



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN "SCIENZE BIOMEDICHE, ENDOCRINOLOGICHE E NEUROFISIOLOGICHE"

CICLO XXII°

COORDINATORE Prof. Martini Alessandro

ACQUEDOTTO VESTIBOLARE ALLARGATO: S. DI PENDRED, DFNB4, SINDROME
DELL'ACQUEDOTTO VESTIBOLARE ALLARGATO

Settore Scientifico Disciplinare MED/32

Dottorando

Dott. BERTO ANNA

(firma)

Tutore

Prof. MARTINI ALESSANDRO

(firma)

Anni 2006/2009

ABSTRACT

L'acquedotto vestibolare è un canale osseo che si estende dalla parete mediale del vestibolo alla faccia cerebellare della piramide petrosa, contiene vasi e una componente del labirinto membranoso dell'orecchio interno, il dotto endolinfatico che si apre nel sacco endolinfatico.

L'acquedotto vestibolare allargato (EVA) è la più comune malformazione congenita associata ad ipoacusia.

Le mutazioni del gene SLC26A4 della pendrina sono considerate una delle più comuni cause di ipoacusia congenita ed EVA e sono coinvolte in circa il 10% di tutte le ipoacusie ereditate; due manifestazioni cliniche si associano alle mutazioni del gene della pendrina una forma sindromica (s. di Pendred: ipoacusia, EVA ed ipotiroidismo e due mutazioni patologiche del gene SLC26A4) e una forma non sindromica (DFNB4: ipoacusia ed EVA con una mutazione patologica del gene SLC26A4).

Alcuni pazienti con ipoacusia ed EVA non segregano alcuna mutazione per il gene della pendrina (in questo caso si parla di ipoacusia associata ad EVA o S.EVA).

L'intento di questo studio è di analizzare gli aspetti clinici, audiologici, radiologici e genetici in un gruppo di pazienti ipoacusici con acquedotto vestibolare allargato.

INDICE

INTRODUZIONE	1
MATERIALI E METODI	9
RISULTATI	11
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	18
BIBLIOGRAFIA	23

INTRODUZIONE

L'acquedotto vestibolare è un canale osseo che si estende dalla parete mediale del vestibolo alla faccia cerebellare della piramide petrosa, contiene vasi e una componente del labirinto membranoso dell'orecchio interno, il dotto endolinfatico che si apre nel sacco endolinfatico.

L'acquedotto vestibolare si definisce allargato quando il suo diametro, misurato a metà del percorso, è superiore a 1,5 mm; il 20% - 30% dei pazienti con ipoacusia congenita presenta anomalie morfologiche dell'orecchio interno e l'acquedotto vestibolare allargato (EVA o enlarged vestibular aqueduct) è la più comune malformazione congenita associata ad ipoacusia. **(Mafong 2002; Gonzalez-Garcia 2006; Suat Fitoz 2007; Krombach 2008).**

In letteratura, a seconda delle casistiche, i pazienti con ipoacusia che presentano un EVA associato variano dal 0,64% al 13%; inoltre nell'associazione tra ipoacusia progressiva ed EVA viene riportata una prevalenza che varia dal 18% al 65%. **(Boston 2007).**

L'EVA sarebbe causato da un arresto di sviluppo dell'orecchio interno (OI) alla 7a settimana di vita fetale, ed è stato descritto un rapporto femmine / maschi di 3:2. In alcuni casi l'EVA si associa ad una malformazione del labirinto tipo Mondini, caratterizzata da una fusione tra giro apicale e medio della coclea (1 giro e mezzo invece che due giri e mezzo) e talvolta si riscontra anche una displasia del labirinto posteriore (canali semicircolari e/o vestibolo). Va ricordato che le malformazioni si differenziano dalla

variante anatomica perché comportano un disturbo funzionale. La causa delle malformazioni può essere genetica, si possono distinguere forme isolate o sindromiche, oppure non genetica **(Suat Fitoz 2007; Krombach 2008)**.

