodide (Stanley en Astwood 1948; Morgans en Trotter 1959); door resorcinol (Doniach en Fraser 1950); door sulfonamiden (Rosenberg 1952); door para-aminosalicylzuur (Edwards e.a. 1954); door een therapeutische dosis radioactief jodium (Kirkland 1954); door calcium in hoge doses bij deficiënte toevoer van exogeen jodium (Taylor 1954); door phenylbutazon (Morgans en Trotter 1955); door amphenon (Hertz e.a. 1956); gering door tolbutamide en sterker door carbutamide (Brown en Solomon 1958); door het anticoagulans phenylindaandion (Williams 1961; Williams en Doniach 1961).

c. Beschouwingen over de halsactiviteit

Het verloop van de halsactiviteit na een speurdosis ^{131}J hebben wij niet nagegaan om technische redenen en ten einde de kinderen niet tweemaal een dosis radioactief jodium te geven. Uit de literatuur blijkt, dat de bepaling van de halsactiviteit en het verloop hiervan geen betekenis hebben voor het stellen van de diagnose Pendred syndroom (zie hoofdstuk 6 § 8a).

Uit ons onderzoek blijkt, dat 1 uur na een dosis ^{131}J de halsactiviteit bij normale volwassenen varieert van 7 tot 31 % (gemiddeld 15 %); bij de 65 kinderen bij wie perchloraat geen invloed had, van 10 tot 42 % (gemiddeld 22 %); bij de 22 kinderen van wie de halsactiviteit na perchloraat meer dan 10 % daalde, varieerde deze van 21 tot 48 % (gemiddeld 31 %); bij de 7 kinderen die meer dan 20 % daalden, varieerde de halsactiviteit van 23 tot 48 % (gemiddeld 34 %), (tabel 5).

De gemiddelde halsactiviteit van de controlepersonen, normale volwassenen, is veel lager dan het gemiddelde van de halsactiviteit van de kinderen bij wie deze na perchloraat niet daalde; waarom is niet geheel duidelijk. Het is daarom wellicht juist de kinderen met het Pendred syndroom, wat hun halsactiviteit betreft, te vergelijken met de kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat niet daalde.

Slechts bij één van de 7 kinderen met het Pendred syndroom lag de halsactiviteit na 1 uur boven de spreiding van de halsactiviteit der kinderen, die geen invloed van perchloraat ondergingen. Wel hadden de later te bespreken patiënt met het Pendred syndroom uit de Prof. H. Burgerschool en twee van de vier gevallen van de familie met het syndroom (hoofdstuk 11) eveneens een zo hoge halsactiviteit, dat deze vielen buiten de spreiding van de kinderen die niet daalden. Ook valt het op, dat bij alle 7 kinderen met het Pendred syndroom en ook bij de 5 later te bespreken patiënten (Prof. H. Burgerschool 1 patiënt en de familie met het syndroom 4 patiënten) de halsactiviteit hoger was dan de gemiddelde halsactiviteit bij de kinderen, die niet daalden.

Evenals uit de literatuur, blijkt dus uit ons onderzoek, dat de halsactiviteit bij het Pendred syndroom over het algemeen vrij hoog is, maar dat de diagnose hierop niet gesteld mag worden.

d. Beschouwingen over het gehoor

Aangezien het onderzoek verricht werd bij een geselecteerde groep kinderen, die allen zeer ernstig doof waren, kunnen omtrent de ernst van de gehoorstoornis bij het Pendred syndroom uit dit onderzoek geen conclusies getrokken worden. Uit de literatuur (zie hoofdstuk 6 § 4) blijkt, dat de gehoorstoornis bij het Pendred syndroom varieert van een zeer geringe, slechts met een audiometer aantoonbare, tot een totale doofheid. De doofheid is meestal voor hoge tonen ernstiger dan voor lage.

Bij 5 van de 7 kinderen met het Pendred syndroom (tabel 5) was geen gehoorrest aantoonbaar; bij 1 kind was er een dubieuze gehoorrest (patiënt 3, O. v. D.) en bij 1 kind een vrij grote gehoorrest (patiënt 6, R. S.). Bij deze twee kinderen was het gehoorverlies voor hoge tonen duidelijk groter dan voor lage. Ook bij het meisje J. L. (patiënt 8) bij wie na perchloraat de halsactiviteit 20 % daalde, was het gehoorverlies voor hoge tonen groter dan voor lage. Bij deze 7 patiënten en ook bij het meisje J. L. zijn geen aanwijzingen voor het bestaan van een middenoordoofheid.

Het Pendred syndroom is, zoals gezegd, een recessief erfelijke stoornis met een congenitale doofheid. De leerlingen van de Joh. C. Ammanschool zijn echter allen onderzocht zonder dat rekening gehouden werd met het al of niet in de anamnese aanwezig zijn van een oorzaak, die de doofheid zou kunnen verklaren. Bij 57 % van de onderzochte doofstomme kinderen is de doofheid als congenitaal, zonder duidelijke aetiologie, beschouwd. Tot de groep met „congenitale doofheid” zijn die doofstomme kinderen gerekend van wie aangenomen wordt, dat zij sinds hun geboorte doof zijn en bij wie geen duidelijke aetiologie van de doofheid aanwijsbaar is. Hiertoe behoren dus ook de gevallen met een familiale (erfelijke) doofheid. Wij hebben onder de groep met „congenitale doofheid” niet die kinderen gerangschikt, van wie een praenatale oorzaak bekend is, zoals de kinderen van de moeders, die in de graviditeit rubeola hadden, hoewel deze kinderen uiteraard wel een congenitale doofheid hebben. Voor de overige kinderen wordt als oorzaak van hun doofheid opgegeven: meningitis, behandeling met streptomycine, encephalitis, praematuritas, otitis media, schedeltrauma, rubeola of lues van de moeder tijdens de graviditeit en rhesusantagonisme der ouders. Van al deze oorzaken is bekend, dat zij niet-erfelijk aangeboren doofheid of doofheid in de vroege kinderjaren kunnen veroorzaken (Aulbers 1959). Ook waren er twee gevallen van retinitis pigmentosa, een ziekte die vaak met erfelijk aangeboren doofheid tezamen voorkomt (Usher 1914; Aulbers 1959); ook was er een spastische patiënt, bij wie het mogelijk zou zijn, dat een zelfde oorzaak zowel de doofheid als de spasticiteit tot gevolg heeft gehad.

De door ons in de Ammanschool gevonden getallen komen overeen met die, welke Wildervanck (1957) over het Groningse doofstommeninstituut opgeeft. Hij vond 62 % „congenitaal doven”, wij 57 %. Hij vond, dat 76 % van de kinderen bij de geboorte doof was,

wij vonden 74 % (57 % congenitaal, 9 % rubeola, 4 % rhesusantagonisme, 2 % retinitis pigmentosa, 1 % lues, 1 % spasticiteit).

Bij de 7 patiënten met het Pendred syndroom komt in de familie en ook bij hun ouders en – behalve bij het meisje J. K. (patiënt 4) – bij hun broers en zusters geen doofheid voor.

Bij drie van de patiënten is er een congenitale doofheid, zonder aanwijsbare andere oorzaak voor de doofheid (patiënt 1, 2 en 5 – tabel 5). Bij de 4 anderen zijn er in de anamnese factoren, die een doofheid zouden kunnen veroorzaken: er is een kind met een meningitis, behandeld met streptomycine (patiënt 3); een praematuur kind van ouders met een rhesusantagonisme (patiënt 6); een spastisch kind (patiënt 7) en een kind, dat tevens een retinitis pigmentosa heeft (patiënt 4). Het is echter bekend, dat patiënten met een erfelijke doofheid voor exogene, het gehoor beschadigende invloeden gevoeliger zijn dan normalen (Lindenov 1945; Aulbers 1959). Ook van het Pendred syndroom is dit bekend. Fraser e.a. (1960) beschreven een patiënt met het Pendred syndroom die, nadat zij op haar zevende jaar mazelen had gehad, doof is geworden (Jackson 1954). Fishman e.a. (1960) vermeldde een patiënt met het Pendred syndroom, die hardhorend was en na roodvonk bijna geheel doof geworden was. De patiënten 3, 6 en 7 met een congenitale doofheid van het Pendred syndroom, welke doofheid zeer gering kan zijn, hebben blootgestaan aan invloeden, die doofheid kunnen veroorzaken. Er zijn dus bij hen verschillende mogelijkheden: zij waren door het Pendred syndroom reeds doof, toen zij onder invloed van de exogene factoren kwamen; of door het Pendred syndroom was er een geringe nauwelijks aantoonbare gehoorstoornis, die door de exogene invloeden veel verergerd is. De exogene invloeden bij de patiënten 3, 6 en 7 kunnen doofheid veroorzaken, maar doen dit niet altijd. Het is onwaarschijnlijk, dat streptomycine de oorzaak van de gestoorde organische binding geweest is, want bij vijf met dit middel behandelde kinderen, die door ons in de Joh. C. Ammanschool onderzocht zijn, daalde de halsactiviteit na perchloraat niet.

Het meisje J. K. (patiënt 4) met het Pendred syndroom heeft tevens een retinitis pigmentosa. Deze combinatie is ons uit de literatuur niet bekend. 18 % van de patiënten met een retinitis pigmentosa is doof (Aulbers 1959); de combinatie wordt gezien als het gevolg van één gen of van twee min of meer aan elkaar gekoppelde genen (Aulbers 1959). Dezelfde twee mogelijkheden zijn er bij het Pendred syndroom voor de combinatie doofheid en gestoorde orga-

nische binding. Wij moeten dan ook aannemen, dat in het gezin van J. K. (patiënt 4) dus zowel een abnormaal gen (abnormale gekoppelde genen) voor de retinitis pigmentosa als voor het Pendred syndroom voorkomt. Het is niet na te gaan wat het aandeel van beide genen in de doofheid geweest is. Het is opmerkelijk, dat patiënt 4 (J. K.) een broer heeft, die ook een retinitis pigmentosa heeft en eveneens doofstom is. Bij hem is er geen gestoorde organische binding van het jodium (perchloraat-test ongestoord). Hij is dus geen voorbeeld van het Pendred syndroom. Uit dit geval blijkt, dat het niet geheel juist is bij een dove patiënt de diagnose Pendred syndroom te stellen op grond van een gestoorde perchloraat-test bij een dove broer of zuster van deze patiënt, hetgeen in de literatuur soms wel gedaan is (hoofdstuk 6 § 9).

Baschieri e.a. (1961) vonden, evenals wij, bij een groep doofstommen in ongeveer de helft van de gevallen na perchloraat een daling van de halsactiviteit (gemiddeld 17 %). Ook zij onderzochten deze groep zonder rekening te houden met eventuele invloeden, die het gehoor kunnen beschadigen. Hun conclusie is, dat er een nauw verband moet bestaan tussen de doofheid en de gestoorde organische binding van het jodium in de schildklier. In 1963 schreven Baschieri e.a. dat bij 21 van de 42 doofstomme kinderen bij wie de oorzaak van de doofheid praenataal lag, een gestoorde perchloraat-test gevonden is. Deze test was daarentegen normaal bij een groep doofstommen, die doof waren tengevolge van een postnatale oorzaak.

e. Beschouwingen over de schildklier

Bij patiënten met het Pendred syndroom is ten gevolge van de gestoorde organische binding van het jodium in de schildklier veelal een struma aanwezig. Het struma, oorspronkelijk een obligaat symptoom voor de diagnose Pendred syndroom, is zoals uit de literatuur en ook uit ons eigen onderzoek blijkt, zeker niet altijd aanwezig. De grootte van de schildklier is zeer wisselend: soms is er een groot struma, soms is de schildklier nauwelijks of in het geheel niet palpabel; dit laatste zelfs wel bij hypothyreotische patiënten (zie hoofdstuk 6 § 2 en § 3). Het struma ontstaat vaak pas in de puberteit en de meeste patiënten zijn euthyreotisch, sommige hypothyreotisch.

In de Joh. C. Ammanschool hadden 7 van de 113 kinderen (6.2 %) een duidelijk of sterk vergrote schildklier. Wildervanck (1957) vond

een struma bij 14 van de 315 leerlingen (4.4 %) van het Groningse doofstommeninstituut. In de Prof. H. Burgerschool hadden 10 van de 215 kinderen (4.7 %) een duidelijk of sterk vergrote schildklier. Deze getallen komen wel met elkaar overeen. Nilsson e.a. (1964) vonden bij 4 van de 90 doofstomme kinderen een struma.

In de Joh. C. Ammanschool waren 65 kinderen bij wie perchloraat geen invloed op de halsactiviteit had; 4 van hen hadden een schildklier, die duidelijk vergroot was (++). Bij 3 van de 4 was er een congenitale doofheid zonder bekende oorzaak. Bij deze 3 werd door audiometrisch onderzoek het volgende gevonden: gehoorverlies: (gemiddeld rechts en links, luchtgeleiding)

patiënt a: bij 250 Hz 65 db, bij 3000 Hz meer dan 100 db (zeer dubieuze rest – tremogram?),

patiënt b: bij 250 Hz 50 db, bij 3000 Hz 80 db (vrij grote gehoorrest),

patiënt c: bij 250 Hz 55 db, bij 3000 Hz 100 db (geringe gehoorrest).

Bij de twee laatste patiënten, die dus nog een gehoorrest hebben, is het verlies voor hoge tonen groter dan voor lage. Hoewel een marginale exogene jodiumvoorziening of een lichte deficientie als oorzaak van het struma bij deze patiënten niet uitgesloten is, mag uit deze voorbeelden wel geconcludeerd worden, dat het niet juist is de diagnose Pendred syndroom te stellen bij een patiënt met een veronderstelde sporadische krop en een congenitale doofheid (met het grootste gehoorverlies voor hoge tonen) zonder dat een perchloraat-test verricht is – de stoornis in de organische binding is immers het belangrijkste criterium voor de diagnose Pendred syndroom. Zonder onderzoek naar de organische binding is in de literatuur de diagnose echter herhaaldelijk gesteld (zie hoofdstuk 6 § 9). Fraser e.a. (1961) hebben zelfs bij 76 patiënten uit 43 families geen onderzoek met perchloraat gedaan.

Bij de 7 patiënten bij wie na perchloraat de halsactiviteit meer dan 20 % daalde, dus de 7 patiënten met het Pendred syndroom (tabel 5), varieerde de grootte van de schildklier van niet palpabel (o) tot sterk vergroot (+++). Het is wel te begrijpen, dat niet bij alle 7 patiënten een struma aanwezig is. Zij zijn allen kinderen die nog niet in die levensfase zijn, nl. de puberteit, waarin het struma veelal ontstaat. Hoewel er geen duidelijke correlatie is tussen de klinische toestand (euthyreoidie of hypothyreoidie) en de grootte

van het struma, mag toch bij een hypothyreotische patiënt eerder een struma verwacht worden dan bij een euthyreotische; de patiënten 2 tot en met 7 waren klinisch niet hypothyreotisch. Het meisje A. B. (patiënt 1) heeft een struma, was vroeger hypothyreotisch en is nog niet voldoende gesubstitueerd, hetgeen blijkt uit de aanwezigheid van activiteit in de hals na een dosis ^{131}J (tabel 5). Bij haar is het struma een voorbeeld van een compensatore schildkliervergroting. Het onderzoek met perchloraat heeft bij haar tijdens therapie met schildklierhormoon plaats gehad. Ook Baschieri e.a. (1961) vonden bij hun doofstomme kinderen met een gestoorde perchloraat-test (zij beschouwen een daling van meer dan 3 % reeds als pathologisch!) geen struma. Het is dienstig ook hier op te merken, dat hun patiënten kinderen van 6 tot 15 jaar waren, bij wie zich dus later nog een struma kan ontwikkelen.

Meestal wordt van de patiënten met het Pendred syndroom vermeld, dat hun ouders en broers en zusters geen struma hadden en niet doof waren (Brain 1927; Fraser e.a. 1960, 1961, hoofdstuk 6 § 11). De moeders van de patiënten 4 en 7 hebben echter een duidelijk vergrote schildklier (++). Zij zijn niet doof (een audiogram is niet gemaakt) en perchloraat bleek geen invloed op de halsactiviteit te hebben. De beide moeders moeten beschouwd worden als heterozygote draagsters van het gen (genen), dat het Pendred syndroom veroorzaakt. Dat er bij hen toch een struma aanwezig is kan het gevolg zijn van een coïncidentie b.v. een licht exogeen jodiumtekort. Het is echter ook mogelijk, dat er bij hen toch een zeer lichte blokkering van de organische binding van het jodium bestaat, die niet door een onderzoek met perchloraat aan te tonen is, maar die desniettemin een geringe compensatore schildkliervergroting geeft. Door Parker en Beierwaltes (1961) wordt deze laatstgenoemde mogelijkheid ook overwogen bij een analoge familie met een stoornis in de organische binding van het type Stanbury en Hedge (zie hoofdstuk 4B § 2). Ook Wayne e.a. (1964) noemen deze mogelijkheid bij de beschrijving van een familie, waarin zowel cretins met een struma en een gestoorde perchloraat-test voorkomen, als patiënten met een krop bij wie de perchloraat-test normaal was.

Bij geen der patiënten is door middel van bepalingen van het anorganisch jodium in bloed of urine de mogelijkheid van een lichte exogene jodiumdeficientie uitgesloten. Ook al zou deze bijgedragen hebben tot een eventuele vergroting van de schildklier, dan heeft het al of niet herkennen van deze jodiumdeficientie geen invloed op

het stellen of uitsluiten van de diagnose Pendred syndroom. Een tekort aan exogeen jodium of het extra toedienen hiervan heeft geen invloed op het bestaan van een stoornis in de organische binding of het aantonen ervan (Koutras e.a. 1960a; Najjar 1963; hoofdstuk 6 § 12 en § 15). Het is echter opmerkelijk, dat een vrij groot aantal der onderzochte kinderen een goed palpabele of duidelijk vergrote schildklier had, nl. 19 van de 113 leerlingen (17 %), 10 meisjes en 9 jongens. Een normale schildklier is bij kinderen niet voelbaar (Eggenberger 1934; Pasma 1947). Tot de vergroting van de schildklier zal bij een deel der onderzochte kinderen bijgedragen kunnen hebben een marginale of soms licht deficiente voorziening van exogeen jodium, zoals deze in vele streken van Nederland gevonden wordt (Pasma 1947, 1959; Terpstra 1956). Het percentage kinderen met een goed palpabele of vergrote schildklier, 17 % van de leerlingen der Joh. C. Ammanschool en 13 % van die van de Prof. H. Burgerschool (zie hoofdstuk 10 § 1d), is wat lager dan het percentage dat Pasma (1959) opgeeft. Hij vond in Amsterdam in 1952 een krop bij gemiddeld 28 % (variërend van 10 tot 40 %) van de kinderen der lagere scholen. De door ons onderzochte groep kinderen is echter zeer heterogeen wat betreft de voorziening van exogeen jodium door drinkwater en voedsel. Sommige kinderen wonen in Amsterdam, anderen er buiten, terwijl weer anderen slechts een gedeelte van de week buiten Amsterdam verblijven; een aantal van hen gebruikt Jozozout, anderen krijgen jodium uit de Jobrozoprophylaxe; ook zijn er grote verschillen in voeding en welstand. Uit het onderzoek van Pasma (1959) mag wel geconcludeerd worden, dat ook in Nederland een vergroting van de schildklier mede of alleen veroorzaakt kan worden door een tekort aan exogeen jodium, zeker in combinatie met grote hardheid van het water, zoals dit ook in Amsterdam voorkomt. Dus ook bij patiënten met het Pendred syndroom kan de schildkliervergroting mede veroorzaakt worden door een deficiëntie aan exogeen jodium, hetgeen eveneens blijkt uit het onderzoek van Najjar (1963) bij patiënten met het Pendred syndroom in een gebied met zeer veel endemische krop.