La prima descrizione dell'associazione tra ipoacusia congenita ed EVA risale al 1967 in uno studio istopatologico sulle malformazioni dell'orecchio **(Beal 1967)**.

Invece il primo studio radiologico è di Valvassori e Clemis che nel 1978 descrivono un gruppo di pazienti con EVA ed ipoacusia congenita o ad esordio precoce **(Valvassori 1978)**. Per la diagnosi di EVA si effettua una TC ad alta risoluzione, valutando le immagini assiali e prendendo come punto di repere il canale semicircolare orizzontale, così è possibile evidenziare un difetto di forma triangolare sulla faccia posteriore dell'osso petroso **(fig. 1)**; per evidenziare la presenza di un dotto e di un sacco endolinfatico allargato bisogna completare lo studio neuroradiologico tramite RM ad alta risoluzione dell'orecchio interno con immagini T2 pesate **(fig. 2)**.

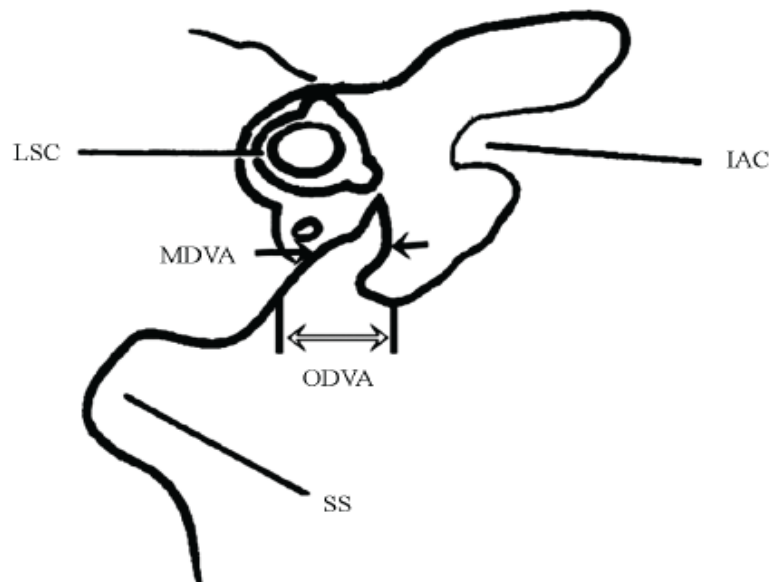


FIG. 1

ODVA: EVA; LSC: canale semicircolare laterale; IAC: canale uditivo interno.

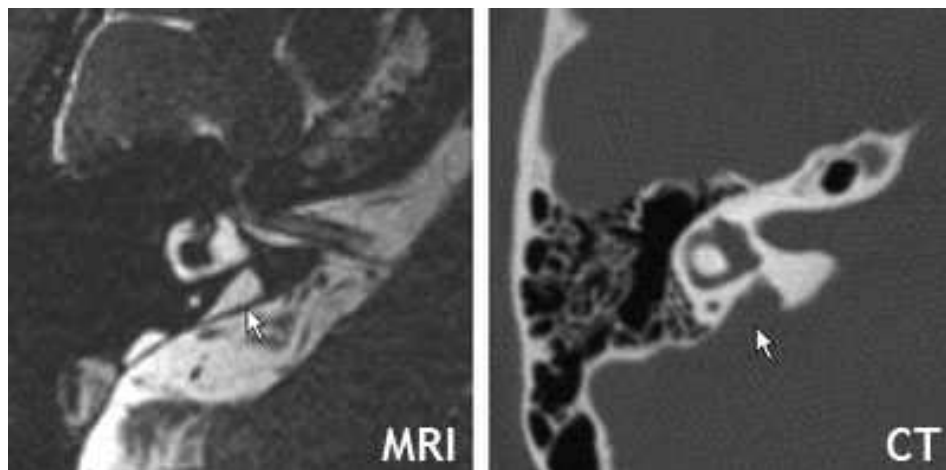


FIG. 2

RM e TC di un soggetto con acquedotto vestibolare allargato: la TC permette la visualizzazione della struttura ossea e la RM del contenuto membranoso dell'orecchio interno.

L'associazione tra ipoacusia ed EVA è stata descritta in patologie sindromiche (s. di Pendred, Acidosi tubulo-renale distale, BOR, Waardenburg...) e non sindromiche, in questo caso in forma isolata o familiare (**fig. 3**).

Le mutazioni del gene SLC26A4 della pendrina sono considerate una delle più comuni cause di ipoacusia congenita ed EVA e sono coinvolte in circa il 10% di tutte le ipoacusie ereditate; due manifestazioni cliniche si associano alle mutazioni del gene della pendrina una forma sindromica (s. di Pendred: ipoacusia, EVA ed ipotiroidismo e due mutazioni patologiche del gene SLC26A4) e una forma non sindromica (DFNB4: ipoacusia ed EVA con una mutazione patologica del gene SLC26A4). Inoltre le mutazioni di questo gene attualmente sono considerate la seconda causa genetica più frequente di sordità non sindromica, dopo GJB2. (**Albert 2006; Yoon 2008**).

Sia la s. di Pendred che l'ipoacusia DFNB4 sono ereditate come carattere autosomico recessivo. Alcuni pazienti con ipoacusia ed EVA non segregano alcuna mutazione per il gene della pendrina, suggerendo che alcuni fattori ambientali o altri fattori genetici possano contribuire all'espressione della patologia (**Pryor 2005; Yang 2007**); in questo caso si parla di ipoacusia associata ad EVA o S.EVA.

Attualmente sono state descritte più di 150 diverse mutazioni di questo gene, con alcune mutazioni caratteristiche per etnia (<http://www.healthcare.uiowa.edu/labs/pendredandbor>).

Il gene per la pendrina è sul braccio lungo del cromosoma 7; questa proteina è espressa in vari tessuti: orecchio interno, rene e tiroide, ed è uno scambiatore di anioni.

L'assenza di pendrina a livello dell'OI può comportare una perdita del potenziale endococleare per alterazione del PH tissutale e per aumento dello stress ossidativo **(Wangemann 2004; Albert 2006)**.

L'espressione fenotipica associata ad EVA è eterogenea: udito normale, ipoacusia di grado variabile fino a profonda, spesso asimmetrica, progressiva, fluttuante o post-trauma anche se nel 50% dei casi viene descritta come stabile, inoltre ci può essere una vestibolopatia; l'audiogramma è variabile potendosi riscontrare curve in salita o in discesa sugli acuti, curve pantonali, con un picco sulle frequenze medie, inoltre in alcuni casi viene descritta una componente trasmissiva a timpanogramma regolare **(Gonzalez-Garcia 2006)**. In letteratura da molto tempo sono noti casi di ipoacusia trasmissiva o mista in assenza di patologia dell'orecchio medio; alcuni di questi casi vengono erroneamente sottoposti a stapedectomia senza alcun recupero uditivo. L'incidenza di questi casi è di 1 caso su 1000. **(Schuknecht 1987; Merchant 2008)**.