Het meisje J. L. (patiënt 8) heeft een diabetes insipidus en zij heeft een passagère hypothyreoidie gehad. Het is mogelijk, dat dit een hypophysaire hypothyreoidie geweest is. Het is echter niet uitgesloten, dat ook zij aan het Pendred syndroom lijdt. Haar schildklier is even palpabel. Volgens haar moeder zou zij aanvankelijk

niet doof geweest zijn; een audiogram om een geringe gehoorstoornis aan te tonen is vóór de meningitis niet gemaakt. Na een meningitis tuberculosa, die met streptomycine behandeld is, bleek zij doof te zijn, met een geringe gehoorrest en een groter verlies voor hoge dan voor lage tonen; hiervoor gelden dezelfde mogelijkheden als voor de patienten 3, 6 en 7, die hiervoor besproken zijn (§ 3d van dit hoofdstuk). Perchloraat deed bij haar 20 % van de halsactiviteit verdwijnen; dit is een grenswaarde volgens onze criteria, doch ruim binnen de criteria uit de literatuur (hoofdstuk 6 § 9). Ook bij haar moeder, die een goed palpabele schildklier had en bij wie helaas geen audiogram gemaakt kon worden, veroorzaakt perchloraat een daling van de halsactiviteit (16 %), die echter volgens onze criteria (zie het onderzoek bij normalen) niet behoeft te wijzen op het bestaan van een Pendred syndroom. Deze daling van 16 % is geringer dan de 20 %, die wij als grenswaarde hebben gesteld, daar het onderzoek voornamelijk bij kinderen verricht werd. Deze 16 %, bij een volwassen patiënt verkregen, is echter een grotere daling dan wij ooit bij onze volwassen controlepersonen gevonden hebben; ook is deze daling van 16 % groter dan die welke gevonden is bij alle controlepersonen uit de literatuur (zie hoofdstuk 6 § 9 en hoofdstuk 8).

Het is dus niet bewezen, maar evenmin uitgesloten, dat bij het meisje J. L. en bij haar moeder het Pendred syndroom voorkomt. Het zou hier dan in twee generaties voorkomen, evenals bij patiënten van Johnsen (1958), van Baschieri e.a. (1963) en bij de familie uit hoofdstuk 11.

f. Beschouwingen over lichaamslengte en gewicht

De lichaamslengte en het gewicht (tabel 6) van de 48 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat daalde, vallen over het algemeen binnen de normale grenzen, aangegeven door de groeidiagrammen van de Wijn en de Haas (1960). Wat betreft de 7 patiënten met het Pendred syndroom: het meisje A. B. (patiënt 1, tabel 5) is waarschijnlijk niet geheel euthyreotisch, zij is te dik, maar ook te lang. Bij patiënt 2 zijn geen aanwijzingen voor een hypothyreoïdie; hij is te dik, maar heeft een normale lengte. Patiënt 3 is te dik en iets te lang. Patiënten 4, 5 en 6 hebben een normaal gewicht en een normale lengte. Patiënt 7, een spastisch onderontwikkeld kind, heeft een veel te laag gewicht; zijn lengte kon niet bepaald worden.

Wel valt op, dat van de kinderen bij wie perchloraat de halsactiviteit deed dalen, de drie zwaarste kinderen het grootste percentage daling vertoonden (tabel 6). Hiervan is één kind (patiënt 1) hypothyreotisch; dit kind is echter ook te lang. Bij de twee andere kinderen zijn geen aanwijzingen voor een hypothyreoïdie; dit kan dus niet de oorzaak zijn van het te grote gewicht. Van deze twee kinderen is er ook één iets te lang (patiënt 3) en de ander heeft een normale lengte (patiënt 2).

g. Genetische aspecten

Onder de 7 patiënten met het Pendred syndroom waren 3 jongens en 4 meisjes; bij hun ouders en bij hun broers en zusters werd het krop-dooftheid syndroom niet gevonden. De getallen zijn te klein om wat betreft de genetische aspecten van dit syndroom enige conclusies te trekken.

Bij veronderstelde heterozygote dragers van het gen (genen), dat het Pendred syndroom veroorzaakt – de ouders – werd twee maal (moeders van patiënten 4 en 7) een duidelijk vergrote schildklier gevonden (zie hiervoor dit hoofdstuk § 3e). Over de penetrantie en de expressiviteit van de stoornis zijn geen gegevens bekend. Evenmin als in de literatuur, werd bij veronderstelde heterozygoten na perchloraat een daling van de halsactiviteit gevonden. Bij een zusje van patiënt 3 en bij een broer van patiënt 7 werd na perchloraat een geringe daling van de halsactiviteit gezien, welke echter binnen de spreiding valt, die bij controlepersonen gevonden is.

§ 4. SAMENVATTING

In het doofstommeninstituut, de Joh. C. Ammanschool te Amsterdam, werden onder de 113 leerlingen 7 geïsoleerde gevallen van het Pendred syndroom aangetroffen (tabel 5). Bij de ouders en bij de broers en zusters van deze 7 kinderen kon het krop-dooftheid syndroom van Pendred niet aangetoond worden.

Wat de verschillende symptomen van het syndroom betreft bij deze 7 kinderen:

- a. het struma – een compensatoire schildkliervergroting. De schildklier kan bij het Pendred syndroom in grootte variëren van een grote zichtbare krop tot een niet palpabel orgaan, dit laatste vooral bij kinderen.

Bij de 7 kinderen varieerde de grootte van de schildklier van niet palpabel tot sterk vergroot. Slechts bij één kind waren aanwijzingen voor het bestaan van een hypothyreoidie, hetgeen in overeenstemming is met de gegevens uit de literatuur, waaruit blijkt, dat de meeste patiënten euthyreotisch zijn.

- b. de doofheid. Een congenitale perceptiedoofheid, die meestal ernstig is, maar soms een zo geringe gehoorstoornis is, dat zij slechts door audiometrisch onderzoek aan te tonen is.

Alle 7 patiënten waren doof en hadden geen of slechts een geringe gehoorrest. Dit was te verwachten, omdat de onderzochte kinderen een geselecteerde groep vormden. De gehoorstoornis van het Pendred syndroom kan bij vier van de zeven kinderen verergerd zijn door andere invloeden, waarvan bekend is, dat zij het gehoor kunnen beschadigen.

- c. de stoornis in de organische binding van het jodium in de schildklier, naar het ons voorkomt het belangrijkste criterium voor de diagnose Pendred syndroom. De gestoorde organische binding kan door de perchloraat-test aangetoond worden. Als criterium stelden wij een daling van de halsactiviteit, 30 of 60 minuten na de toediening van perchloraat, van meer dan 20 % van de activiteit vóór perchloraat.

Bij de 7 patiënten varieerde de maximale daling van 23 tot 31 %.

Er waren onder de onderzochte leerlingen drie kinderen met een struma en een congenitale doofheid *e causa ignota* bij wie geen gestoorde organische binding van het jodium aan te tonen was. Bij hen kon dus de diagnose Pendred syndroom niet gesteld worden.

ONDERZOEK VAN DE LEERLINGEN VAN DE PROF. H. BURGERSCHOOL

Als aanvulling op ons onderzoek hebben wij ook de leerlingen van de Prof. H. Burgerschool te Amsterdam onderzocht, doch alleen die kinderen bij wie de schildklier goed palpabel of vergroot was. Deze school wordt bezocht door zeer dove kinderen, die meestal doofstom zijn, maar bij wie de doofheid minder ernstig is dan bij de leerlingen van de Joh. C. Ammanschool.

Voor het onderzoek van de leerlingen van de Prof. H. Burgerschool gelden vele van de opmerkingen gemaakt in het hoofdstuk over het onderzoek aan de Joh. C. Ammanschool. Het onderzoek is echter minder uitvoerig verricht.

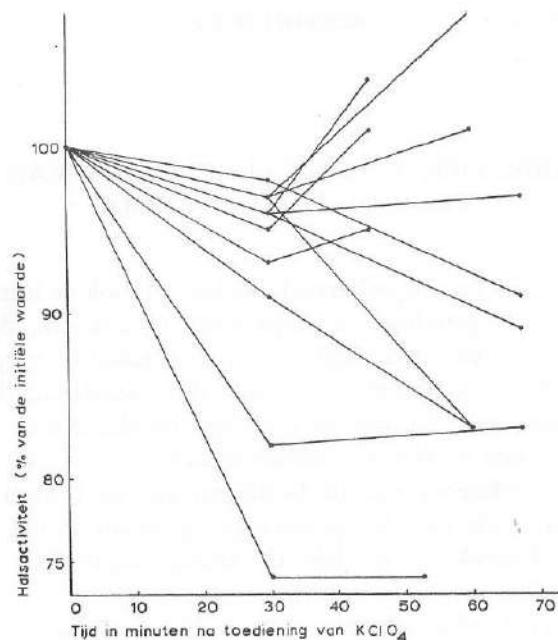
Bij de 215 leerlingen van de Prof. H. Burgerschool werd de grootte van de schildklier geschat door palpatie van de hals. Bij 27 kinderen (13 %) was de schildklier goed palpabel of vergroot; 26 van deze kinderen konden verder onderzocht worden, hun leeftijd varieerde van 4 tot 15 jaar. (De ouders van 1 kind gaven geen toestemming voor het onderzoek; dit kind had een goed palpabele schildklier.)

§ 1. UITKOMSTEN VAN HET ONDERZOEK

a. *Onderzoek met perchloraat*

Bij 12 van de 26 kinderen (46 %), die een speurdosis ¹³¹I kregen daalde de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat (fig. 5). Een half uur na perchloraat was bij 10 van de 12 kinderen de halsactiviteit minder dan 10 % gedaald en een uur na perchloraat was bij 7 kinderen de halsactiviteit minder dan 10 % gedaald of hoger dan vóór het toedienen van perchloraat.

Bij 5 kinderen (19 %) was de halsactiviteit bij één van de twee metingen meer dan 10 % gedaald (tabel 7, fig. 5). Bij 1 kind was de daling 10 tot 15 %, bij 3 kinderen 15 tot 20 % en bij 1 kind meer dan 20 %. Alle 5 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat



Figuur 5
Perchloraattest bij de 12 leerlingen
van de Prof. H. Burgerschool bij wie de halsactiviteit
na het toedienen van perchloraat daalde.

TABEL 7

Reactie op perchloraat bij de
26 leerlingen van de Prof. H. Burgerschool.

De halsactiviteit na perchloraat				
daalde niet bij			14	leerling(en)
„	minder dan 10 % bij		7	„
„	meer dan 10 %:			
„	10-15 % bij	1		„
„	15-20 % „	3		„
„	meer dan 20 % „	1		„
		— +		
		5		„
daalde bij			— +	
			12	„
			26	

meer dan 10 % daalde, hadden ook bij de tweede meting een daling van meer dan 10 %. Bij 1 van de 5 kinderen, die meer dan 10 % daalden, was de halsactiviteit bij de tweede meting hoger dan bij de eerste (2 %); bij 3 kinderen gaf de tweede meting een verdere daling te zien (gemiddeld 10 %, variërend van 7 tot 14 %) en bij 1 kind was de halsactiviteit bij de tweede meting gelijk aan die van de eerste.

De tweede meting is gemiddeld 58 minuten (variërend van 45 tot 67½ minuut) na het toedienen van perchloraat verricht. Bij het kind dat een daling van meer dan 20 % te zien gaf, is de tweede meting 52½ minuut na perchloraat uitgevoerd.

b. Halsactiviteit

De halsactiviteit was een uur na de speurdosis ^{131}J bij de 26 onderzochte kinderen gemiddeld 26 % van de dosis (variërend van 15 tot 50 %). Bij de 14 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat niet daalde, was de halsactiviteit gemiddeld 21 % (variërend van 15 tot 34 %). Bij de 12 kinderen bij wie na perchloraat de halsactiviteit wel daalde, was de halsactiviteit een uur na de speurdosis ^{131}J gemiddeld 33 % (variërend van 21 tot 50 %). Bij de 7 kinderen bij wie de halsactiviteit minder dan 10 % daalde gemiddeld 32 % (variërend van 21 tot 48 %). Bij de 5 kinderen, die een daling van meer dan 10 % te zien gaven, was de halsactiviteit gemiddeld 34 % (variërend van 24 tot 50 %) en bij het kind dat meer dan 20 % daalde, was deze 50 %.

c. Geslacht der leerlingen

Van de 26 onderzochte kinderen waren 9 jongens en 17 meisjes. Van de 12 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat daalde, waren 4 jongens en 8 meisjes; van de 5 kinderen die meer dan 10 % daalden, waren 2 jongens en 3 meisjes; het kind dat meer dan 20 % daalde, was een meisje.

d. Grootte van de schildklier

Alle onderzochte kinderen hebben een goed palpabele of vergroote schildklier, daar zij geselecteerd zijn naar de grootte van hun schildklier.

Van de 14 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat niet daalde, was de schildklier:

9 maal + 4 maal ++ 1 maal +++

Van de 12 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat daalde, was de schildklier:

7 maal + 4 maal ++ 1 maal +++

Van de 5 kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat meer dan 10 % daalde, was de schildklier:

3 maal + 2 maal ++

Bij het kind dat meer dan 20 % daalde, was de schildklier +.

e. Lichaamslengte en gewicht

De lengte en het gewicht van de kinderen bij wie de halsactiviteit na perchloraat daalde, zijn uitgedrukt in percentielen (P) en in tabel 8 weergegeven. De kinderen zijn hierbij gerangschikt naar de mate

TABEL 8
Lichaamslengte en gewicht.

lengte en gewicht (P)	daling halsactiviteit na perchloraat (% v. d. initiële waarde)							
	< 10 %		10 - 20 %		> 20 %		totaal aantal kinderen	
	l.	gew.	l.	gew.	l.	gew.	l.	gew.
≥ P90	1						1	
> P90								
± P90	2		2				2	2
± P75	1	1	3	1			4	2
± P50			1				1	
± P25	3	3	1		1	1	4	5
± Pro	1	2					1	2
totaal aantal kinderen	7		4		1		12	

van daling van hun halsactiviteit en er is aangegeven bij hoeveel kinderen de lengte en het gewicht overeenkwamen met een bepaalde percentiellijn.

f. Aetiologie van de doofheid

Volgens het medisch archief van de Prof. H. Burgerschool is de aetiologie van de doofheid bij de 26 onderzochte kinderen:

congenitaal (waaronder onbekend en familiair) bij 15 kinderen
meningitis (al of niet met streptomycine

behandeld) „ 3 „

rhesusantagonisme (der ouders) „ 3 „

praematuritas „ 3 „

otitis media „ 2 „

Aetiologie van de doofheid der 5 kinderen bij wie na perchloraat de halsactiviteit meer dan 10 % daalde:

congenitaal (onbekend, familiair) bij 4 kinderen

praematuritas bij 1 kind

De halsactiviteit van dit laatste kind daalde meer dan 20 %.

§ 2. CASUÏSTIEK

Gegevens over het kind waarbij na perchloraat de halsactiviteit meer dan 20 % daalde:

Patiënt E. R., een meisje van ruim 4 jaar, is het oudste van een tweeling. Haar tweelingzusje is gezond; het is niet bekend of zij een één- dan wel een twee-eiige tweeling zijn; thans lijken zij niet precies op elkaar. (Verder onderzoek of zij één- dan wel twee-eiig waren was niet mogelijk.) Zij zijn twee maanden te vroeg geboren, het meisje E. R. woog bij de geboorte ± 1500 gram, het zusje ± 1600 gram. E. R. is 6 weken in een couveuse verpleegd, haar zusje 4 weken. E. R. had op de wang een haemangioom, waarvoor zij, toen zij een half jaar oud was, bestraald is.

Omstreeks haar tweede jaar viel de doofheid op; zij zou geringe evenwichtsstoornissen hebben; een dikke hals heeft zij nooit gehad.

Onderzoek: gewicht 16 kg (P25), lengte 1.00 m (P25). Het meisje maakt een euthyreotische indruk, is normaal geproportioneerd en heeft een normale intelligentie. Schildklier: goed palpabel (+), difuus. Gehoorverlies (gemiddeld rechts en links, luchtgeleiding) bij 250 Hz 30 db en bij 3000 Hz 75 db - zij heeft dus nog een vrij grote gehoorrest (lucht- en beengeleiding nauwelijks verschillend).

Onderzoek met ¹³¹I: halsactiviteit na 1 uur 50 %; onderzoek met perchloraat: zowel 30 minuten als 52½ minuut na perchloraat was de halsactiviteit 26 % gedaald.

Familieonderzoek: de niet consanguin gehuwde ouders zijn gezond en hebben 3 dochters, van wie E. R. de oudste is. De moeder was tijdens de graviditeit van dit kind gezond, de partus verliep normaal (schedelliging). De ouders en de twee jongste kinderen zijn niet doof en hebben geen struma; bij hen is de schildklier even palpabel ($\pm$). Na perchloraat daalde bij de ouders en de twee jongste kinderen de halsactiviteit niet. In de familie zijn geen patiënten met een gehoorstoornis of een struma bekend.

Samenvatting: E. R., een meisje van 4 jaar; gewicht en lengte P₂₅; schildklier +; gehoor: vrij grote rest; halsactiviteit 1 uur na de dosis 50 %; perchloraat-test: zowel na 30 als na 52½ minuut 26 % daling.

§ 3. CONCLUSIES EN BESCHOUWINGEN

Een groot deel van de conclusies en beschouwingen, die in het hoofdstuk over het onderzoek aan de Joh. C. Ammanschool beschreven zijn, zijn ook van toepassing op het onderzoek aan de Prof. H. Burgerschool.

Onder de onderzochte leerlingen van deze laatste school werd één geïsoleerd geval van het Pendred syndroom gevonden.

a. Selecte groep

Bij de beoordeling der resultaten van het onderzoek der leerlingen van de Prof. H. Burgerschool moet er rekening mee gehouden worden, dat een zeer geselecteerde groep kinderen onderzocht is. Alle leerlingen van deze school zijn ernstig doof c.q. doofstom. Uitgaande van de gedachte, dat de kans groter is bij een doof kind de diagnose Pendred syndroom te kunnen stellen, als dit kind een struma heeft, hebben wij bij alle leerlingen van de school de hals gepalpeerd en slechts die kinderen verder onderzocht, die een goed palpabele of vergrote schildklier hadden. De kinderen bij wie volgens het medisch archief de oorzaak van de doofheid bekend was, of bij wie anamnestic het gehoor beschadigende invloeden aanwijsbaar waren, zijn niet van het verdere onderzoek uitgesloten.

Waarschijnlijk zullen wij door de methode van onderzoek een aantal gevallen van het Pendred syndroom niet gediagnostiseerd hebben, nl. die gevallen, waarbij geen goed palpabele of vergrote

schildklier aanwezig was. Het onderzoek is verricht naar analogie van dat van Thould en Scowen (1961), die eveneens een aantal gevallen van het krop-dooftheid syndroom gemist zullen hebben, daar zij, evenals wij, slechts kinderen met een struma onderzochten, maar bovendien sloten zij die kinderen van hun onderzoek uit bij wie de oorzaak van hun doofheid bekend scheen. Ten dele geldt hetzelfde voor het onderzoek van Nilsson e.a. (1964), die bij 4 van de 90 kinderen van de dovenscholen in Zuid-Zweden een struma vonden; alle 4 waren gevallen van het Pendred syndroom.

b. Beschouwingen over de perchloraat-test

Evenals bij het onderzoek aan de Joh. C. Ammanschool en bij dat van Baschieri e.a. (1961) vonden wij in ongeveer de helft van de gevallen (46 %) een daling van de halsactiviteit na perchloraat. 5 van deze kinderen (fig. 5) hebben volgens de criteria van Floyd e.a. (1960) – daling van meer dan 10 % – een gestoorde perchloraat-test. Slechts één patiënt (E. R.) heeft een daling van meer dan 20 % en voldoet aan de door ons gestelde criteria om als een voorbeeld van het Pendred syndroom beschouwd te kunnen worden.

c. Beschouwingen over de halsactiviteit

De hoogste halsactiviteit (50 %), 1 uur na een dosis ¹³¹J, is bij het kind met het Pendred syndroom gevonden. Toch kan dit niet veel steun bieden voor de diagnose (zie hoofdstuk 6 § 8a en hoofdstuk 9 § 3c). Ook hier werden bij kinderen bij wie de diagnose niet op het Pendred syndroom gesteld werd, soms hoge waarden voor de halsactiviteit gevonden. Bij hen bij wie perchloraat de halsactiviteit niet deed dalen, varieerde deze van 15 tot 34 % en bij hen die minder dan 10 % daalden zelfs van 21 tot 48 %.

d. Beschouwingen over het gehoor

Het meisje E. R. met het Pendred syndroom bij wie na perchloraat de halsactiviteit meer dan 20 % daalde, heeft nog een vrij grote gehoorrest. Bij haar is het gehoorverlies voor hoge tonen groter dan voor lage – bij 3000 Hz 75 db en bij 250 Hz 30 db. Zij is praematuur geboren en voor haar gelden, wat betreft de invloed die de praematuritas op het gehoor gehad kan hebben, dezelfde overwe-

gingen als beschreven bij de patiënten van de Joh. C. Ammanschool bij wie eveneens in de anamnese invloeden aanwijsbaar waren, die het gehoor kunnen beschadigen. Haar tweelingzusje, dus ook praematuur geboren, is echter niet doof.

e. Beschouwingen over de schildklier

Alle onderzochte kinderen waren doof en hadden een goed palpabele of vergrote schildklier. Bij 14 kinderen deed perchloraat de halsactiviteit niet lager worden; 5 van hen hadden een struma (schildklier ++ of +++). Bij slechts één van deze 5 patiënten, die een duidelijk vergrote schildklier (++) had, was er in de anamnese geen enkele oorzaak aan te wijzen, die het gehoor beschadigd zou kunnen hebben. Deze patiënt had dus een krop en een congenitale doofheid, maar was geen voorbeeld van het krop-dooft syndroom van Pendred, daar er geen stoornis in de organische binding van het jodium aan te tonen was (vgl. hoofdstuk 9 § 3e).

Onder de 12 kinderen bij wie na perchloraat de halsactiviteit daalde, waren er 3 uit één gezin. Zij hadden alle 3 een congenitale familiale perceptiedoofheid; hun schildklier was resp. +, ++ en ++++. Een half uur en een uur na perchloraat was bij de twee eerste de halsactiviteit resp. 2 en 9 % en 4 en 11 % gedaald; bij de laatste was zij na een half uur 3 % gedaald en na een uur 11 % hoger dan vóór perchloraat. Volgens de door ons aangelegde criteria mag in geen van deze drie gevallen van een familiale combinatie van krop en doofheid de diagnose Pendred syndroom gesteld worden.

Het meisje E. R. met het Pendred syndroom heeft een goed palpabele schildklier en zij is niet hypothyreotisch. Zij is pas 4 jaar en dus kan een struma later nog ontstaan. Haar ouders en zusjes hebben geen struma en zijn niet doof.

Evenals bij het onderzoek aan de Joh. C. Ammanschool is ook hier bij geen der kinderen nagegaan of er een lichte deficientie aan exogeen jodium bestond. Bij 27 van de 215 leerlingen (13 %) van de Prof. H. Burgerschool was de schildklier goed palpabel of vergroot. Een marginale of licht deficiente voorziening van exogeen jodium in combinatie met grote hardheid van het water, zal bij deze kinderen waarschijnlijk bijgedragen hebben tot de vergroting van de schildklier (zie hiervoor hoofdstuk 9 § 3e). Onder deze 27 leerlingen waren 9 jongens en 18 meisjes. Deze getallen kunnen de opvatting steunen, dat een struma meer bij vrouwen dan bij mannen

voorkomt (Werner 1962; Trotter 1962). Ook Pasma (1959) vindt in Nederland bij meisjes, vooral bij oudere meisjes, vaker een struma dan bij jongens. In de Joh. C. Ammanschool waren onder de 19 leerlingen met een goed palpabele of vergrote schildklier 10 meisjes en 9 jongens.

f. Genetische aspecten

Bij het meisje E. R. werd de diagnose Pendred syndroom gesteld. Bij haar ouders – veronderstelde heterozygote dragers van het gen (genen), dat het Pendred syndroom veroorzaakt – en ook bij haar zusjes werden geen struma en geen gestoorde organische binding van het jodium gevonden, ook waren zij niet doof.

Het meisje E. R. en haar tweelingzusje zijn praematuur geboren. Het was niet bekend of zij twee- dan wel één-eiig zijn. Als zij twee-eiig zijn is het te begrijpen, dat bij haar zusje het Pendred syndroom niet gevonden is. Deze stoornis komt immers als recessieve aandoening slechts bij 25 % der kinderen voor. Als zij één-eiig zijn dan zou het jongere zusje ook het Pendred syndroom moeten hebben. De doofstomheid bij het meisje E. R. kan veroorzaakt zijn door een geringe gehoorstoornis tengevolge van het Pendred syndroom, die verergerd is door exogene oorzaken, voortvloeiend uit de praematuritas. Het jongere zusje kan, als zij tot een één-eiige tweeling zou behoren, dezelfde geringe gehoorstoornis hebben tengevolge van het Pendred syndroom – helaas kon geen audiogram worden gemaakt – en bij haar heeft de praematuritas geen beschadigende invloed op het gehoor gehad. Bij het jongere zusje was de halsactiviteit 30 en 45 minuten na perchloraat veel hoger dan vóór de toediening. Een stoornis in de organische binding van het jodium is bij haar dus welhaast uitgesloten. Op grond hiervan mag aangenomen worden, dat wij hier met een twee-eiige tweeling te maken hebben. Ook Brain (1927) beschreef een tweeling, zusjes, van wie niet bekend was of zij één- dan wel twee-eiig waren; bij de één werd de diagnose krop-dooft syndroom gesteld, bij de ander niet. In dit gezin kwamen nog andere kinderen met dit syndroom voor.

§ 4. SAMENVATTING

In het doofstommeninstituut, de Prof. H. Burgerschool te Amsterdam, werd bij 27 van de 215 leerlingen een goed palpabele of ver-

grote schildklier gevonden. Van deze 27 kinderen konden er 26 verder onderzocht worden en onder hen was, volgens onze criteria, één geïsoleerd geval van het Pendred syndroom.

Deze patiënt met het Pendred syndroom (het meisje E. R.) had een stoornis in de organische binding van het jodium in de schildklier (maximale daling na perchloraat 26 %). Haar schildklier was goed palpabel en zij was doofstom door een perceptiedoofheid met het grootste verlies voor hoge tonen. De doofheid kan bij haar mede veroorzaakt zijn doordat zij praematuur geboren is. Bij haar ouders en zusjes kon het syndroom niet aangetoond worden.

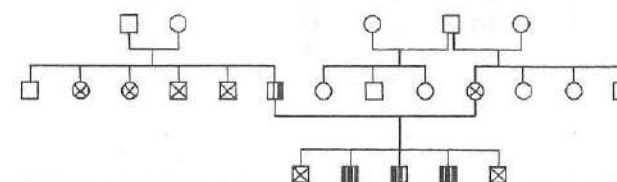
Evenals in de Joh. C. Ammanschool waren er in de Prof. H. Burgerschool enige kinderen, waaronder enkele familiale gevallen, die een struma hadden en een congenitale doofheid, maar bij wie de diagnose Pendred syndroom niet gesteld mocht worden, daar bij hen geen gestoorde organische binding van het jodium in de schildklier aan te tonen was.

ONDERZOEK VAN EEN FAMILIE MET HET PENDRED SYNDROOM

Door een gelukkig toeval kwamen wij in aanraking met de huisarts van een gezin, waarin drie van de vijf kinderen doofstom zijn. Zij wonen in één der randgemeenten van Amsterdam. De drie doofstomme kinderen, die tevens een struma hebben, zijn geen leerlingen van de door ons onderzochte dovenscholen. Dank zij de medewerking van de familie konden wij alle kinderen uit dit gezin, hun ouders en de broers en zusters van de vader onderzoeken. Het Pendred syndroom kon aangetoond worden bij de vader en de drie doofstomme kinderen, maar niet bij hun gezonde broers, noch bij de moeder en de broers en zusters van de vader. De resultaten zijn ook daarom van belang, omdat de stoornis in beginsel aan te tonen was bij de vader, die tot nu toe door iedereen als volledig gezond beschouwd was.

§ 1. BESCHRIJVING EN ONDERZOEK VAN DE FAMILIE

De ouders van de doofstomme kinderen (zie fig. 6 en tabel 9) zijn gezond en niet consanguïen gehuwd.



- | | |
|---|-------------------------|
| ■ man met struma | ⊗ man ongestoord |
| ■ man met doofheid | □ man niet onderzocht |
| ■ man met gestoorde reactie op $KClO_4$ | ⊗ vrouw ongestoord |
| | ○ vrouw niet onderzocht |

Figuur 6
Stamboom van de familie met het Pendred syndroom.

TABEL 9

Klinische gegevens van de familie met het Pendred syndroom.

	leeftijd (jaren)	schildklier	leeftijd begin struma	doofstom
vader	43	±		—
moeder	36	+		—
zoon 1	10	o		—
„ 2	9	++	1e jaar	+
„ 3	7	++	1e jaar	+
„ 4	5	++	1e jaar	+
„ 5	1	o		—

TABEL 10

Onderzoek van de schildklierfunctie
bij de familie met het Pendred syndroom.

	PBI serum µg %	halsactiviteit 1 uur na dosis ¹³¹ I (% v. d. dosis)	daling van de halsactiviteit na KClO ₄ (% v. d. initiële waarde)	
			na 30 min.	na 60 min.
vader	3.9	24	32	41
moeder	3.8	20	geen	
zoon 1	5.9	27	geen	
„ 2	3.9	61	29	31
„ 3	4.7	33	(2)	geen
„ 4	5.9	47	26	36
„ 5	—	18	geen	

De vader is 43 jaar, 1.65 m lang en weegt 65 kg. Hij heeft een goed gehoor en geen struma (schildklier even palpabel); hij is normaal geproportioneerd en maakt een euthyreotische indruk. Hij staat aan het hoofd van een bloeiende zaak. Het algemeen lichamenlijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op en in de anamnese waren geen bijzondere ziekten. In zijn familie is geen struma of doofheid bekend.

De moeder is 36 jaar, 1.76 m lang en weegt 68 kg. Haar gehoor

is goed, haar schildklier goed palpabel; zij maakt een euthyreotische en intelligente indruk. Bij algemeen onderzoek werden geen afwijkingen gevonden; in de anamnese waren geen bijzonderheden, afgezien van een pleuritis van waarschijnlijk tuberculeuze aard, waarvoor zij op haar 19e jaar thuis een jaar gekuurd heeft. Miskramen heeft zij niet gehad, alle vijf graviditeiten en ook de partus waren steeds ongestoord; tijdens de graviditeiten gebruikte zij geen medicamenten. In haar familie komt, voor zover bekend, geen struma of doofheid voor.

Zoon 1 is 10 jaar oud, 1.43 m lang (P75) en weegt 30 kg (P50). Hij heeft een goed gehoor, zijn schildklier is niet palpabel. Hij maakt een euthyreotische en intelligente indruk en heeft geen leermoeilijkheden. Er werden geen bijzonderheden gevonden in de anamnese, noch bij het lichamenlijk onderzoek.

Zoon 2 (fig. 7) is 9 jaar oud, 1.28 m lang (P25) en weegt 23 kg (P10). Hij is doofstom en heeft een struma sinds zijn eerste jaar. Hij maakt een euthyreotische indruk, is voldoende intelligent en kan het onderwijs aan een doofstommeninstituut goed volgen. Zijn skeletleeftijd is normaal en bij het algemeen lichamenlijk onderzoek werden, afgezien van een hypospadie en ontbrekende oorlellen, geen bijzonderheden gevonden; er waren in de anamnese evenmin bijzonderheden.

Zoon 3 (fig. 7) is 7 jaar oud, 1.24 m lang (P75) en weegt 23 kg (P50). Hij is doofstom en heeft een struma. Dit struma, dat omstreeks zijn eerste jaar opgemerkt is, werd groter toen hij 2½ jaar oud was. Hoewel hij klinisch toen niet duidelijk hypothyreotisch was, is er een PBI van 0.7 µg % gevonden (bepaling Rijks Instituut voor de Volksgezondheid voor de afdeling inwendige geneeskunde, hoofd Prof. Dr. P. Formijne, Wilhelminagasthuis Amsterdam). Hij maakt een euthyreotische indruk en is voldoende intelligent om het onderwijs aan een doofstommeninstituut zonder moeilijkheden te kunnen volgen. Zijn skeletleeftijd is normaal. In de anamnese waren geen bijzonderheden en, afgezien van het ontbreken der oorlellen, evenmin bij het lichamenlijk onderzoek.

Zoon 4 (fig. 7) is 5 jaar oud, 1.12 m lang (P75) en weegt 19.5 kg (P50). Hij is doofstom en heeft een struma sinds zijn eerste jaar. Ook hij maakt een euthyreotische indruk en is intelligent. De skeletleeftijd is normaal, van de anamnese en het lichamenlijk onderzoek zijn geen bijzonderheden te vermelden.

Zoon 5, de jongste, is een actief kind van 1 jaar met een gewicht

van 11,5 kg (P75). Hij hoort goed, zijn schildklier is niet palpabel; lichamelijke afwijkingen zijn niet gevonden.

Zie voor gegevens van de broers en zusters van de vader tabel 11 en fig. 6. De oudste broer hebben wij niet kunnen onderzoeken,

TABEL 11

Familie met het Pendred syndroom.
Gegevens van de broers en zusters van de vader.

naam	ge- slacht	leeftijd (jaren)	schild- klier	doof	halsactiviteit 1 uur na dosis ^{131}J (% v. d. dosis)	halsactiviteit 30 minuten na KClO_4 (% v. d. initiële waarde)
H	m	59	?	—		
J	v	55	+	—	14	105
T	v	53	$\pm$	—	20	112
C	m	49	o	—	22	103
B	m	48	$\pm$	—	11	129
vader	m	43	$\pm$	—	24	68

hij zou gezond zijn, niet doof zijn en geen struma hebben. De overige broers en zusters van de vader hebben geen struma (schildklier varieert van o tot +). Zij zijn niet doof, en behalve V., die aan een chronische rheumatoïde arthritis lijdt, zijn zij gezond. De kinderen van H., C. en B. zouden niet doof zijn en geen struma hebben; J. en T. hebben geen kinderen.

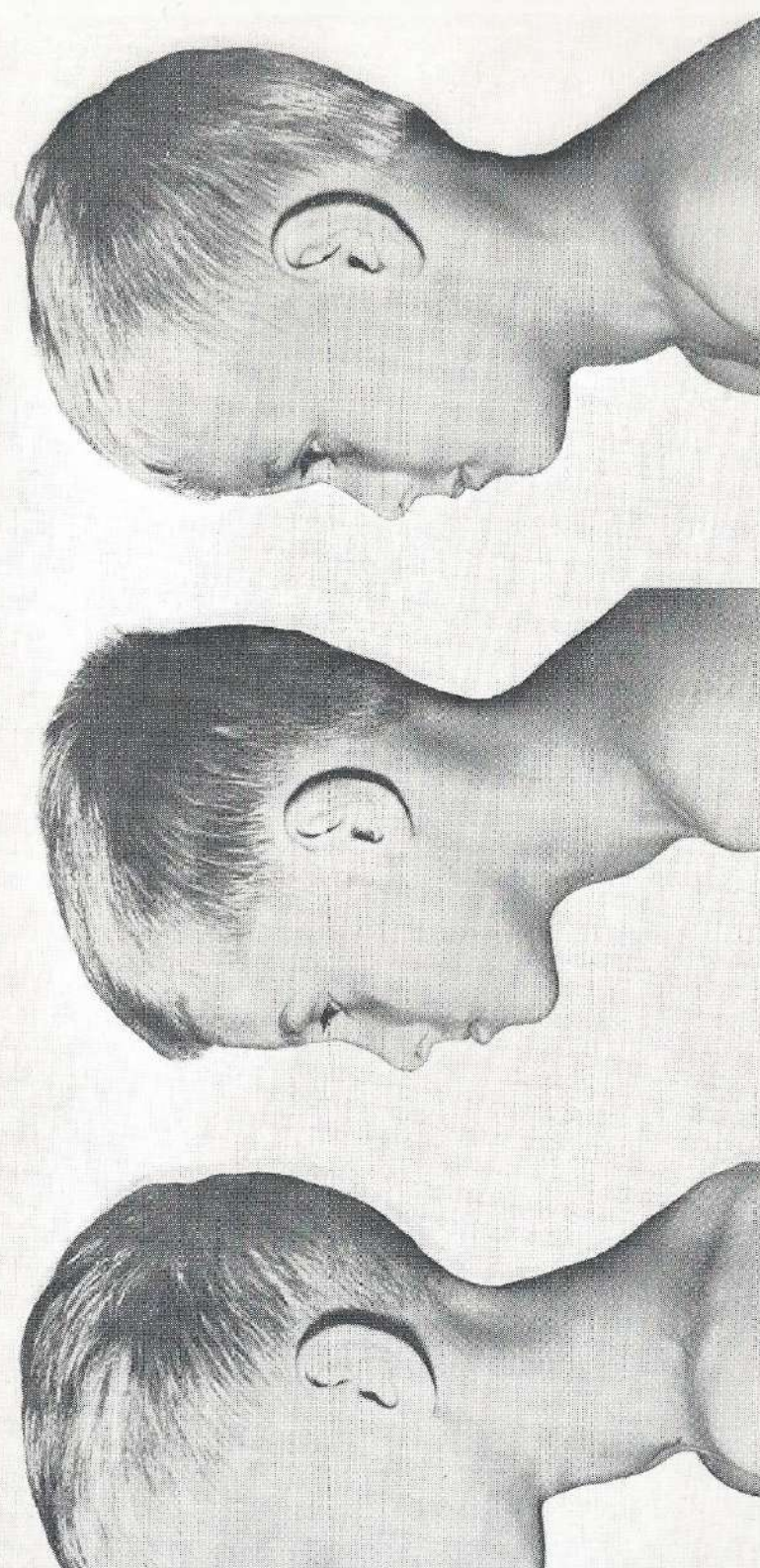
De broers en zusters van de moeder (fig. 6), die door ons niet onderzocht zijn, zouden niet doof zijn en geen struma hebben. Evenmin zou dit het geval geweest zijn bij de ouders en grootouders van de vader en de moeder.

a. Grootte van de schildklier

De schildklier van de vader (tabel 9) is even palpabel ($\pm$), er zijn geen nodi. Bij de moeder is de schildklier goed palpabel (+); deze

Figuur 7

Drie broers met het krop-dooftheid syndroom van Pendred. Van links naar rechts zoon 2, 3 en 4.



heeft een duimbrede isthmus, goed te voelen lobben en geen nodi. Bij de oudste en jongste zoon is de schildklier niet te voelen (o). De drie doofstomme kinderen (zoon 2, 3 en 4) hebben een struma, dat de ouders bij alle drie, toen zij ongeveer een jaar oud waren, opgemerkt hebben. Het struma is langzaam groter geworden; bij zoon 3 zou, toen hij ongeveer $2\frac{1}{2}$ jaar oud was, de schildklier in korte tijd duidelijk groter geworden zijn. Bij alle drie is het struma (++) vast-elastisch, zonder nodi; de isthmus is 2 vingers breed en de lobben zijn duidelijk vergroot (geschat gewicht van het struma 35 tot 40 gram). Het struma verschilt bij de drie doofstomme jongens niet veel in grootte. Geen van de kinderen heeft ooit schildklierhormoon gebruikt of medicamenten, die een struma kunnen veroorzaken (vgl. hoofdstuk 9 § 3b).