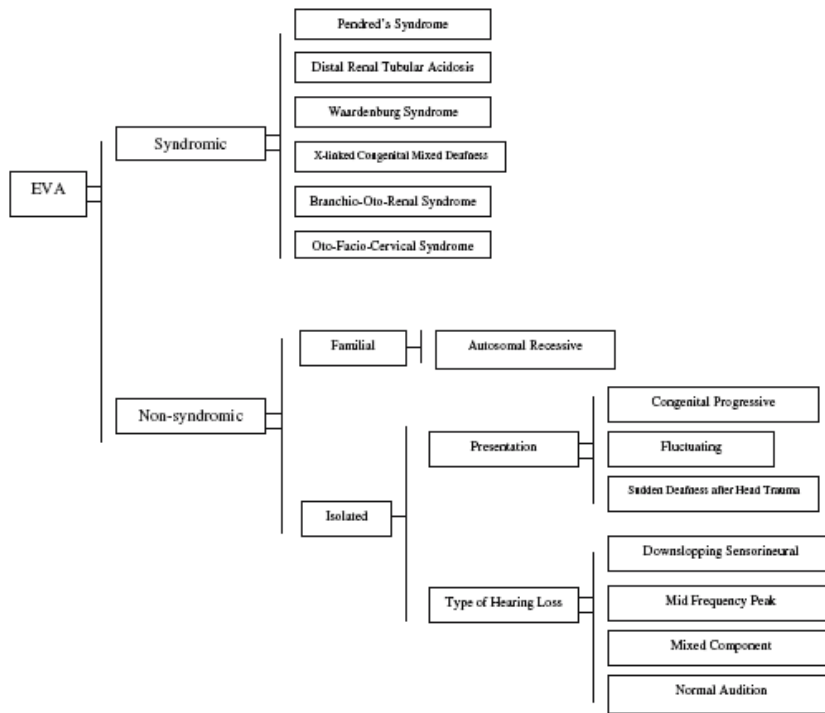


FIG. 3
Possibili diagnosi cliniche in pazienti con ipoacusia ed acuedotto vestibolare allargato. (Gonzalez-Garcia 2006)

Dal 2003 in letteratura è stato segnalato che la deiscenza del canale semicircolare superiore (CSS) può mimare un quadro di otosclerosi e nel 2006 viene riportato anche un caso di displasia cocleare (tipo Mondini) **(Karlberg 2006)**. Il labirinto membranoso con i suoi fluidi è circondato da una struttura ossea definita capsula otica; in questa esistono delle aperture o “finestre” che mettono in comunicazione il labirinto membranoso dell’orecchio interno con la cavità cranica o con l’orecchio medio. La finestra ovale e rotonda sono le aperture principali e sono coinvolte nella trasmissione sonora; le finestre secondarie sono l’acuedotto cocleare (canale osseo che si apre in vicinanza della finestra

rotonda e poi nella fossa cranica posteriore), l'**acquedotto vestibolare** (canale osseo che si estende dalla parete mediale del vestibolo alla faccia cerebellare della piramide petrosa) e le aperture per il passaggio di vasi e nervi. I primi a parlare di terza finestra sono Ranke e Tonndorf, identificando una via secondaria di comunicazione tra cavità cranica e orecchio interno (**Tonndorf 1962**). Il gioco delle finestre principali garantisce la corretta trasmissione dell'energia sonora all'orecchio interno, creando un gradiente di pressione tra scala vestibolare e timpanica che comporta il movimento della partizione cocleare. Le altre finestre, collettivamente chiamate "terza finestra", sono di così piccolo calibro e lunghe da essere considerate vie ad alta impedenza da essere precluse alla trasmissione sonora; il loro ruolo nella percezione sonora si può considerare nullo. In certe condizioni patologiche però possono funzionalmente essere importanti. Difatti quando aumentano le dimensioni di queste finestre (es. **EVA**) o compaiono delle nuove finestre (es. deiscenza del CSS) l'energia sonora per via aerea viene dissipata attraverso queste vie di fuga ma allo stesso tempo può migliorare la trasmissione per via ossea o al limite rimane invariata; perciò l'effetto complessivo di una terza finestra patologica sull'audiogramma è di una componente trasmissiva. Merchant ipotizza che qualunque dimorfismo della parte vestibolare dell'orecchio interno, che comporti la presenza nell'orecchio interno di una terza finestra patologica, possa giustificare questo quadro audiometrico. Difatti negli studi istopatologici di Schuknecht, in pazienti con displasia labirintica sono riportate comunicazioni anomale tra scala vestibolare e CUI (**Schuknecht 1993**). Inoltre la presenza di una

terza finestra patologica comporta anche dei segni vestibolari: potrebbe rendere il recettore più sensibile ad una stimolazione sonora o meccanica; difatti i pazienti possono avere vertigini indotte o da stimolo sonoro o da variazioni di pressione, inoltre presentano una diminuita soglia dei VEMPs.