Bij de broers en zusters van de vader (tabel 11) was de schildklier niet, even of goed palpabel (o, $\pm$, +); bij geen van hen werden nodi gevoeld. Anamnesticch zouden de ouders en grootouders van de vader en de moeder geen struma gehad hebben, evenmin als de broers en zusters van de moeder.

b. PBI en BEI

Het PBI (tabel 10) was bij de ouders en de kinderen normaal of laag normaal, evenals het BEI. Bij de vader was het PBI $3.9 \mu\text{g} \%$ en het BEI $2.0 \mu\text{g} \%$ (51 % van het PBI); bij de moeder het PBI $3.8 \mu\text{g} \%$, het BEI $3.0 \mu\text{g} \%$ (79 %); bij de oudste zoon PBI $5.9 \mu\text{g} \%$, BEI $2.6 \mu\text{g} \%$ (44 %). Bij de drie doofstomme kinderen waren de waarden als volgt: zoon 2 PBI $3.9 \mu\text{g} \%$, BEI $1.7 \mu\text{g} \%$ (44 %), zoon 3 PBI $4.7 \mu\text{g} \%$, BEI $1.7 \mu\text{g} \%$ (36 %), zoon 4 PBI $5.9 \mu\text{g} \%$, BEI $3.0 \mu\text{g} \%$ (51 %).

c. Halsactiviteit

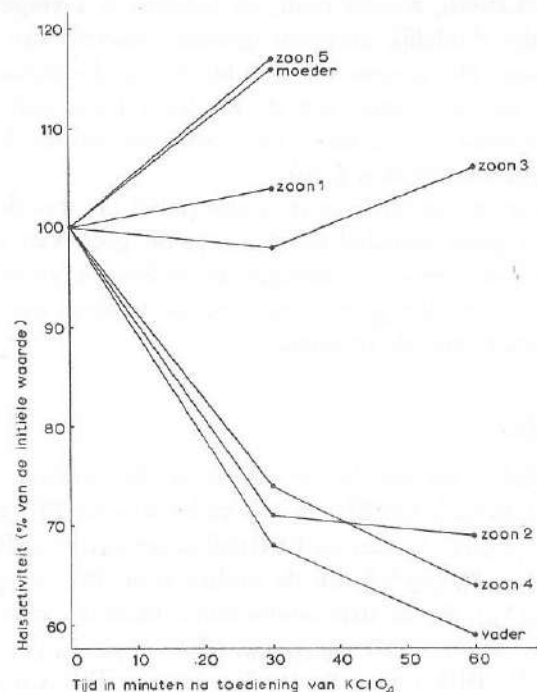
De halsactiviteit (tabel 10), gemeten 1 uur na een speurdosis ^{131}J , was bij de vader en de moeder resp. 24 en 20 % van de dosis. Bij de oudste en de jongste zoon waren deze waarden 27 en 18 %; bij de drie doofstomme kinderen resp. 61, 33 en 47 %. Bij de broers en zusters van de vader varieerde de halsactiviteit 1 uur na de dosis van 11 tot 24 % (zie tabel 11).

Bij de vader kon door het meten van de activiteit boven de hals en het bovenste gedeelte van de voorzijde van de thorax de aan-

wezigheid van een actief retrosternaal struma of van ectopisch actief schildklierweefsel uitgesloten worden.

d. Onderzoek met perchloraat

Bij de vader en bij twee doofstomme kinderen daalde de halsactiviteit na het toedienen van perchloraat (fig. 8 en tabel 10). Bij



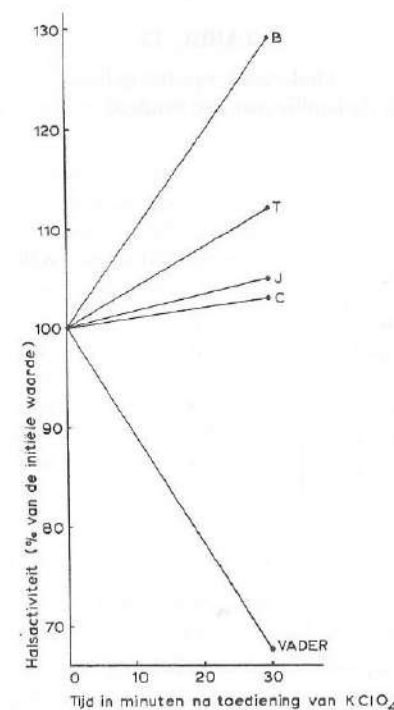
Figuur 8

Familie met het Pendred syndroom.
Perchloraattest bij de vader, de moeder en de vijf zoons.

de vader was de daling na 30 en 60 minuten resp. 32 en 41 %, bij zoon 2 was dit 29 en 31 %, bij de vierde zoon 26 en 36 %.

Bij de moeder en bij de oudste en jongste zoon daalde de halsactiviteit na perchloraat niet, bij hen was de halsactiviteit een half uur na perchloraat resp. 16, 4 en 17 % hoger dan vóór perchloraat. Bij de derde zoon was de halsactiviteit 30 minuten na perchloraat 2 % gedaald, maar 60 minuten na perchloraat was deze 6 % hoger dan vóór de toediening van perchloraat.

Perchloraat deed bij de broers en zusters van de vader de halsactiviteit niet dalen. Een half uur na perchloraat was de halsactiviteit bij hen 3 tot 29 % gestegen (zie fig. 9 en tabel 11).



Figuur 9

Familie met het Pendred syndroom.
Perchloraattest bij de vader en zijn broers en zusters.

e. Onderzoek van het gehoor

De vader heeft een goed gehoor; hij was zich niet bewust van het geringe gehoorverlies, dat bij audiometrisch onderzoek ontdekt werd (zie verder). De moeder en de oudste en jongste zoon hebben een goed gehoor. Zoon 2, 3 en 4 zijn doofstom; toen zij ongeveer een jaar oud waren hebben de ouders hun doofheid opgemerkt.

De getallen van het audiometrisch onderzoek (tabel 12) zijn gemiddelden van rechts en links; er waren echter geen of slechts geringe verschillen tussen het rechter en linker oor. Bij de drie doofstomme kinderen was er geen reactie bij beengeleiding; bij de ouders

en bij de oudste zoon zijn de getallen gemiddelden van lucht- en beengeleiding, maar er waren slechts geringe verschillen tussen lucht- en beengeleiding.

TABEL 12
Onderzoek van het gehoor
bij de familie met het Pendred syndroom.

	gehoorverlies (in decibel)	
	bij 250 Hz (gemiddeld rechts en links)	bij 3000 Hz
vader	0	30
moeder	0	0
zoon 1	0	10
„ 2	70	100+
„ 3	60	100+
„ 4	50	90

Het audiogram van de vader gaf slechts een gehoorverlies (een „dip”) te zien tussen 2000 en 4000 Hz met een maximum verlies bij 3000 Hz van 30 db. De moeder en de oudste zoon hadden een normaal audiogram; er was zowel bij lage als bij hoge tonen geen duidelijk gehoorverlies aantoonbaar. Zoon 2 had bij 250 Hz een gehoorverlies van 70 db en bij 3000 Hz van meer dan 100 db (geen gehoorrest – tremogram). Bij zoon 3 werd eenzelfde beeld gevonden (bij 250 Hz 60 db verlies en bij 3000 Hz meer dan 100 db). Zoon 4 heeft een geringe gehoorrest: bij 250 Hz 50 db gehoorverlies en bij 3000 Hz 90 db. Een audiometrisch onderzoek was bij het jongste kind niet mogelijk; het reageert echter op zachte geluiden zó goed, dat doofheid uitgesloten kon worden.

De broers en zusters van de vader zijn niet doof. De ouders en grootouders van de vader en moeder, evenals de broers en zusters van de moeder, zouden niet doof (geweest) zijn.

f. Onderzoek met radioactief diiodotyrosine

Na het intraveneus toedienen van een dosis radioactief DIT (tabel 13) was in de urine van 0 tot 1 uur en van 1 tot 2 uur na de injectie

TABEL 13
Onderzoek met radioactief diiodotyrosine.

	ml urine excretie 0-1 uur en 1-2 uur	urine- activiteit (% v. d. dosis)	onveranderd radioactief DIT (% v. d. urine- activiteit)
vader	81	11.3	—
	49	8.2	10
		19.5+	
moeder	92	13.0	5
	69	8.8	3
		21.8+	
zoon 1	78	12.2	6
	32	7.2	3
		19.4+	
„ 2	116	17.8	11
	104	8.6	6
		26.4+	
„ 3	54	14.4	4
	50	6.9	5
		21.3+	
„ 4	48	19.2	4
	(0-2 uur)		
controle 1	147	12.7	—
	40	7.1	3
		19.8+	
„ 2	77	12.3	9
	22	7.3	5
		19.6+	

bij de ouders en de zoons 1 t/m 4 niet meer dan 11 % onveranderd DIT aanwezig, de rest was jodide. Dit onderzoek is bij zoon 5 niet uitgevoerd.

Bij zoon 3 is, toen hij 2½ jaar oud was, elders (afdeling inwendige geneeskunde van het Wilhelminagasthuis) eveneens een onderzoek

met radioactief diijodotyrosine verricht. Na intraveneuze injectie van 14 μc (7 μg) radioactief DIT was toen na 1 uur 49 minuten in de eerste portie urine ongeveer 75 % van de urineactiviteit onveranderd DIT en ongeveer 25 % jodide; in de urineportie na 2 uur was $\pm$ 60 % DIT en $\pm$ 40 % jodide; na 4 uur werd ongeveer dezelfde verhouding gevonden en na 7 uur $\pm$ 40 % onveranderd DIT en $\pm$ 60 % jodide. (Vermelding met welwillende toestemming van Prof. Dr. P. Formijne).

§ 2. CONCLUSIES EN BESCHOUWINGEN

Bij vier leden van één familie (fig. 6) kon het Pendred syndroom aangetoond worden. Dit syndroom was aanwezig bij de vader en bij drie van zijn vijf zoons. De twee andere kinderen, de moeder en de overige familieleden waren gezond. De drie kinderen met het syndroom waren doofstom en hadden een struma als gevolg van een stoornis in de organische binding, hoewel bij één kind (zoon 3) de perchloraat-test niet gestoord was.

Het syndroom kwam in deze familie in twee generaties voor, want ook bij de vader, die altijd als volledig gezond beschouwd was, werd het syndroom aangetoond. Hij had een stoornis in de organische binding, maar geen struma en hij had een gehoorstoornis, waarvan hij zich niet bewust was en die slechts door audiometrisch onderzoek aangetoond kon worden.

a. Klinische toestand der patienten

De meeste patiënten met het Pendred syndroom zijn euthyreotisch. Ook in de onderzochte familie waren geen patiënten die verschijnselen van een hypothyreoidie vertoonden. De ouders en de 5 zoons maakten een euthyreotische indruk, dus ook de drie doofstomme kinderen die een struma hadden (zie fig. 7). De ouders en de kinderen waren actief en hadden een normale intelligentie; ook waren de lichaamslengte en het gewicht van de kinderen normaal evenals hun skeletleeftijd. De grondstofwisseling, die eveneens een aanwijzing zou kunnen zijn om de patiënten als euthyreotisch te beschouwen, is niet bepaald; wel wijst het niet verlaagde PBI en BEI op een euthyreotische toestand. Behoudens het struma bij zoon 2, 3 en 4, het ontbreken van de oorlellen bij zoon 2 en 3 en een hypo-

spadie bij zoon 2, werden bij het lichamelijk onderzoek geen bijzonderheden gevonden.

Anamnestic waren er bij de ouders en de kinderen geen aanwijzingen voor, dat er vroeger een hypothyreoidie bestaan zou hebben. Slechts bij zoon 3 is op 2½ jarige leeftijd het struma vrij snel groter geworden. Dit wijst er op, dat het struma een compensatoire schildkliervergroting is, dat er toen te weinig hormoon gevormd werd voor de metabolische behoeften van het lichaam (het PBI was in die tijd dan ook laag, 0.7 μg %). Toen moet er dus, hoewel er geen klinische verschijnselen van waren behalve het groter wordende struma, een, misschien slechts subklinische, passagère hypothyreoidie geweest zijn. Hiervoor pleiten ook de toen gevonden partiële de-joderingsstoornis en het lage PBI.

b. Beschouwingen over de schildklier

Het struma, dat bij patiënten met het Pendred syndroom veelal in de puberteit ontstaat – soms echter al veel eerder of reeds bij de geboorte aanwezig is – ontstond bij de drie doofstomme kinderen met dit syndroom (tabel 9), toen zij ongeveer een jaar oud waren; het is sindsdien langzaam groter geworden. De kinderen zijn euthyreotisch en daar het struma in deze gevallen te beschouwen is als een compensatoire schildkliervergroting, mag men aannemen, dat deze schildkliervergroting hun partieel gestoorde hormoon-synthese juist voldoende compenseert om hen in een euthyreotische toestand te houden. Het is te verwachten, dat hun schildklier in de toekomst, vooral in de puberteit, nog groter zal worden; ook zullen er waarschijnlijk nodi ontstaan. Als zij niet met schildklierhormoon behandeld zullen worden is er, als het struma groter wordt, de mogelijkheid dat dan strumectomie noodzakelijk is; na de operatie is er dan veel kans op een redicief struma (zie hoofdstuk 6 § 13).

Het struma ontstaat bij de meeste patiënten wanneer de doofheid reeds bekend is. Bij de drie doofstomme jongens zijn het struma en de doofheid ongeveer in dezelfde tijd ontdekt, nl. toen zij een jaar oud waren.

De vader is euthyreotisch; hij is een voorbeeld van het Pendred syndroom, op grond van de uitkomst van de perchloraat-test en de bij hem gevonden gehoorstoornis. Hij heeft geen struma en zou, naar hij zegt, nooit een vergrote schildklier gehad hebben; een retrosternaal struma heeft hij evenmin, althans de aanwezigheid van

retrosternaal gelegen actief schildklierweefsel werd bij het speuronderzoek met ^{131}J uitgesloten. Wij moeten aannemen, dat zijn even palpabele schildklier, ondanks de partieel geblokkeerde organische binding, in staat is voldoende hormoon te produceren voor zijn metabolische behoeften. Een sterkere compensatoire schildkliervergroting blijkt bij hem voor een optimale hormoonvoorziening niet noodzakelijk te zijn.

Het struma bij de drie doofstomme jongens – patiënten met het Pendred syndroom – is het gevolg van de stoornis in de organische binding van het jodium. Het is echter mogelijk dat een licht deficiënte voorziening van exogeen jodium mede heeft bijgedragen tot de schildkliervergroting. Wij hebben de hoeveelheid anorganisch jodium in het bloed of in de urine niet bepaald. Het is echter niet waarschijnlijk dat bij de onderzochte personen een jodiumdeficiëntie van enige betekenis aanwezig is: de familie gebruikt Jozozout, zij staat onder invloed van de Jobrozoprophylaxe, het drinkwater bevat 14 gamma jodium per liter (Pasma 1959), zij krijgt een goede en gevarieerde voeding, de broers en ouders van de doofstomme jongens hebben geen struma en de halsactiviteit van de moeder en van de zoons 1 en 5 was niet hoog. Overigens is een eventueel complicerende jodiumdeficiëntie geen factor, die het stellen of uitsluiten van de diagnose Pendred syndroom bemoeilijkt (zie ook hoofdstuk 9 § 3e).

c. Beschouwingen over het PBI en BEI

Bij euthyreotische patiënten met het Pendred syndroom is het PBI normaal of licht verlaagd. Dit vonden ook wij (tabel 10). Ook het BEI was laag normaal of normaal. Uit dit onderzoek mag geconcludeerd worden, dat bij de onderzochte patiënten met dit syndroom voldoende of ongeveer voldoende hormoon geproduceerd wordt en dat er geen grote hoeveelheden jodoproteïnen, -peptiden of -tyrosinen in het serum aanwezig zijn.

d. Beschouwingen over de halsactiviteit

Bij patiënten met het Pendred syndroom is er vaak een sterke aviditeit van de schildklier voor jodium, zich uitend in een snel hoog oplopende halsactiviteit. Ook bij zoon 2, 3 en 4 (tabel 10), de drie zoons met het syndroom, was de halsactiviteit een uur na de speurdosis verhoogd; alle drie waarden vielen buiten de spre-

ding die bij de controlepersonen gevonden is. De halsactiviteit was na een uur bij zoon 2 en 4 reeds veel te hoog (61 en 47 %), maar bij zoon 3 slechts 33 %. Deze laatste waarde valt maar weinig buiten de normale spreiding en nog binnen de spreiding van de kinderen van de Joh. C. Ammanschool bij wie perchlooraat de halsactiviteit niet deed dalen.

De vader, die eveneens het Pendred syndroom heeft, had 1 uur na de dosis een normale halsactiviteit. Maar ook in de literatuur (hoofdstuk 6 § 8a) en bij ons onderzoek in de Joh. C. Ammanschool zijn patiënten met het Pendred syndroom beschreven, die een normale halsactiviteit hadden. Hoewel wij niet het verloop van de halsactiviteit nagegaan hebben, maar slechts de waarde 1 uur na de speurdosis, blijkt ook uit dit onderzoek, dat voor het stellen van de diagnose Pendred syndroom de hoogte van de halsactiviteit slechts geringe steun biedt. Een snel hoog oplopende halsactiviteit, als uiting van een grote aviditeit van de schildklier voor jodium, is niet altijd aanwezig.

e. Beschouwingen over de perchlooraattest

De stoornis in de organische binding van het jodium, waardoor de afwijking van de schildklier bij het Pendred syndroom gekarakteriseerd is, wordt door de perchlooraattest aangetoond. Bij de moeder en bij de oudste en jongste zoon, die geen van allen een struma hadden, daalde na het toedienen van perchlooraat de halsactiviteit niet. Bij hen is er dus geen stoornis in de organische binding, althans op deze wijze niet aantoonbaar.

Bij de vader, die geen struma heeft, is toch een stoornis in de organische binding aangetoond. Na perchlooraat (fig. 8 en tabel 10) daalde bij hem de halsactiviteit na 30 minuten 32 % en na 60 minuten 41 %. Bij zoon 2 en 4, beiden doofstomme jongens met een struma, deed perchlooraat na 30 minuten resp. 29 en 26 % en na 60 minuten resp. 31 en 36 % van de halsactiviteit verdwijnen.

Zoon 3, een doofstomme jongen met een struma, had 1 uur na een speurdosis ^{131}J een vrij hoge halsactiviteit van 33 %. 30 minuten na perchlooraat was 2 % van de halsactiviteit verdwenen, maar na 60 minuten was de halsactiviteit 6 % hoger dan vóór perchlooraat. Op grond van het onderzoek bij de controlepersonen en van de uitkomsten van de perchlooraattest bij normalen in de literatuur, moet deze bij zoon 3 als normaal, dus als ongestoord, beschouwd worden

(tenzij het perchloraat bij hem niet geresorbeerd is). Door middel van de perchloraat-test is bij hem dus geen stoornis in de organische binding aan te tonen. En juist deze stoornis is naar onze mening het belangrijkste criterium voor het stellen van de diagnose Pendred syndroom, in feite obligaat. Het komt ons niet juist voor, dat bij patiënten met een sporadische krop en een congenitale doofheid, de diagnose Pendred syndroom gesteld wordt zonder dat de perchloraat-test verricht is (zie hoofdstuk 6 § 9 en § 16 en hoofdstuk 9 § 3e). Zoon 3 heeft echter een sporadische krop en een congenitale doofheid, ook is bij zijn vader en bij twee van zijn broers de diagnose Pendred syndroom gesteld. Voor zijn struma is buiten dit syndroom geen enkele verklaring (zie dit hoofdstuk § 2k); evenmin is deze er voor zijn congenitale binnenoor-doofheid. Hij is wat dit betreft dus niet vergelijkbaar met de dove broer van het meisje J. K. met het Pendred syndroom (patiënt 4 Joh. C. Ammanschool), voor wiens doofheid in de combinatie met retinitis pigmentosa een verklaring te vinden was. Daarom willen wij toch op grond van de genoemde combinatie van doofheid, struma en het in de familie voorkomen van drie gevallen van het Pendred syndroom, ook bij hem (zoon 3) de diagnose het krop-doofheid syndroom van Pendred stellen. Hij zal dus in de organische binding van het jodium een geringe of matige stoornis hebben, die door middel van de perchloraat-test niet aan te tonen is. Voor deze opvatting is steun te vinden bij Cottino e.a. (1959), die schrijven dat er in de schildklier een vrij grote hoeveelheid niet organisch gebonden jodium aanwezig moet zijn, voordat men een gestoorde perchloraat-test vindt. En Lelong e.a. (1960) vonden bij een patiënt, dat 14.6 % van het jodium in de schildklier als jodide aanwezig was (normaal minder dan 5 %) en dat toch thiocynaat nauwelijks de halsactiviteit deed dalen. Nilsson e.a. (1964) schrijven, dat een ongestoorde perchloraat-test de diagnose Pendred syndroom niet met zekerheid uitsluit. Dit is echter een uitspraak, die wel zeer voorzichtig gehanteerd dient te worden.

Zoon 3 had een lagere halsactiviteit dan zijn twee doofstomme broers (tabel 10); wellicht kan hij dus beter dan zijn broers het aangeboden jodium verwerken c.q. organisch binden. Merkwaardig is echter dat vroeger zijn hormoonvoorziening tekort schoot, toen hij op ruim tweejarige leeftijd een groter wordende schildklier had, een laag PBI en een partiële dejoderingsstoornis. Wij moeten aannemen dat hij met een geringe stoornis in de organische binding, nu hij een vergrote schildklier heeft, in zijn hormoonbehoefte kan voorzien. Uit

het onderzoek bij zoon 3 blijkt dus, dat hoewel de gestoorde organische binding essentieel is, deze zeer zelden d.m.v. een perchloraat-test niet aan te tonen is.

De door ons onderzochte patiënten met het Pendred syndroom hebben geen medicijnen gebruikt, die de organische binding van het jodium kunnen remmen (zie hoofdstuk 9 § 3b). Wij hebben bij de patiënten met dit syndroom na het onderzoek met perchloraat, ter bepaling van de spontane daling der halsactiviteit, niet een tweede dosis ^{131}J gegeven wegens de gevaren van een te grote hoeveelheid radioactieve straling. Onze perchloraat-test zal door de spontane daling van de halsactiviteit weinig beïnvloed zijn, daar wij het perchloraat snel na de dosis ^{131}J gegeven hebben en daar de patiënten geen sterke blokkering van de organische binding hebben.

f. Beschouwingen over het gehoor

De gehoorstoornis bij het Pendred syndroom is een congenitale binnenoor-doofheid, die variërend van gering tot totaal kan zijn, met het grootste gehoorverlies voor hoge tonen.

Zoon 2 en 3 met het syndroom hebben totaal geen gehoorrest (tabel 12). Zoon 4 heeft een geringe gehoorrest met het grootste gehoorverlies voor hoge tonen, terwijl er geen beëngleiding is.

De vader heeft een goed gehoor; hij was zich niet bewust dat hij een gehoorstoornis had. Op grond van de gevonden stoornis in de organische binding (hij heeft 3 zoons met het Pendred syndroom) was bij hem een gehoorstoornis te verwachten, die dan ook gevonden is op zijn audiogram, nl. een gehoorverlies (een „dip”) tussen 2000 en 4000 Hz met een maximum verlies bij 3000 Hz van 30 db (gemiddeld rechts en links, weinig verschil tussen rechts en links; beëngleiding ongeveer gelijk aan luchtgeleiding). Het audiogram van de vader kan passen bij een lawaaidoofheid (de Wit 1940), hij heeft echter nooit aan langdurig lawaai bloot gestaan. Is er geen lawaai of schedeltrauma – dat ook een dergelijk beeld kan geven – als oorzaak van de gehoorstoornis bekend, dan is een dergelijk audiogram typisch voor een binnenoor-doofheid (de Wit 1963). De vader behoort met de door Fraser (e.a. 1961; 1964) beschreven gevallen tot de weinig bekende patiënten met het Pendred syndroom, die een zo geringe gehoorstoornis hebben, dat zij zelf niet beseften een verminderd gehoor te hebben. Als hij geen doofstomme kinderen had gehad, dan zou bij hem de diagnose Pendred syndroom

nooit overwogen zijn. Het is niet bewezen, dat de gehoorstoornis bij de vader congenitaal is, maar er zijn ook geen argumenten tegen om dit aan te nemen; er zijn bij hem geen andere oorzaken aan te wijzen, die een gehoorverlies teweeggebracht zouden kunnen hebben.

De doofheid is bij de drie zoons met het Pendred syndroom door hun ouders ontdekt in dezelfde tijd waarin hun struma opviel. Zij waren toen een jaar oud. Geen van de patiënten met het Pendred syndroom heeft middenoorziekten gehad; manifeste evenwichtstoornissen zijn evenmin bekend.

Bij de moeder en de oudste zoon, die deze aandoening niet hebben, is een normaal audiogram gevonden; ook de jongste zoon heeft een goed gehoor.

g. Genetische aspecten

Het Pendred syndroom is een autosomaal recessief erfelijke aandoening, waarbij zowel een stoornis in de organische binding van het jodium in de schildklier als ook doofheid behoort. Beide zijn het gevolg van eenzelfde abnormaal gen of worden veroorzaakt door twee nauw verbonden genen.

Bij de vader en bij de zoons 2, 3 en 4 komt het krop-dooft syndroom voor. Zij hebben een gestoorde organische binding, hoewel dit bij zoon 3 door middel van de perchloraat-test niet aangetoond kon worden; bij de zoons ontstond door de stoornis in de hormoon-synthese een struma, terwijl zowel de vader als de zoons een bij het syndroom passende gehoorstoornis hebben. De schildklier- en gehoorafwijking komt bij hen allen gecombineerd voor, terwijl in hun familie deze afwijkingen niet gecombineerd, noch afzonderlijk aanwezig waren (fig. 6). De moeder en zoon 1 en 5 hebben geen gestoorde organische binding, geen struma en een normaal audiogram (c.q. een goed gehoor). Omdat het Pendred syndroom bij de vader aanwezig was, hebben wij ook zijn broers en zusters onderzocht (tabel 11). De oudste broer kon niet onderzocht worden; bij de overige broers en zusters werd geen duidelijk vergrote schildklier gevonden, ook waren zij niet doof; de halsactiviteit 1 uur na een dosis ^{131}J was normaal en perchloraat deed de halsactiviteit niet dalen. Bij hen kon dus het syndroom niet aangetoond worden.

Het krop-dooft syndroom wordt beschouwd als een recessief erfelijke stoornis. De vader zal dan een homozygote en de moeder

een heterozygote drager van het (de) abnormale gen (genen) moeten zijn. Ook de drie doofstomme zoons (2, 3 en 4) zijn homozygote dragers. Het syndroom zou bij de beschreven familie ook als een dominant erfelijke stoornis beschouwd kunnen worden; de zoons zouden dan heterozygote dragers van het gen moeten zijn, de vader waarschijnlijk ook. Uit de gegevens van de beschreven familie is niet met zekerheid een conclusie te trekken omtrent de wijze van overerving van deze ziekte. Het meest waarschijnlijk is echter, dat er een recessief erfelijke stoornis bij deze familie bestaat. Slechts Stanbury (1960; Means e.a. 1963) beschouwt het Pendred syndroom als een dominant erfelijke aandoening (met een incomplete penetrantie). Alle andere auteurs zien het echter als een recessief erfelijke stoornis (zie hoofdstuk 6 § 11); met name blijkt uit het grote aantal patiënten van Fraser e.a. (1960, 1961) dat het syndroom een recessief erfelijke aandoening is; ook vindt Fraser (1963, 1964) in zijn nog grotere groep patiënten dezelfde wijze van overerving.

De moeder is een heterozygote draagster van het gen, zij heeft geen struma, haar audiogram is normaal en zij heeft geen stoornis in de organische binding (perchloraat-test normaal). Dit is in overeenstemming met de gegevens uit de literatuur en onze uitkomsten van het onderzoek in de doofstommeninstituten, die aangeven, dat het niet mogelijk is onderscheid te maken tussen heterozygote dragers van het gen en normale personen. Het is ook niet na te gaan of er onder de broers en zusters van de vader heterozygoten voorkomen.

Het Pendred syndroom komt zelden in meer dan één generatie voor (hoofdstuk 6 § 11). Uiteraard wel bij kinderen uit een huwelijk van twee patiënten met deze ziekte (Johnsen 1958; Fraser 1960). Johnsen (1958) beschrijft een vrouw met het Pendred syndroom, gehuwd met een „normale” man, die echter een heterozygote drager van het gen moet zijn, want twee van hun vier kinderen hebben eveneens het krop-dooft syndroom. Baschieri e.a. (1963) beschrijven twee analoge gevallen. De door ons onderzochte familie is vergelijkbaar met deze patiënten van Johnsen (1958) en van Baschieri e.a. (1963). Ook bij het meisje J. L. (patiënt 8) van de Joh. C. Amman-school (hoofdstuk 9 § 3e) zou de stoornis in twee generaties kunnen voorkomen.

h. Therapeutische consequenties

Voor de vader, die 43 jaar is, in een euthyreotische toestand ver-

keert en geen struma heeft, is therapie niet noodzakelijk. De drie doofstomme zoons hebben een langzaam groter wordend struma; zij zijn (nog) euthyreotisch door de compensatoire schildkliervergroting. Het is te verwachten dat hun schildklier nog groter zal worden, zeker in de puberteit, waarbij het ontstaan van een hypothyreoidie niet uitgesloten is. Op den duur zullen waarschijnlijk in hun thans nog diffuse struma nodi ontstaan. De kans is groot, dat zonder therapie met schildklierhormoon het struma zo groot zal worden, dat strumectomie noodzakelijk wordt met de mogelijkheid van post-operatief toch weer recidiveren van het struma.

Voor deze zoons is een continue behandeling met schildklierhormoon de aangewezen therapie. Hierdoor zal hun struma kleiner worden, wellicht verdwijnen; er zullen geen nodi ontstaan en een eventuele strumectomie wordt hun bespaard. De dosis schildklierhormoon zal individueel vastgesteld moeten worden. De dosis moet zo groot zijn, dat de patiënt euthyreotisch is en dat de TSH-productie door de hypofyse geremd wordt, zodat het struma niet groter wordt, maar in grootte afneemt (c.q. verdwijnt). Uiteraard mag de dosis niet te hoog zijn, zodat hyperthyreotische verschijnselen ontstaan. Bij deze drie kinderen is het niet juist de therapie te beoordelen door meting van de halsactiviteit na een speurdosis ¹³¹J, wegens de kans op een te grote radioactieve straling. (Zie ook hoofdstuk 6 § 13.)

i. Een geconditioneerde dejoderingsstoornis

De perifere dejoderingscapaciteit is d.m.v. intraveneus toegediend radioactief DIT' onderzocht bij de ouders en de kinderen (behalve bij de jongste zoon). Bij allen werd een normale perifere dejodering gevonden. De hoeveelheid onveranderd DIT' in de urineporties varieerde bij hen van 0 tot 11 % van de urineactiviteit (tabel 13). Deze waarden komen overeen met de gegevens van Stanbury e.a. (1956a), die bij controlepersonen 2 tot 27 % van de urineactiviteit als onveranderd DIT' aantreffen; de waarden komen eveneens overeen met die van onze controlepersonen.

Het onderzoek naar de perifere dejodering is verricht, omdat elders (vgl. dit hoofdstuk § 1) bij zoon 3, toen hij 2½ jaar oud was, een partiële dejoderingsstoornis gevonden is. Zoon 3 was in die tijd klinisch niet hypothyreotisch, maar zijn schildklier was wel snel groter geworden en het PBI was toen 0.7 µg %. Er was toen een

misschien slechts subklinische, passagère hypothyreoidie. Na toediening van radioactief DIT' was toen in de eerste portie urine (na 1 uur 49 minuten) ongeveer 75 % van de urineactiviteit als onveranderd DIT' aanwezig; in de twee volgende porties (na 2 en 4 uur) was ± 60 % en in de laatste (na 7 uur) ± 40 % van de urineactiviteit onveranderd DIT'. Deze getallen zijn lager dan die welke bij patiënten met een dejodasedefect gevonden worden; Stanbury e.a. (1956b) vonden bij dergelijke patiënten in de eerste twee porties meer dan 90 % van de urineactiviteit als DIT' en Ramackers en Coenegracht (1958) meer dan 85 %. (In de urineportie van 2 tot 4 uur na de injectie vonden genoemde auteurs meer dan 75 % DIT'.)

Zoon 3 had dus geen dejodasedefect – een stoornis die ook niet verdwijnen kan – maar een partiële dejoderingsstoornis die nu niet meer aanwezig is. Hij is nu ook euthyreotisch, heeft een niet meer snel groter wordend struma en een normaal PBI. De geconditioneerde dejoderingsstoornis van zoon 3 is vergelijkbaar met die van de patiënten van Werner e.a. (1957b), Mosier e.a. (1958), Gardner e.a. (1959) en Courvoisier e.a. (1959); met name is zoon 3 vergelijkbaar met die hypothyreotische patiënten van Gardner e.a. (1959) en van Haddad en Sidbury (1959), die behalve een stoornis in de organische binding ook een partiële dejoderingsstoornis hadden. Evenals bij de patiënten van Mosier e.a. (1958), is de partiële dejoderingsstoornis niet meer aan te tonen nu zoon 3 in een euthyreotische toestand verkeert.

Zoals ook eerder uiteengezet werd (hoofdstuk 4B § 6b), is waarschijnlijk de hypothyreotische toestand van zoon 3 de oorzaak geweest van de verminderde dejoderingscapaciteit. Dat deze echter fundamenteel ongestoord is blijkt uit de normale uitkomsten van het onderzoek nu hij euthyreotisch is.

Zoon 3 is een patiënt met het Pendred syndroom, die ook een geconditioneerde dejoderingsstoornis gehad heeft. Voor zover ons bekend, is deze laatste stoornis niet eerder bij een patiënt met dit syndroom beschreven. De meeste patiënten met het krop-doofheid syndroom hebben namelijk geen hypothyreoidie, die de oorzaak kan zijn van een partiële dejoderingsstoornis; ook hebben niet alle hypothyreotici een gestoorde dejodering. Het syndroom zelf is niet de oorzaak van een dejoderingsstoornis. Dit is theoretisch ook niet te verwachten, ook hebben de vader en zoon 2 en 4, die voorbeelden van het Pendred syndroom zijn, een normale perifere dejodering. Dit is eveneens gevonden door von Harnack c.s. (1961, 1962).

k. De diagnose Pendred syndroom

Het krop-dooftheid syndroom is, zoals gezegd, gekenmerkt door een sporadische krop, een stoornis in de organische binding van het jodium in de schildklier en een congenitale perceptiedooftheid met het grootste gehoorverlies voor hoge tonen.

De diagnose is gesteld bij de vader en bij drie van zijn vijf kinderen. Bij de vader is de diagnose gesteld op grond van de gestoorde perchloraat-test en de door audiometrisch onderzoek gevonden gehoorvermindering.

Bij zoon 2 is op grond van de gestoorde perchloraat-test, het struma en de congenitale perceptiedooftheid de diagnose gesteld. Als gevolg van de gestoorde organische binding heeft hij een struma en door de dooftheid is hij stom.

Bij zoon 3 was de perchloraat-test ongestoord; toch moeten wij aannemen, zoals eerder uiteengezet is (vgl. dit hoofdstuk § 2e), dat hij een geringe stoornis in de organische binding heeft. Ook hij heeft een congenitale perceptiedooftheid, waardoor hij stom is. Bij zijn vader en bij twee van zijn broers komt eveneens het syndroom voor. Die twee broers hebben een struma, evenals hijzelf. Er is geen andere verklaring voor het bestaan van zijn struma dan een stoornis in de organische binding, hetgeen uit het volgende blijkt: a) Er is geen deficientie van enige betekenis aan exogeen jodium; b) het jodiumconcentrerend vermogen van de schildklier is niet gestoord blijkens de halsactiviteit 1 uur na een speurdosis ^{131}J ; c) voor het bestaan van een koppelingsdefect zijn geen aanwijzingen; wij hebben echter geen onderzoek kunnen verrichten om deze stoornis met zekerheid uit te sluiten; het is echter zeer onwaarschijnlijk dat in een familie met het Pendred syndroom, dus met een stoornis in de organische binding, ook nog een koppelingsdefect zou voorkomen; de mogelijkheid is echter niet uitgesloten, dat een abnormaal thyreoglobuline zowel een koppelingsdefect als een partiële stoornis in de organische binding kan veroorzaken (Wiener en Lindeboom 1964), bij de vader en bij zoon 2 en 4 zou dit dan ook kunnen voorkomen; d) er zijn geen aanwijzingen voor het bestaan van een stoornis in de hydrolyse van thyreoglobuline, daar er een normaal PBI en BEI zijn; e) er is geen dejodasedefect, gezien de normale uitkomsten van het onderzoek met radioactief DIT.

Bij zoon 4 is de diagnose gesteld op dezelfde gronden als bij zoon 2.