Comunque in letteratura è riportato che solo alcuni pazienti con EVA lamentano vertigine episodica; inoltre esiste un recente studio che mette la sindrome vertiginosa in relazione ad un aumento di volume del canale semicircolare orizzontale (**Ishida 2006**).

L'intento di questo studio è di analizzare gli aspetti clinici, audiologici, radiologici e genetici in un gruppo di pazienti ipoacusici con acquedotto vestibolare allargato.

MATERIALI E METODI

Si riporta una serie di 35 pazienti, tutti italiani, ipoacusici e con acquedotto vestibolare allargato, 19 femmine e 16 maschi, di età compresa tra i 5 e i 68 anni, età media 20 anni. Nella raccolta dei pazienti sono stati esclusi i casi con sindromi non correlate al gene della pendrina (BOR, Waardenburg, acidosi tubulo-renale distale...).

Ogni paziente è stato sottoposto ad indagine clinica ed audiologica completa: anamnesi completa, esame microscopico, esame audio-impedenzometrico, audiometria condizionata e/o esame ABR per pazienti al di sotto dei 5 anni di età. Il grado di ipoacusia è stato valutato rispetto alla media per le frequenze tra 500-1000-2000 Hz della scala tonale (pure tone average o PTA). Per la sordità profonda si è scelto il valore di 100dB per ogni frequenza, solo per poter riportare i valori nell'audiogramma. L'esame vestibolare è stato effettuato solo nei pazienti con vertigine, ed è stata effettuata una elettronestagmografia ed un test calorico secondo la metodica di Fitzgerald-Hallpike modificata.

Ogni paziente è stato sottoposto ad indagine neuroradiologica tramite TC e/o RM ad alta risoluzione (25/35 pazienti hanno effettuato una RM e 32/35 pazienti una TC). Il diametro dell'EVA è stato misurato nelle immagini assiali della TC e la dilatazione del dotto e del sacco nelle immagini assiali della RM; l'acquedotto è stato considerato allargato quando presentava un diametro superiore a 1,5 mm, come riportato in letteratura. Inoltre si è prestata attenzione nel valutare la contemporanea presenza di malformazioni del labirinto anteriore e/o posteriore dell'OI.

30/35 pazienti sono stati sottoposti ad ecografia tiroidea e ad indagine funzionale con valutazione degli ormoni tiroidei del TSH e degli anticorpi anti-tireoglobulina ed anti-perossidasi, 5/35 pazienti non hanno voluto effettuare gli esami; per la notevole presenza di bambini nella nostra casistica non abbiamo effettuato il test al perclorato.

Ogni paziente è stato sottoposto ad indagine genetico-molecolare per la valutazione di mutazioni del gene della pendrina; come primo approccio sono stati valutati gli esoni più frequentemente coinvolti (esone 6,7,8,10,19), sensibilità dell'esame pari al 62% (pendred Homepage); quando necessario e possibile questa prima indagine è stata completata con un sequenziamento diretto del gene (intera regione codificante e regioni fiancheggianti introniche).