De diagnose Pendred syndroom is niet gesteld bij de moeder en de oudste zoon, omdat de perchloraat-test ongestoord was, het audiogram geen afwijkingen vertoonde en zij geen struma hadden. Bij de jongste zoon en bij 2 broers en 2 zusters van de vader is de diagnose niet gesteld, omdat de perchloraat-test normaal uitviel en omdat zij niet doof waren noch een struma hadden. Ook is aangenomen dat de oudste broer van de vader, de broers en zusters van de moeder en de grootouders het syndroom niet hadden, daar zij niet doof waren en geen struma hadden.

§ 3. SAMENVATTING

Een gezin werd beschreven, waarin het Pendred syndroom voorkwam bij de vader en bij drie van zijn vijf kinderen (fig. 6).

Wat de verschillende kenmerken van het krop-dooftheid syndroom bij deze familie betreft:

- a. het struma. Deze compensatoire schildkliervergroting kan variëren van een even palpabele schildklier tot een groot struma; van de eerste was de vader een voorbeeld. De zonen 2, 3 en 4 (tabel 9) hadden een struma.
- b. de congenitale perceptiedooftheid. Deze is soms slechts door audiometrisch onderzoek aan te tonen. Dit was het geval bij de vader, die zich dan ook van een gehoorstoornis niet bewust was. Meestal is bij het Pendred syndroom de dooftheid ernstig: zoon 2, 3 en 4 waren doofstom. Slechts zoon 4 had nog een geringe gehoorrest met het grootste gehoorverlies voor hoge tonen, hetgeen bij dit ziektebeeld past (tabel 12).
- c. de stoornis in de organische binding van het jodium, welke door de perchloraat-test aangetoond kan worden. Deze test was gestoord bij de vader en bij zoon 2 en 4 (fig. 8 en tabel 10). Bij zoon 3 viel de perchloraat-test normaal uit, maar wij hebben toch moeten aannemen, dat hij een lichte stoornis in de organische binding had (vgl. dit hoofdstuk § 2e en k).

Het Pendred syndroom komt hier in twee generaties voor, hetgeen zelden gevonden is in families met deze recessief erfelijke aandoening. Bij de moeder en bij de oudste en jongste zoon (zoon 1 en 5) kwam het Pendred syndroom niet voor; zij hadden een normale perchloraat-test, hadden geen struma en waren niet doof. Ook bij de broers en zusters van de vader kon het Pendred syndroom niet aan-

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

hypothyroid condition of the patient. In conclusion, disturbed secretion and peripheral metabolism of the thyroid hormones are briefly discussed. For convenience' sake, the major aspects of each disturbance are brought together and discussed at the bottom of the paragraph on the disturbance.

Following a survey in chapter 5 of the available literature covering 235 patients with Pendred's syndrome, the characteristics of this disorder are discussed at length in chapter 6.

The incidence of the goitre-deafness syndrome is estimated at 1 to 5 on 100,000 inhabitants.

A goitre is to be considered a compensatory enlargement of the thyroid under the influence of an increased production of TSH, which, in turn, is the result of a (threatening) inadequacy of the production of thyroid hormones. Consequently, the onset of a goitre mostly occurs at the time of puberty, when there is a physiologically increased need for hormones. Sometimes however the goitre is already present at birth. The goitre, which initially is diffuse, mostly becomes nodular later on, and may vary in size from a hardly palpable organ to a large goitre of over 200 grams. But for adequate therapy with thyroxine, the goitre mostly increases in size, showing a marked tendency to recur following thyroidectomy, so that many patients have been operated upon more than once, sometimes three or four times. From the point of view of pathological anatomy, marked epithelial proliferation is particularly striking. Cases of proven malignant degeneration have, however, not been reported.

Most patients are euthyroid; it is not quite clear how it is possible that hypothyroidism occurs in some patients – even cretins with the syndrome have been described.

The disturbed hearing accompanying Pendred's syndrome is a congenital perception deafness with the greatest loss of hearing for high tones. The degree of deafness varies. Most patients suffer either from total or serious deafness, as a result of which they are frequently dumb. However, some of them are not aware of a slightly disturbed hearing, which can then only be demonstrated by audiometry. The exact localization of the deafness has yet to be established. The deafness is not the result of hypothyroidism. Maybe the auditory organ of patients with Pendred's syndrome is more than normally susceptible to exogenous lesions.

Studies with the aid of radioiodine sometimes show a rapidly increasing neck activity, i.e. a high avidity of the thyroid to iodine.

In other cases, however, the neck activity is normal or even reduced, so that this often provides little support for the diagnosis. However, this is not so in the study with perchlorate. Thiocyanate or perchlorate not only inhibit the concentrating ability of the thyroid for iodine, but they also eliminate the unbound iodine, i.e. the iodide, from the thyroid. In patients with disturbed organic binding, perchlorate administered following a tracer dose of ^{131}I induces a decrease in the neck activity. In patients with Pendred's syndrome, i.e. individuals with disturbed organic binding, perchlorate causes 15 to 80 % of the neck activity to disappear, as is evidenced by data from the literature.

Initially, the diagnosis Pendred's syndrome was established on the basis of the familial co-existence of sporadic goitre and congenital perception deafness. After the studies by Morgans and Trotter the disturbed organic binding should, to our mind, be considered of major importance, and actually is indispensable for the establishment of diagnosis. In fact, goitre may be absent and, in some instances, the auditory disturbance is very slight or only demonstrable through audiometry. Though rare, there are cases of co-existent sporadic goitre and deafness without disturbance in the organic binding, in which, therefore, the diagnosis Pendred's syndrome is not justified. However, it should be taken into account that there is evidence that sometimes a slight disturbance in the organic binding may not be demonstrable by the perchlorate test. So, there may be cases of the goitre-deafness syndrome in which a normal perchlorate test is seen. However, this statement should never be used indiscriminately.

The syndrome, like most diseases of the thyroid, is more frequent in women than in men. Fraser and the authors who quote him think, though probably wrongly, that the disorder is equally distributed amongst either sex.

Pendred's syndrome is a recessive hereditary disease. On an average, 25 % of the children of those families where the disease occurs, are affected. The disorder is mostly confined to one generation. In all children from the few marriages that have been described between patients with Pendred's syndrome, the disorder was demonstrable. The co-existence of deafness and disorder of the thyroid is being regarded as multiple effects of one and the same gene or as the consequence of two closely linked genes.

It is impossible to differentiate between normals and supposed heterozygotes.

Iodine deficiency plays no role in the etiology of the goitre-deafness syndrome. Iodine deficiency, if present, has no influence on the establishment or exclusion of the diagnosis. Most authors regard Pendred's syndrome as a consequence of an enzymatic disorder. As a result of a deficiency of the enzyme peroxidase which oxidizes iodine in the thyroid, there is a disturbed organic binding. Lenz (von Harnack et al. 1961) has suggested an attractive hypothesis regarding the cause of the co-existence of goitre and deafness. He supposes that iodine must be bound organically to one or other molecule for the formation and function of the auditory organ as well as for the formation of thyroxine. This theory explains the co-existence of goitre and deafness in case of a disturbance in the organic binding (Pendred's syndrome), but also in the presence of an iodine deficiency (endemic cretinism). Furthermore, this theory can explain why in other disturbances in the synthesis of thyroid hormones deafness is not described.

Therapeutically, it is as yet impossible to do anything to improve the hearing of the patients. However, they should at any rate be given an adequate dose of thyroid hormone. This ensures a euthyroid state, a diminution of the goitre, sometimes a disappearance of nodules, and it eliminates the possible necessity of thyroidectomy, preventing at the same time a recurrence. In the final paragraph of chapter 6 it is explained why, to our mind, there are no basic differences between Pendred's syndrome and the disorder as described by Stanbury and Hedge.

Chapter 7 deals with the methods used in our own studies and chapter 8 with the studies in controls. We have regarded a perchlorate test as disturbed, when perchlorate caused over 20 % of the neck activity to disappear.

Chapter 9 is devoted to studies conducted at Joh. C. Amman-school, an institution for the deaf-and-dumb. Amongst the 113 pupils who were examined, we encountered 7 patients with Pendred's syndrome. This concerned isolated cases, since the syndrome was not demonstrable in their parents nor in their brothers and sisters. The thyroid of the 7 children varied from non-palpable to markedly enlarged. All 7 children were, of course, deaf – because we had examined a selected group – and they had no or only a slight hearing rest. In four of them deafness might have been worsened by other influences, known to be capable of damaging hearing. The reduction of the neck activity in the 7 children ranged from 23 to 31 %.

Chapter 10 deals with the studies conducted at Prof. H. Burger-school, another institution for the deaf-and-dumb, where we have not performed the perchlorate test in all of the children, but only in those who had a well palpable or enlarged thyroid. This was the case in 26 out of the 215 pupils, and in one of these 26 children the perchlorate test proved abnormal. According to our criteria this concerned a patient with Pendred's syndrome, and this, too, was an isolated case. Perchlorate caused 26 % of the neck activity to disappear; the thyroid was well palpable, and the child had a congenital perception deafness with the greatest loss of hearing for high tones.

In either school we encountered a few children – even some familial cases – with a goitre and a congenital perception deafness, but in whom the perchlorate test proved normal. So, in these children, the diagnosis Pendred's syndrome could not be established. Although a slight iodine deficiency could not be altogether excluded, it is yet obvious that in a patient with probably sporadic goitre associated with congenital deafness, the diagnosis goitre-deafness syndrome may not be established in the absence of a perchlorate test.

Chapter 11 describes a family with the goitre-deafness syndrome. This was encountered in the father as well as in three of his five children. These three children showed a goitre, and were deaf and dumb due to congenital perception deafness. In two of them the perchlorate test was abnormal, and in the third child we were more or less compelled to conclude that it had a disturbance, though not serious, in the organic binding.

The results of the study in the father, who was always regarded as an entirely healthy individual, are important. He had a hardly palpable thyroid and was not deaf. Yet the perchlorate test proved abnormal, and he had a slightly disturbed hearing in the high tones – a diminution of hearing only demonstrable by audiometry.

Pendred's syndrome occurs in this family in two generations, which is only seldom described. It is very likely that the father is homozygote for the gene (the genes) causative of the syndrome, whereas the mother is heterozygote. No abnormalities were found in the mother and in the two children with unimpaired hearing, nor in the brothers and sisters of the father. In none of the members of the family there existed any indications for hypothyroidism. The parents and the children showed normal peripheral deiodination capacity. In the past, in one of the children in whom at present Pendred's syndrome was encountered, a partial deiodinase defect was

demonstrated; this has probably been a conditioned disturbance.

In the 12 cases of Pendred's syndrome described, the cause of the goitre that was found in some of them, has now been clarified as a result of the study we conducted; also, the presence of deafness but not its cause, can be explained.

Unfortunately, there are no therapeutic possibilities to improve the hearing of the 12 patients. The 11 children will have to be treated with thyroid hormone, so that during their growth period, specifically during puberty, they will continue to be in a euthyroid state. This therapy counteracts the development of goitre in those who are not yet affected with it. In those in whom a goitre is present, the latter will either diminish in size or disappear, and the need of thyroidectomy which in the past had been repeatedly necessary for many patients, will be obviated.

AFKORTINGEN

BEI	met butanol extraheerbaar jodium
BE ¹³¹ I	radioactief BEI
BII	niet met butanol extraheerbaar jodium
BI ¹³¹ I	radioactief BII
BM	grondstofwisseling
db	decibel
DIT	dijodotyrosine
D ¹³¹ IT	radioactief DIT
Hz	Hertz
¹²⁷ J	stabiel jodium
¹³¹ J	radioactief jodium
MIT	monojodotyrosine
M ¹³¹ IT	radioactief MIT
P	percentielen
PBI	aan eiwit gebonden jodium
PB ¹³¹ I	radioactief PBI
TBG	thyroxine bindend globuline
TSH	schildklier stimulerend hormoon
T ₃	3 : 5 : 3'-l-trijodothyronine
T ₄	3 : 5 : 3' : 5'-l-tetraiodothyronine - thyroxine

LITERATUUR

- Ainger L. E., Kelley V. C. (1955) Familial athyreotic cretinism: report of 3 cases. *J. clin. Endocrin.* **15**, 469
- Albert A., Keating F. R. Jr. (1951) Metabolic studies with I^{131} labeled thyroid compounds: distribution and excretion of radiiodotyrosine in human beings. *J. clin. Endocrin.* **11**, 996
- Alexander N. M. (1959) Iodide peroxidase in rat thyroid and salivary glands and its inhibition by antithyroid compounds. *J. biol. Chem.* **234**, 1530
- Andersen H. J. (1961) Studies of hypothyroidism in children. *Acta paediat.*, Uppsala **50**, suppl. 125
- Anderson G. S., Bird T. (1961) Congenital iodide goitre in twins. *Lancet* **ii**, 742
- Astwood E. B. (1951) The use of antithyroid drugs during pregnancy. *J. clin. Endocrin.* **11**, 1045
- Aulbers B. J. M. (1959) Erfelijke aangeboren doofheid in Zuid-Holland. Proefschrift Amsterdam. Waltman, Delft
- Barker S. B., Humphrey M. J., Soley M. H. (1951) The clinical determination of protein-bound iodine. *J. clin. Invest.* **30**, 55
- Bartels E. C. (1945) Hyperthyroidism developing in a cretin. *Surg. Clin. N. Amer.* **25**, 672
- Baschieri L., Benedetti G., De Luca F., Negri M. (1963) Evaluation and limitations of the perchlorate test in the study of thyroid function. *J. clin. Endocrin.* **23**, 786
- Baschieri L., De Luca F., Negri M., Benedetti G. A., Cassano C. (1961) Patologia tiroidea da difetti enzimatici. *Folia endocrin.* **14**, 601
- Batsakis J. G., Nishiyama R. H. (1962) Deafness with sporadic goiter - Pendred's Syndrome. *Arch. Otolaryng.* **76**, 401
- Beckers C., De Visscher M. (1962) Proteolytic activity of thyroid enzymes in endemic goiter. *J. clin. Endocrin.* **22**, 711
- Beierwaltes W. H., Robbins J. (1959) Familial increase in the thyroxine-binding sites in serum alpha globulin. *J. clin. Invest.* **38**, 1683
- Beisel W. R., Zainal H., Hane S., DiRaimondo V. C., Forsham P. H. (1962) Low thyroidal iodine uptake with euthyroidism associated with deficient thyroid-binding globulin but normal cortisol binding. *J. clin. Endocrin.* **22**, 1165
- Belyavin G., Trotter W. R. (1959) Investigations of thyroid antigens reacting with Hashimoto sera. *Lancet* **i**, 648
- Benua R. S., Dobyns B. M., Nimmer A. (1955) Triiodothyronine in the serum of patients treated with radioactive iodine. *J. clin. Endocrin.* **15**, 1367
- Bérard F., Pinel J. (1957) Surdit  par myxo d me. *Ann. Oto-Laryng.* **74**, 831
- Berson S. A. (1956) Pathways of iodine metabolism. *Amer. J. Med.* **20**, 653
- Blizzard R. M. (1960) Inherited defects of thyroid hormone synthesis and metabolism. *Metabolism* **9**, 232
- Block R. J., Werner S. C., Mandl R. H., Row V. V., Radichevich I. (1960) The probable presence of diiodotyrosine and of monoiodotyrosine in human serum. A discrepancy between the distribution of iodo compounds when estimated by I^{131} and by I^{127} . *Arch. Biochem.* **88**, 98
- Blom P. S. (1963) Persoonlijke mededeling
- Bloom V. R. (1961) Goitrous hypothyroidism simulating thyrotoxicosis. *Acta paediat.*, Uppsala **50**, 411
- Brain W. R. (1927) Heredity in simple goitre. *Quart. J. Med.* **20**, 303
- Branch L. K., Tuthill S. W. (1957) Goiters in twins resulting from propylthiouracil given during pregnancy. *Ann. intern. Med.* **46**, 145
- Brown J., Solomon D. H. (1958) Mechanism of antithyroid effects of a sulfonyl-urea in the rat. *Endocrinology* **63**, 473
- Brown-Grant K. (1961) Extrathyroidal iodide concentrating mechanisms. *Physiol. Rev.* **41**, 189
- Buchanan J., Crooks J. (1959) Goitrous cretinism. *Scot. med. J.* **4**, 115
- Buchanan W. W., Koutras D. A., Alexander W. D., Crooks J., Richmond M. H., Macdonald E. M., Wayne E. J. (1961) Iodine metabolism in Hashimoto's thyroiditis. *J. clin. Endocrin.* **21**, 806
- Burkinshaw J. H. (1959) Myxoedema, goitre and nerve deafness in a child born in London. *Proc. roy. Soc. Med.* **52**, 1037
- Cameron C. (1960) Normal and abnormal di-iodo-l-tyrosine metabolism in human subjects. *Biochem. J.* **74**, 323
- Chavarria C., Mu os-Ferreira G., Guevara G., Rupp J. J., Paschkis K. E. (1960) Butanol-insoluble iodinated compound in the plasma of a goitrous cretin. *J. clin. Endocrin.* **20**, 894
- Choufoer J. C. (1961) Further observations on congenital hypothyroidism with defective dehalogenation of iodotyrosines. *Advanc. Thyroid Res.*, ed. R. Pitt-Rivers p. 36 Pergamon Press, London
- Choufoer J. C., Kassenaar A. A. H., Querido A. (1960) The syndrome of congenital hypothyroidism with defective dehalogenation of iodotyrosines. Further observations and a discussion of the pathophysiology. *J. clin. Endocrin.* **20**, 983
- Choufoer J. C., Querido A. (1959) Aangeboren stoornissen in de productie van schildklierhormon. *Folia med. Neerl.* **2**, 186
- Clayton G. W., Smith J. D., Leiser A. (1958) Familial goiter with defect in intrinsic metabolism of thyroxine without hypothyroidism. *J. Pediat.* **52**, 129
- Coenegracht J., Ramaekers L. H. J. (1958) Aangeboren stoornis in de omzetting van anorganisch jodide tot organisch gebonden jodium. *Maandschr. Kinder-geneesk.* **26**, 369
- Costa A., Cottino F. (1963) Research on iodine metabolism in endemic goiter in Piedmont. *Metabolism* **12**, 35
- Costa A., Cottino F., Ferraris G. M., Fregola G., Marocco F. (1961) Comparisons between endemic goiter, cretinism, deaf-mutism, and sporadic goiter, cretinism, deaf-mutism. *Advanc. Thyroid Res.*, ed. R. Pitt-Rivers, p. 289. Pergamon Press, London
- Costa A., Cottino F., Ferraris G. M., Marchis E., Marocco F., Mortara M., Pietra R. (1953) *Medicina, Parma* **3**, 455. Geciteerd naar Stanbury J. B., McGirr E. M. (1957) *Amer. J. Med.* **22**, 712

- Costa A., Ferraris G. M. (1963) Surdimutité goitreuse familiale sporadique et surdimutité goitreuse familiale endémique. *Ann. Endocrin.* **24**, 23
- Cottino F., Fregola G., Zoppetti G. (1959) Recherches sur l'hormogénèse de la thyroïde goitreuse. *Ann. Endocrin.* **20**, 445
- Courvoisier B., DeGroot L. J., Stanbury J. B., Béraud Th., Koralnik L. (1959) Insuffisances thyroïdiennes par anomalies congénitales de la synthèse hormonale. *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 973
- Crawford J. D. (1956) Goiters in childhood. *Pediatrics* **17**, 437
- Decourt J., De Gennes J. L., Savoie J. C., Jungers P. (1962) Etude de 3 cas de goitre avec surdimutité dans une même fratrie (Syndrome de Pendred). *Ann. Endocrin.* **23**, 381
- DeGroot L. J., Davis A. M. (1962a) Studies on the biosynthesis of iodotyrosines: a soluble thyroidal iodide-peroxidase tyrosine-iodinase system. *Endocrinology* **70**, 492
- DeGroot L. J., Davis A. M. (1962b) Studies on the biosynthesis of iodotyrosines: the relationship of peroxidase, catalase and cytochrome oxidase. *Endocrinology* **70**, 505
- DeGroot L. J., Davis A. M. (1962c) Studies on the biosynthesis of iodotyrosines. Reduced pyridine nucleotide peroxidation by a thyroidal-iodinating enzyme. *Biochim. biophys. Acta* **59**, 581
- DeGroot L. J., Postel S., Litvak J., Stanbury J. B. (1958) Peptide-linked iodotyrosines and iodothyronines in the blood of a patient with congenital goiter. *J. clin. Endocrin.* **18**, 158
- DeGroot L. J., Stanbury J. B. (1959) The syndrome of congenital goiter with butanol-insoluble serum iodine. *Amer. J. Med.* **27**, 586
- De Luca F., Salabè G., Benedetti G. A. (1961) Rilievi su alcuni casi di gozzo enzimatico da difetto di perossidasi con carattere familiare. *Folia endocrin* **14**, 189
- Deraemaeker R. (1956) Congenital deafness and goiter. *Amer. J. hum. Genet.* **8**, 253
- Despons J. (1954) De quelques troubles auriculaires dans le myxoedème. *J. franç. Oto-Rhino-Laryng.* **3**, 788
- Deutsch M. E. (1960) Endemic cretinism and deaf-mutism. *Lancet* **ii**, 769
- DiGeorge A. M., d'Angelo S. A., Paschkis K. E. (1957) Thyro-pituitary relationships in children with cretinism and hypothyroidism. *J. clin. Endocrin.* **17**, 842
- DiGeorge A. M., Paschkis K. E. (1957) Sporadic hypothyroidism associated with goiter. *J. clin. Endocrin.* **17**, 645
- Dimitriadou A., Fraser T. R., Slater J. D. H., Wagner H. (1961) Iodine transfer within the thyroid in non-toxic goitre. *Advanc. Thyroid Res.*, ed. R. Pitt-Rivers p. 313 Pergamon Press, London
- Dokter H. J. (1958) Anti-thyreoid stoffen en aangeboren misvormingen. Proefschrift Amsterdam. Oosterbaan en Le Cointre, Goes
- Dokter H. J. (1961) De betekenis van de schildklierfunctie voor het optreden van aangeboren misvormingen. *Huisarts en wetenschap* **4**, 183
- Doniach I., Fraser R. (1950) Effect of resorcinol on the thyroid uptake of I^{131} in rats. *Lancet* **i**, 855
- Dorff G. B. (1934) Sporadic cretinism in one of twins. *Amer. J. Dis. Child.* **48**, 1316
- Dowling J. T., Ingbar S. H., Freinkel N. (1961) Abnormal iodoproteins in the blood of eumetabolic goitrous adults. *J. clin. Endocrin.* **21**, 1390
- Dumont J. E., Ermans A. M., Bastenie P. A. (1963) Thyroid function in a goiter endemic. V. Mechanism of thyroid failure in the Uele endemic cretins. *J. clin. Endocrin.* **23**, 847
- Dunn J. T., Stanbury J. B. (1958) The metabolism of 3:3':5'-triiodothyronine in man. *J. clin. Endocrin.* **18**, 713
- Edwards D. A. W., Rowlands E. N., Trotter W. R. (1954) The mechanism of the goitrogenic action of p-aminosalicylic acid. *Lancet* **ii**, 1051
- Eggenberger H. (1934) Resultaten van een meer dan tien jaren doorgevoerde jodiumprophylaxe tegen endemische krop. Met een vergelijkend onderzoek over krop in Zwitserland en Nederland. *Geneesk. bladen* **32**, 77
- Elman D. S. (1958) Familial association of nerve deafness with nodular goiter and thyroid carcinoma. *New Engl. J. Med.* **259**, 219
- Elphinstone N. (1953) Thiouracil in pregnancy. Its effect on the foetus. *Lancet* **i**, 1281
- Eugster J. (1938) Zur Erblichkeitsfrage des endemischen Kretinismus. *Arch. Klaus-Stift. VererbForsch.* **13**, 383
- Everberg G. (1958) Discussie bij Johnsen S. *Acta oto-laryng.*, Stockh. Suppl. **140**, 168
- Fawcett D. M., Kirkwood S. (1954) Tyrosine iodinase. *J. biol. Chem.* **209**, 249
- Federman D., Robbins J., Rall J. E. (1958) Some observations on cretinism and its treatment. *New Engl. J. Med.* **259**, 610
- Fellinger K., Höfer R., Vetter H. (1957) The disturbance in iodine metabolism produced by thyroid surgery. *J. clin. Endocrin.* **17**, 483
- Fishman J., Fraser F. C., Watanabe M., Sodhi H. S., Beck J. C. (1960) Familial nerve deafness and goitre. *Canad. med. Ass. J.* **83**, 889
- Fletcher P. E., Litvak J., Stanbury J. B. (1958) The capacity of normal man to deiodinate iodotyrosine. *Acta endocrin., Kbh.* **29**, 307
- Florsheim W. H., Dowling J. T., Meister L., Bodfish R. E. (1962) Familial elevation of serum thyroxine-binding capacity. *J. clin. Endocrin.* **22**, 735
- Floyd J. C. Jr., Beierwaltes W. H., Dodson V. N., Carr E. A. Jr. (1960) Defective iodination of tyrosine a cause of nodular goiter? *J. clin. Endocrin.* **20**, 881
- Fraser G. R. (1959) Four cases of sporadic goitre and congenital deafness. *Proc. roy. Soc. Med.* **52**, 1039
- Fraser G. R. (1961) Cretinism and taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Lancet* **i**, 964
- Fraser G. R. (1963) Persoonlijke mededeling.
- Fraser G. R. (1964) Genetical aspects of thyroid disease. The thyroid gland ed. R. Pitt-Rivers, W. R. Trotter **2**, p. 271 Butterworths, London
- Fraser G. R., Harris H., Robson E. B. (1959) A new genetically determined plasma-protein in man. *Lancet* **i**, 1023
- Fraser G. R., Morgans M. E., Trotter W. R. (1960) The syndrome of sporadic goitre and congenital deafness. *Quart. J. Med.* **29**, 279
- Fraser G. R., Morgans M. E., Trotter W. R. (1961) Sporadic goitre with congenital deafness (Pendred's syndrome). *Advanc. Thyroid Res.*, ed. R. Pitt-Rivers p. 19 Pergamon Press, London
- Fraser T. R., Garrod O., Hanno M. G. W., Jadresic A. (1954) Antithyroid

- activity and toxicity of mercazole and neo-mercazole. *J. clin. Endocrin.* **14**, 1230
- Friedlieb O. P. (1951) The coexistence of goiter and deaf-mutism. *Surgery* **30**, 496
- Gardner J. U., Hayles A. B., Woolner L. B., Owen C. A. Jr. (1959) Iodine metabolism in goitrous cretins. *J. clin. Endocrin.* **19**, 638
- Grayson R. R. (1960) Factors which influence the radioactive iodine thyroidal uptake test. *Amer. J. Med.* **28**, 397
- Greenwald I. (1959) The relation of endemic goiter to deaf-mutism. *Arch. Otolaryng.* **70**, 541
- Gross J., Pitt-Rivers R. (1952a) The identification of 3:5:3'-L-triiodothyronine in human plasma. *Lancet* **i**, 439
- Gross J., Pitt-Rivers R. (1952b) Physiological activity of 3:5:3'-L-triiodothyronine. *Lancet* **i**, 593
- Gross J., Pitt-Rivers R. (1953a) 3:5:3'-Triiodothyronine. 1. Isolation from thyroid gland and synthesis. *Biochem. J.* **53**, 645
- Gross J., Pitt-Rivers R. (1953b) 3:5:3'-Triiodothyronine. 2. Physiological activity. *Biochem. J.* **53**, 652
- Gross J., Pitt-Rivers R., Trotter W. R. (1952) Effect of 3:5:3'-L-triiodothyronine in myxoedema. *Lancet* **i**, 1044
- Grumbach M. M., Werner S. C. (1956) Transfer of thyroid hormone across the human placenta at term. *J. clin. Endocrin.* **16**, 1392
- Haddad H. M., Sidbury J. B. Jr. (1959) Defect of the iodinating system in congenital goitrous cretinism: report of a case with biochemical studies. *J. clin. Endocrin.* **19**, 1446
- Halmi N. S. (1957) Factors influencing the thyroidal iodide pump. *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology* **10**, 79. Churchill, London
- Halmi N. S., Pitt-Rivers R. (1962) The iodide pools of the rat thyroid. *Endocrinology* **70**, 660
- Hamilton J. G., Soley M. H., Reilly W. A., Eichorn K. B. (1943) Radioactive iodine studies in childhood hypothyroidism. *Amer. J. Dis. Child.* **66**, 495
- Harnack G. A. von, Horst W. (1962) Genetisch bedingte Störung der Schilddrüsenhormonsynthese mit Kropf und Schwerhörigkeit. *Fortschritte der Schilddrüsenforschung*, herausg. K. Oberdisse, E. Klein p. 31 Thieme, Stuttgart
- Harnack G. A. von, Horst W., Lenz W. (1961) Das erbliche Syndrom: Innenohrschwerhörigkeit und Jodfehlverwertung mit Kropf. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 2421
- Harris G. W., Querido A. (1957) Discussie bij Harris G. W., Woods J. W. *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology* **10**, 3 Churchill, London
- Harris H., Kalmus H., Trotter W. R. (1949) Taste sensitivity to phenylthiourea in goitre and diabetes. *Lancet* **ii**, 1038
- Heni F., Siebner H. (1963) Strukturelles und numerisches Chromosomenmosaik (Gruppe A und E) bei einem Mädchen mit einem Pendred-syndrom. *Klin. Wschr.* **41**, 1038
- Hepner W. R. Jr. (1952) Thiourea derivatives and the fetus. A review and report of a case. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **63**, 869
- Hertz R., Pittman J. A., Graff M. M. (1956) Amphenone: toxicity and effects on adrenal and thyroid function in man. *J. clin. Endocrin.* **16**, 705
- Hodges R. E., Evans T. C., Bradbury J. T., Keettel W. C. (1955) The accumulation of radioactive iodine by human fetal thyroids. *J. clin. Endocrin.* **15**, 661
- Hollander C. S., Latimer B. H., Prout T. E., Lockwood D. H., Asper S. P. Jr. (1963) The binding of thyroxine to serum proteins. *Metabolism* **12**, 45
- Hollander C. S., Prout T. E., Rienhoff M., Ruben R. J., Asper S. P. Jr. (1964) Congenital deafness and goiter. Studies of a patient with cochlear defect and inadequate formation of iodothyronines. *Amer. J. Med.* **37**, 630
- Hopkins L. A., Guilder R. P. (1949) Clarke school studies concerning the heredity of deafness. (Monograph 1. Pedigree data 1930-1940). The Clarke school for the deaf, Northampton, Mass.
- Horst W., Harnack G. A. von (1953) Hypothyreosen im Kindesalter - die Differenzierung des hypothyreotischen Zustandsbildes beim Kinde durch ein spezielles Radiojodstoffwechselstudium. *Dtsch. med. Wschr.* **78**, 1259, 1292
- Hosoya T., Ui N. (1961) Demonstration and some properties of peroxidase in pig thyroid gland. *Nature, Lond.* **192**, 659
- Howarth A. E., Lloyd H. E. D. (1956) Perceptive deafness in hypothyroidism. *Brit. med. J.* **i**, 431
- Hubble D. (1953) Familial cretinism. *Lancet* **i**, 1112
- Hutchison J. H., Arneil G. C., McGirr E. M. (1957) Deficiency of an extra-thyroid enzyme in sporadic cretinism. *Lancet* **ii**, 314
- Hutchison J. H., McGirr E. M. (1954) Hypothyroidism as an inborn error of metabolism. *J. clin. Endocrin.* **14**, 869
- Hutchison J. H., McGirr E. M. (1956) Sporadic non-endemic goitrous cretinism. Hereditary transmission. *Lancet* **i**, 1035
- Ingbar S. H. (1958) Pre-albumin: a thyroxine-binding protein of human plasma. *Endocrinology* **63**, 256
- Ingbar S. H. (1961) Clinical and physiological observations in a patient with an idiopathic decrease in the thyroxine-binding globulin of plasma. *J. clin. Invest.* **40**, 2053
- Jackson A. D. M. (1954) Non-endemic goitrous cretinism. *Arch. Dis. Childh.* **29**, 571
- Johnsen S. (1958) Familial deafness and goitre in persons with a low serum level of protein-bound iodine. *Acta oto-laryng., Stockh., Suppl.* **140**, 168
- Jong W. W. W. de (1964) Smaakproeven met phenylthiocarbamide (PTC) bij Nederlandse schoolkinderen; het verband met endemische krop. *Geneesk. Bladen* **50**, 349
- Joseph R., Canlorbe P., Job J. C. (1961) Les hypothyroïdies par troubles congénitaux de l'hormonogénèse. 18e Congr. Ass. Pédiatres Langue franç., Genève **1**, 158. Karger, Bâle
- Kirkland R. H. (1954) Impaired organic binding of radioiodine by the thyroid following radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J. clin. Endocrin.* **14**, 565
- Kitchin F. D., Howel-Evans W., Clarke C. A., McConnell R. B., Sheppard P. M. (1959) P.T.C. taste response and thyroid disease. *Brit. med. J.* **i**, 1069
- Klebanoff S. J., Yip C., Kessler D. (1962) The iodination of tyrosine by beef thyroid preparations. *Biochim. biophys. Acta* **58**, 563
- Klein E. (1961) Peripheral thyroxine metabolism in sporadic cretinism with and without hypothyreosis. *Advanc. Thyroid Res.*, ed. R. Pitt-Rivers p. 447 Pergamon Press, London

- Koenig M. P. (1961) Le crétinisme endémique. 18e Congr. Ass. Pédiatres Langue franç., Genève 1, 296. Karger, Bâle
- Koenig M. P. (1962) Was versteht man unter Kretinismus? Fortschritte der Schilddrüsenforschung herausg. K. Oberdisse, E. Klein p. 2 Thieme, Stuttgart
- Koutras D. A., Alexander W. D., Buchanan W. W., Crooks J., Wayne E. J. (1960a) Stable iodine metabolism in thyroid dysmorphogenesis. Scot. med. J. 5, 331
- Koutras D. A., Alexander W. D., Buchanan W. W., Crooks J., Wayne E. J. (1960b) Stable iodine metabolism in non-toxic goitre. Lancet ii, 784
- Kusakabe T., Miyake T. (1963) Defective deiodination of I^{131} -labeled L-diiodotyrosine in patients with simple goiter. J. clin. Endocrin. 23, 132
- Kusakabe T., Miyake T. (1964) Thyroidal deiodination defect in three sisters with simple goiter. J. clin. Endocrin. 24, 456
- Lamberg B.-A., Hintze G. (1962) Studies on the „non butanol-extractable iodine syndrome”. Acta endocrin., Kbh. Suppl. 67, 154
- Lamberg B.-A., Hintze G., Karlsson R. (1963) Non butanol extractable iodine in the serum of eumetabolic adult goitre patients. Acta endocrin., Kbh. 44, 291
- Lameyer L. D. F. (1956) De bepaling van thyreotroop hormoon in serum van mensen. Proefschrift Leiden. Excelsior, 's Gravenhage
- Lassiter W. E., Stanbury J. B. (1958) The in vivo conversion of thyroxine to 3:5:3'-triiodothyronine. J. clin. Endocrin. 18, 903
- Lehmann W. (1964) Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion. Human-genetik herausg. P. E. Becker Band 3/1 p. 198 Thieme, Stuttgart
- Lelong M., Canlorbe P., Michel R., Tubiana M., Job J. C. (1960) Un cas d'hypothyroïdie par anomalie de l'hormogénèse: présence dans la thyroïde d'une thyroglobuline anormale. Arch. franç. Pédiat. 17, 164
- Lelong M., Joseph R., Canlorbe P., Job J. C., Plainfossé B. (1956) L'hypothyroïdie par anomalie congénitale de l'hormogénèse (cinq observations). Arch. franç. Pédiat. 13, 341
- Lerman J., Jones H. W., Calkins E. (1946) Studies on two sporadic cretinous brothers with goiter, together with some remarks on the relation of hyperplasia to neoplasia. Ann. intern. Med. 25, 677
- Leszynsky H. E. (1964) Genetic studies in familial goitrous cretinism. Acta endocrin., Kbh. 46, 103
- Lindenov H. (1945) The etiology of deafmutism - with special reference to heredity. Op. ex domo 8, Munksgaard, Copenhagen
- Man E. B., Kydd D. M., Peters J. P. (1951) Butanol-extractable iodine of serum. J. clin. Invest. 30, 531
- McClinton J. B. (1943) Obstructive goitre in a deafmute. Canad. med. Ass. J. 48, 135
- McGirr E. M. (1960) Sporadic goitrous cretinism. Brit. med. Bull. 16, 113
- McGirr E. M. (1962) Dyshormonogenesis as a cause of sporadic cretinism and goitre. Fortschritte der Schilddrüsenforschung herausg. K. Oberdisse, E. Klein. p. 12 Thieme, Stuttgart
- McGirr E. M. (1963) Defects of thyroid hormone synthesis. The thyroid and its diseases, ed. A. Stuart Mason. p. 52. Pitman medical Publishing Co. London
- McGirr E. M., Clement W. E., Currie A. R., Kennedy J. S. (1959a) Impaired dehalogenase activity as a cause of goitre with malignant changes. Scot. med. J. 4, 232
- McGirr E. M., Hutchison J. H. (1953) Radioactive-iodine studies in non-endemic goitrous cretinism. Lancet i, 1117
- McGirr E. M., Hutchison J. H. (1955) Dysgenesis of the thyroid gland as a cause of cretinism and juvenile myxedema. J. clin. Endocrin. 15, 668
- McGirr E. M., Hutchison J. H. (1956) Sporadic cretinism with goitre. Lancet i, 106
- McGirr E. M., Hutchison J. H., Clement W. E. (1956) Sporadic non-endemic goitrous cretinism. Identification and significance of monoiodotyrosine and diiodotyrosine in serum and urine. Lancet ii, 906
- McGirr E. M., Hutchison J. H., Clement W. E. (1959b) Sporadic goitrous cretinism. Dehalogenase deficiency in the thyroid gland of a goitrous cretin and in heterozygous carriers. Lancet ii, 823
- McGirr E. M., Hutchison J. H., Clement W. E. (1959c) Sporadic goitre due to dyshormonogenesis: impaired utilization of trapped iodine. Scot. med. J. 4, 107
- Means J. H., DeGroot L. J., Stanbury J. B. (1963) The thyroid and its diseases. 3rd ed. McGraw-Hill, New York
- Mercer C. J., Sharard A., Westerink C. J. M., Adams D. D. (1960) Slowing of thyroid secretion by iodide in euthyroid people. Lancet ii, 19
- Michel R. (1961) Données récentes sur la physiologie des hormones thyroïdiennes. 18e Congr. Ass. Pédiatres Langue franç., Genève 1, 1. Karger, Bâle
- Michel R., Rall J. E., Roche J., Tubiana M. (1964) Thyroidal iodoproteins in patients with goitrous hypothyroidism. J. clin. Endocrin. 24, 352
- Morgans M. E., Trotter W. R. (1955) The anti-thyroid effect of phenylbutazone. Lancet ii, 164
- Morgans M. E., Trotter W. R. (1957) Defective organic binding of iodine by the thyroid in Hashimoto's thyroiditis. Lancet i, 553
- Morgans M. E., Trotter W. R. (1958) Association of congenital deafness with goitre. The nature of the thyroid defect. Lancet i, 607
- Morgans M. E., Trotter W. R. (1959) Iodopyrine as a cause of goitre. Lancet ii, 374
- Morris D. (1953) Transient hypothyroidism in a new-born infant. Lancet i, 1284
- Mosier H. D., Blizzard R. M., Wilkins L. (1958) Congenital defects in the biosynthesis of thyroid hormone. Report of two cases. Pediatrics 21, 248
- Murray I. P. C., McGirr E. M. (1960) Radioactive iodine studies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. Brit. med. J. i, 838
- Murray I. P. C., McGirr E. M. (1964) Iodine metabolism in thyroid dysfunction. The thyroid gland, ed. R. Pitt-Rivers, W. R. Trotter 2, 39. Butterworths, London
- Myant N. B. (1958) Passage of thyroxine and tri-iodo-thyronine from mother to foetus in pregnant women. Clin. Sci. 17, 75
- Najjar S. (1963) Pendred's syndrome in two families living in endemic goitre area. Brit. med. J. ii, 31
- Neimann N., Michel R., Pierson M., Martin J., Guerci O., Mercenier R. (1959) Myxoedème familial avec goitre. Trouble congénital de l'hormonosynthèse. Arch. franç. Pédiat. 16, 1023