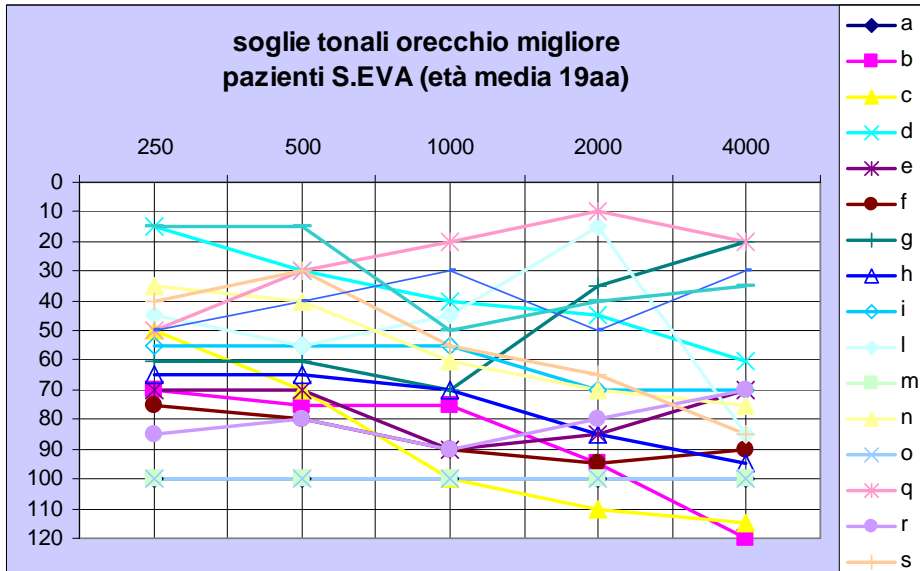
RISULTATI

Abbiamo identificato tre gruppi di pazienti:

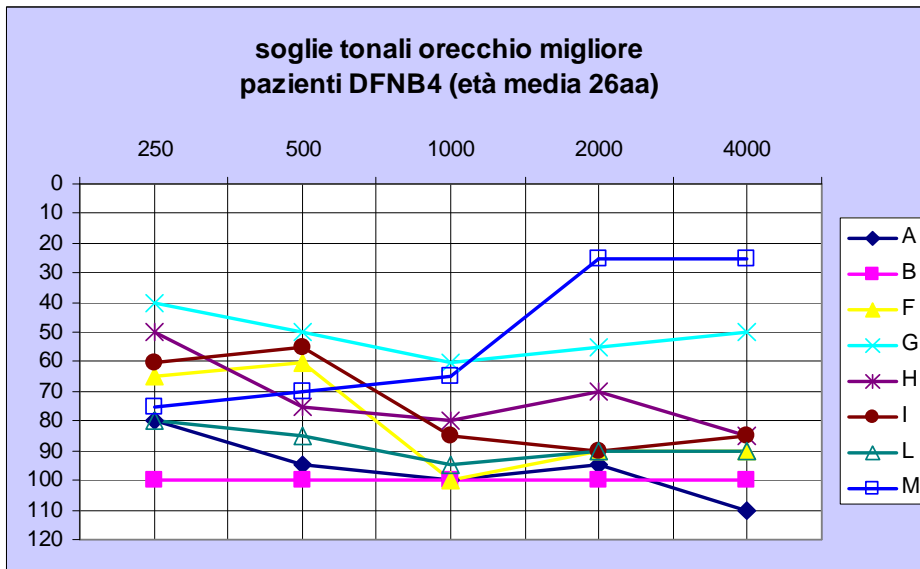
- 1) Composto da pazienti con un quadro riconducibile a sindrome EVA (S.EVA), cioè ipoacusia ed EVA associato in assenza di mutazioni del gene della pendrina, con **18/35** pazienti, età media 19 anni, 9 femmine e 9 maschi.
- 2) Composto da pazienti con un quadro riconducibile a DFNB4, cioè ipoacusia ed EVA associati ad una mutazione patologica del gene della pendrina, con **8/35** pazienti, età media 13 anni, 4 femmine e 4 maschi.
- 3) Composto da pazienti con un quadro riconducibile a s. di Pendred (PDS), cioè ipoacusia ed EVA associati a due mutazioni patologiche del gene della pendrina, con **9/35 pazienti**, età media 26 anni, 6 femmine e 3 maschi.

Per ogni gruppo sono state riportate le soglie audiometriche dell'orecchio migliore, dato che in circa il 60% (20/35) dei casi l'ipoacusia è risultata asimmetrica.