- Neimann N., Pierson M., Martin J. (1961) Hypothyroïdies par troubles du développement et lésions inflammatoires du corps thyroïde. 18e Congr. Ass. Pédiatres Langue franç., Genève 1, 89 Karger, Bâle
- Nicoloff J. T., Dowling J. T., Patton D. D. (1964) Inheritance of decreased thyroxine-binding by the thyroxine-binding globulin. *J. clin. Endocrin.* **24**, 294
- Nilsson L. R., Borgfors N., Gamstorp I., Holst H.-E., Lidén G. (1964) Nonendemic goitre and deafness. *Acta paediat.*, Uppsala **53**, 117
- Osler W. (1897) Cretinism in America. *Trans. Congr. amer. Physic. Surg.* **4**, 169
- Osorio C., Myant N. B. (1960) The passage of thyroid hormone from mother to foetus and its relation to foetal development. *Brit. med. Bull.* **16**, 159
- Owen C. A. Jr., McConahey W. M. (1956) An unusual iodinated protein of the serum in Hashimoto's thyroiditis. *J. clin. Endocrin.* **16**, 1570
- Owen C. A. Jr., McConahey W. M., Childs D. S. Jr., McKenzie B. F. (1960) Serum „thyroglobulin” in thyroidal carcinoma. *J. clin. Endocrin.* **20**, 187
- Parker R. H., Beierwaltes W. H. (1961) Inheritance of defective organification of iodine in familial goitrous cretinism. *J. clin. Endocrin.* **21**, 21
- Parker R. H., Beierwaltes W. H. (1962) Elevated serum protein-bound iodine values with dietary iodine deficiency. *J. clin. Endocrin.* **22**, 19
- Pasma F. (1947) De endemische krop en haar gevolgen in den Z.O. hoek van Friesland. Proefschrift Utrecht. Taconis, Wolvega
- Pasma F. (1959) De endemische krop in Nederland. Publicatie gezondheidsorg. T.N.O., Assen
- Pendred V. (1896) Deaf-mutism and goitre. *Lancet* **ii**, 532
- Pileggi V. J., Segal H. A., Golub O. J. (1964) Determination of organic iodine compounds in serum. 3. Iodotyrosines in normal human serum. *J. clin. Endocrin.* **24**, 273
- Pitt-Rivers R., Stanbury J. B., Rapp B. (1955) Conversion of thyroxine to 3-5-3'-triiodothyronine in vivo. *J. clin. Endocrin.* **15**, 616
- Pitt-Rivers R., Tata J. R. (1959) The thyroid hormones. Pergamon Press, London
- Querido A. (1957) Deficiency of an extra-thyroid enzyme in sporadic cretinism. *Lancet* **ii**, 488
- Querido A. (1962) Discussie bij Choufoer J. C., Querido A. Pathofysiologie van enkele metabole schildklier-afwijkingen. *Ned. T. Geneesk.* **106**, 743
- Querido A., Stanbury J. B., Kassenaar A. A. H., Meyer J. W. A. (1956) The metabolism of iodotyrosines. 3. Di-iodotyrosine deshalogenating activity of human thyroid tissue. *J. clin. Endocrin.* **16**, 1096
- Quervain F. de, Wegelin C. (1936) Der endemische Kretinismus. Springer, Berlin
- Ramaekers L. H. J., Coenegracht J. (1958) Stooris in het deijoderings-proces. *Maandschr. Kindergeneesk.* **26**, 387
- Raman G., Beierwaltes W. H. (1959) Correlation of goiter, deafmutism and mental retardation with serum thyroid hormone levels in non-cretinous inhabitants of a severe endemic goiter area in India. *J. clin. Endocrin.* **19**, 228
- Reinwein D. (1962) Dipeptidases and proteases of human thyroid glands and their dependence on the thyroid function. *Acta endocrin., Kbh. Suppl.* **67**, 156
- Robbins J. (1963) Discussie bij Stanbury J. B. Recent Progr. Hormone Res. **19**, 547
- Roberts K. D. (1957) Thyroid carcinoma in childhood in Great-Britain. *Arch. Dis. Childh.* **32**, 58
- Robinson D. W., Orr T. G. (1955) Carcinoma of the thyroid and other diseases of the thyroid in identical twins. *Arch. Surg., Chicago* **70**, 923
- Roche J., Michel R. (1955) Nature, biosynthesis and metabolism of thyroid hormones. *Physiol. Rev.* **35**, 583
- Roche J., Michel O., Michel R., Gorbman A., Lissitzky S. (1953) Sur la deshalogénéation enzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique 2. *Biochim. biophys. Acta* **12**, 570
- Roche J., Michel R., Nunez J., Wolf W. (1955) Sur deux constituants hormonaux nouveaux du corps thyroïde: la 3:3'-diiodothyronine et la 3:3':5'-triiodothyronine. *Biochim. biophys. Acta* **18**, 149
- Roche M., Venanzi F. de, Vera J., Coll E., Spinetti-Berti M., Mendez-Martinez J., Gerardi A., Forero J. (1957) Endemic goiter in Venezuela studied with I^{131} . *J. clin. Endocrin.* **17**, 99
- Rosenberg I. N. (1952) The antithyroid activity of some compounds that inhibit peroxidase. *Science* **116**, 503
- Rupp J. J., Chavarria C., Paschkis K. E., Chublarian E. (1959) The occurrence of tri-iodothyronine as the only circulating thyroid hormone. *Ann. intern. Med.* **51**, 359
- Schultz A. L., Flink E. B., Kennedy B. J., Zieve L. (1957) The exchangeable character of accumulated I^{131} in the thyroid gland of a goitrous cretin. *J. clin. Endocrin.* **17**, 441
- Schwarz F. (1955) De physiologie van de schildklier. *Ned. T. Geneesk.* **99**, 2383
- Serif G. S., Kirkwood S. (1956) The mechanism of the antithyroid action of iodine ion. *Endocrinology* **58**, 23
- Shellabarger C. J., Tata J. R. (1961) Effect of administration of human serum thyroxine-binding globulin on the disappearance rates of thyroid hormones in the chicken. *Endocrinology* **68**, 1056
- Skanse B. (1963) Supplemental triiodothyronine in the treatment of constipation of hypothyroidism resistant to desiccated thyroid. *Acta med. scand.* **173**, 251
- Smith J. F. (1960) The pathology of the thyroid in the syndrome of sporadic goitre and congenital deafness. *Quart. J. Med.* **29**, 297
- Srinivasan S., Subramanyan T. A. V., Sinha A., Deo M. G., Ramalingaswami V. (1964) Himalayan endemic deafmutism. *Lancet* **ii**, 176
- Stanbury J. B. (1951) Cretinism with goiter: a case report. *J. clin. Endocrin.* **11**, 740
- Stanbury J. B. (1960) The constitutional factor in thyroid disease. *Proc. roy. Soc. Med.* **53**, 904
- Stanbury J. B. (1961) The metabolic basis for certain disorders of the thyroid gland. *Amer. J. clin. Nutr.* **9**, 669
- Stanbury J. B. (1963) The metabolic errors in certain types of familial goiter. Recent Progr. Hormone Res. **19**, 547
- Stanbury J. B., Chapman E. M. (1960) Congenital hypothyroidism with goitre. Absence of an iodide-concentrating mechanism. *Lancet* **i**, 1162
- Stanbury J. B., Hedge A. N. (1950) A study of a family of goitrous cretins. *J. clin. Endocrin.* **10**, 1471

- Stanbury J. B., Janssen M.-A. (1962) The iodinated albuminlike component of the plasma of thyrotoxic patients. *J. clin. Endocrin.* **22**, 978
- Stanbury J. B., Kassenaar A. A. H., Meyer J. W. A., Terpstra J. (1955b) The occurrence of mono- and di-iodotyrosine in the blood of a patient with congenital goiter. *J. clin. Endocrin.* **15**, 1216
- Stanbury J. B., Kassenaar A. A. H., Meyer J. W. A., Terpstra J. (1956a) The metabolism of iodotyrosines. 1. The fate of mono- and di-iodotyrosine in normal subjects and in patients with various diseases. *J. clin. Endocrin.* **16**, 735
- Stanbury J. B., Litvak J. (1957) The metabolism of iodo-tyrosines. 4. Metabolism of l-diiodotyrosine in patients with hypothyroidism. *J. clin. Endocrin.* **17**, 654
- Stanbury J. B., McGirr E. M. (1957) Sporadic or non-endemic familial cretinism with goiter. *Amer. J. Med.* **22**, 712
- Stanbury J. B., Meyer J. W. A., Kassenaar A. A. H. (1956b) The metabolism of iodotyrosines. 2. The metabolism of mono- and di-iodotyrosine in certain patients with familial goiter. *J. clin. Endocrin.* **16**, 848
- Stanbury J. B., Morris M. L. (1957) The metabolism of 3:3'-diiodothyronine in man. *J. clin. Endocrin.* **17**, 1324
- Stanbury J. B., Ohela K., Pitt-Rivers R. (1955a) The metabolism of iodine in 2 goitrous cretins compared with that in 2 patients receiving methimazole. *J. clin. Endocrin.* **15**, 54
- Stanbury J. B., Querido A. (1956) Genetic and environmental factors in cretinism: a classification. *J. clin. Endocrin.* **16**, 1522
- Stanbury J. B., Riccabona G., Janssen M.-A. (1963) Iodotyrosyl coupling defect in congenital hypothyroidism with goitre. *Lancet* **i**, 917
- Stanbury J. B., Wyngaarden J. B. (1952) Effect of perchlorate on the human thyroid gland. *Metabolism* **1**, 533
- Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. (1960) The metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill, New York
- Stanley M. M., Astwood E. B. (1948) The accumulation of radioactive iodide by the thyroid gland in normal and thyrotoxic subjects and the effect of thiocyanate on its discharge. *Endocrinology* **42**, 107
- Sterling K., Lashof J. C., Man E. B. (1954) Disappearance from serum of I^{131} -labeled l-thyroxine and l-triiodothyronine in euthyroid subjects. *J. clin. Invest.* **33**, 1031
- Stocks P. (1928) Goitre in the English school child. *Quart. J. Med.* **21**, 223
- Tanaka S., Starr P. (1959) A euthyroid man without thyroxine-binding globulin. *J. clin. Endocrin.* **19**, 485
- Tata J. R. (1960) Transport of thyroid hormones. *Brit. med. Bull.* **16**, 142
- Tata J. R., Shellabarger C. J. (1959) An explanation for the difference between the response of mammals and birds to thyroxine and tri-iodothyronine. *Biochem J.* **72**, 608
- Taylor S. (1954) Calcium as a goitrogen. *J. clin. Endocrin.* **14**, 1412
- Taylor S. (1956) Physiologic considerations in the genesis and management of nodular goiter. *Amer. J. Med.* **20**, 698
- Tegelaers W. H. H., Verdonck P. J. (1958) Voorbeeld van een opbouwstoornis van het schildklierhormoon. *Maandschr. Kindergeneesk.* **26**, 375
- Terpstra J. (1956) De schildklierfunctie bij endemische krop. Proefschrift Leiden. Excelsior, 's Gravenhage
- Thieme E. T. (1957) A report of the occurrence of deaf-mutism and goiter in four of six siblings of a North American family. *Ann. Surg.* **146**, 941
- Thould A. K., Scowen E. F. (1961) The syndrome of congenital deafness and simple goitre. *Advanc. Thyroid Res.*, ed. R. Pitt-Rivers p. 22. Pergamon Press, London
- Thould A. K., Scowen E. F. (1964a) Genetic studies of the syndrome of congenital deafness and simple goitre. *Ann. hum. Genet.* **27**, 283
- Thould A. K., Scowen E. F. (1964b) The syndrome of congenital deafness and simple goitre. *J. Endocrin.* **30**, 69
- Trotter W. R. (1959) Diseases of the thyroid. The thyroid hormones, ed. R. Pitt-Rivers, J. R. Tata p. 159. Pergamon Press, London
- Trotter W. R. (1960) The association of deafness with thyroid dysfunction. *Brit. med. Bull.* **16**, 92
- Trotter W. R. (1962) Diseases of the thyroid. Blackwell, Oxford
- Usher C. H. (1914) Of the inheritance of retinitis pigmentosa, with notes of cases. *Roy. Lond. ophthal. Hosp. Rep.* **19**, 130
- Vague J., Lissitzky S., Codaccioni J. L., Simonin R., Miller G., Boyer J., Audibert G. (1962) Infantile hypothyroidism with goitre and defect of deiodination of iodotyrosines: treatment with Lugol's solution. *Lancet* **i**, 1070
- VanderLaan J. B., VanderLaan W. P. (1947) The iodide concentrating mechanism of the rat thyroid and its inhibition by thiocyanate. *Endocrinology* **40**, 403
- Van Wyk J. J., Wynn J. O., Arnold M. B., Deis W. P., Graham J. (1961) Genetic studies in simple goiter. *Advanc. Thyroid Res.*, ed. R. Pitt-Rivers p. 26. Pergamon Press, London
- Van Wyk J. J., Wynn J. O., Deiss W. P., Arnold M. B., Graham J. B. (1962) Genetic studies in a family with „simple” goiter. *J. clin. Endocrin.* **22**, 399
- Vardak M. R. (1961) Familial nerve deafness and gout. *Afghan. med. J.* **5**, 46
- Vesterdal J. (1957) Familial goitre, myxoedema and partial deafness in two sisters. *Acta paediat.*, Uppsala **46**, 629
- Vos J. A. de (1963) Deafness in hypothyroidism. *J. Laryng.* **77**, 390
- Wayne E. J., Koutras D. A., Alexander W. D. (1964) Clinical aspects of iodine metabolism. Blackwell, Oxford
- Werner S. C. (1962) The thyroid. 2nd ed. Hoeber, Harper, Row, New York
- Werner S. C., Block R. J., Mandl R. H. (1957a) Circulating iodoproteins in a nongoitrous adult with primary amenorrhea, bony deformities, and normal levels of serum precipitable iodine and thyroidal I^{131} uptake. *J. clin. Endocrin.* **17**, 1141
- Werner S. C., Block R. J., Mandl R. H., Kassenaar A. A. H. (1957b) Pathogenesis of a case of congenital goiter with abnormally high levels of SPI and with mono- and diiodotyrosine in the serum. *J. clin. Endocrin.* **17**, 817
- Werner S. C., Radichevich I. (1963) Presence of iodine-127 iodotyrosine in extracts of normal human serum. *Nature, Lond.* **197**, 877
- Whitelaw M. J., Thomas S., Reilly W. A. (1956) A nongoitrous cretin with a high level of serum PBI and thyroidal I^{131} uptake. *J. clin. Endocrin.* **16**, 983
- Wiener J. D., Lindeboom G. A. (1962) Observations on an unusual case of myxoedema. *Acta endocrin., Kbh.* **39**, 439

- Wiener J. D., Lindeboom G. A. (1963) Defective thyroid hormone biosynthesis with anomalous reaction to thyroid therapy: report of a case. *Acta endocrin., Kbh.* 42, 412
- Wiener J. D., Lindeboom G. A. (1964) The possible occurrence of two inborn errors of iodine metabolism in one patient. *Acta endocrin., Kbh.* 47, 385
- Wildervanck L. S. (1957) De etiologie van doofstomheid. *Ned. T. Geneesk.* 101, 1347
- Wilkins L., Clayton G. W., Berthrong M. (1954) Development of goiters in cretins without iodine deficiency: hypothyroidism due to apparent inability of the thyroid gland to synthesize hormone. *Pediatrics* 13, 235
- Williams E. D. (1961) The antagonistic action of menadione and phenylindanedione on iodide binding by thyroid slices. *Biochim. biophys. Acta* 49, 383
- Williams E. D., Doniach I. (1961) The antithyroid activity of the anticoagulant phenylindanedione. *J. Endocrin.* 21, 421
- Wiswell J. G., Coronho V. (1962) Disappearance of I^{131} -triiodothyronine from the plasma in the presence of fever. *J. clin. Endocrin.* 22, 657
- Wit G. de (1940) Gehoorsbeschadiging door lawaai. Proefschrift Amsterdam. Holland, Amsterdam
- Wit G. de (1963) Persoonlijke mededeling
- Wolff J. (1960) in W. R. Trotter. The association of deafness with thyroid dysfunction. *Brit. med. Bull.* 16, 92
- Wolff J., Thompson R. H., Robbins J. (1964) Congenital goitrous cretinism due to the absence of iodide-concentrating ability. *J. clin. Endocrin.* 24, 699
- Wood K. (1824) Some observations upon the local prevalence of idiotism, and its connexion with goitre. *Memoirs liter. philos. Soc. Manchester 2nd series* 9, 83
- Wijn J. F. de, Haas J. H. de (1960) Groeidiagrammen van 1-25 jarigen in Nederland. *Verhand. Ned. Inst. praev. Geneesk.* no. 49
- Zondek H., Leszynsky H. E., Zondek G. W. (1958) Longstanding remission after massive thyroid therapy in sporadic goitrous cretinism. *Acta endocrin., Kbh.* 29, 47
- Zondek H., Leszynsky H. E., Zondek G. W. (1959) Triac „stosstherapy” in sporadic goitrous cretinism. *Brit. med. J.* i, 340
- Zondek H., Leszynsky H. E., Zondek G. W. (1960) New aspects of thyroid therapy. *Arch. intern. Med.* 106, 15
- Zondek H., Leszynsky H. E., Zondek G. W. (1963) Short-term thyroid therapy for goitrous cretinism. *Brit. med. J.* i, 678
- Zondek H., Leszynsky H. E., Zondek G. W., Stein J. A., Guttmann S. (1961) Further studies on the recovery of thyroid function in non-endemic goitrous cretinism. *Brit. med. J.* i, 97