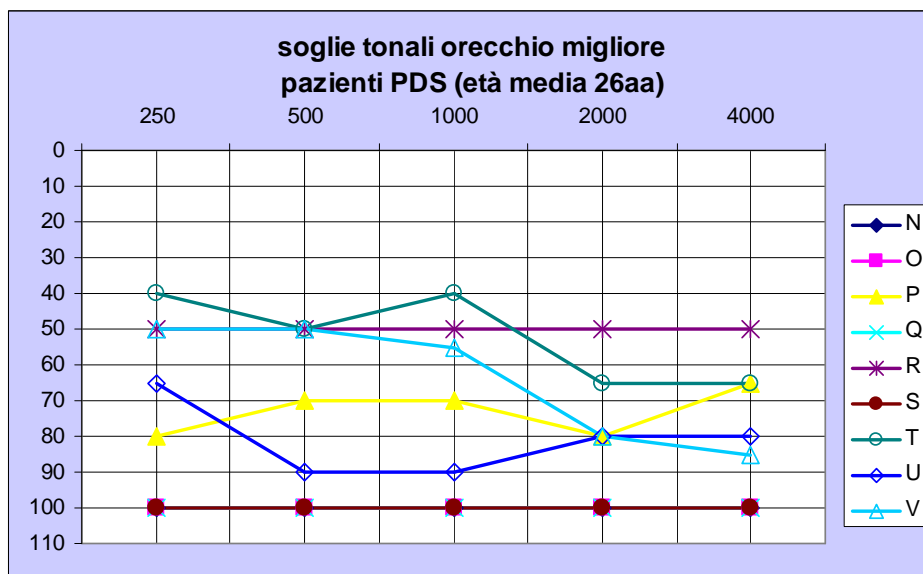
Nel gruppo **S.EVA** si evidenzia la presenza di vari gradi di ipoacusia da lieve-media a grave-profonda con tutte le varietà possibili di audiogramma; nel 55% circa dei casi l'ipoacusia è di grado lieve-medio.



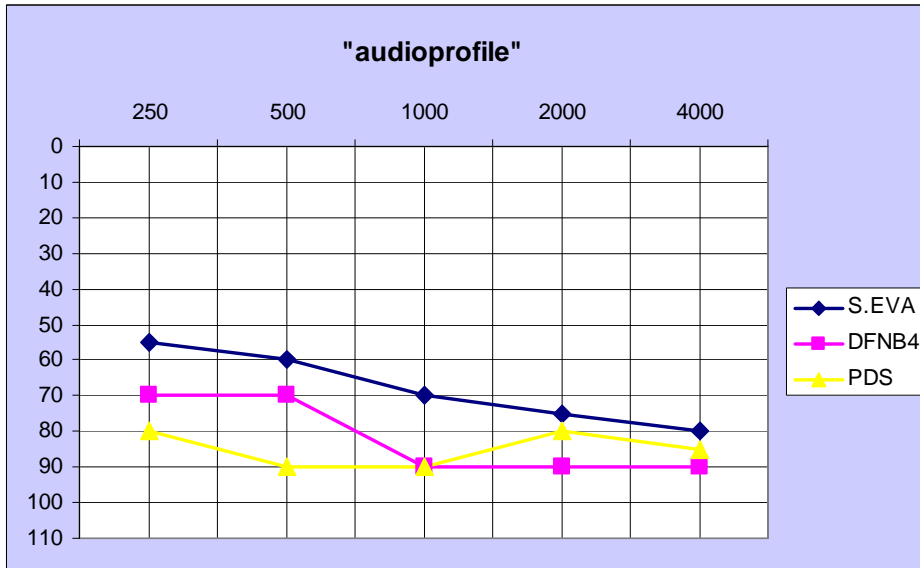
Nel gruppo di pazienti **DFNB4** il grado di ipoacusia è meno variabile e va da forme moderate a profonde, con un maggior interessamento delle frequenze medio-alte della scala tonale; nel 75% dei casi l'ipoacusia è di entità grave-profonda.



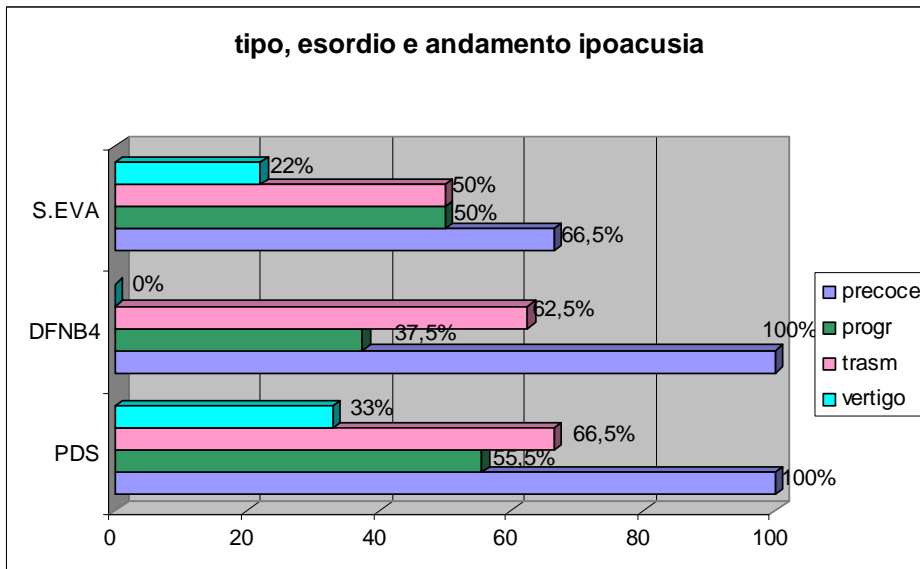
Nell'ultimo gruppo **PDS** osserviamo lo stesso comportamento del gruppo precedente; nel circa 70% dei casi l'ipoacusia è di grado grave-rofondo.



Per meglio confrontare i 3 gruppi abbiamo riportato per ogni gruppo "l'audioprofile", ottenuto dalla mediana delle soglie tonali dell'orecchio migliore di ogni individuo.



Si è valutato l'esordio dell'ipoacusia nei tre gruppi di pazienti, distinguendo le forme precoci, (congenite o con esordio entro i 5 anni), da quelle più tardive (dai 6 anni in poi) o in età giovanee-adulta.



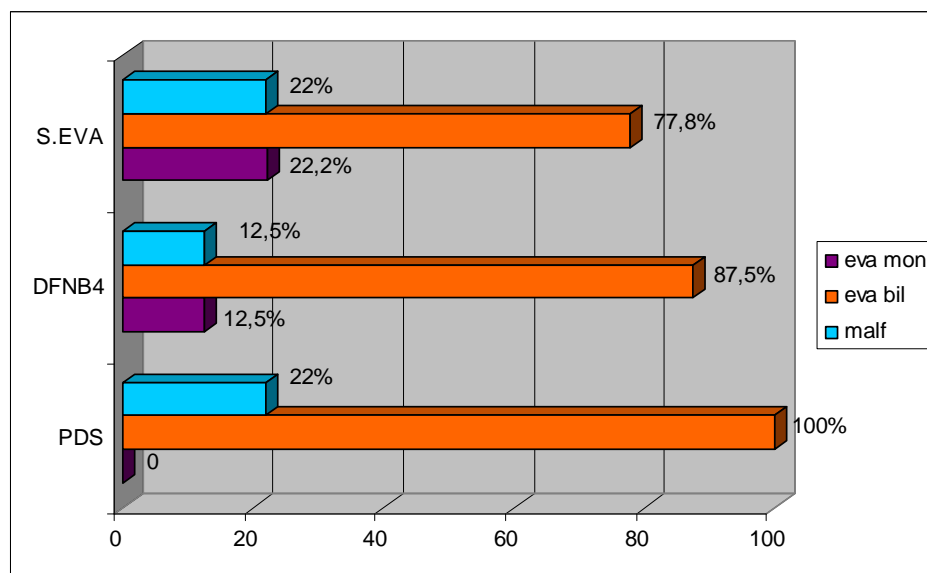
I pazienti con **S.EVA** hanno una ipoacusia ad esordio precoce ne 66,5% dei casi, mentre il i pazienti con **DFNB4** e **PDS** nella totalità dei casi.

La progressione o il peggioramento post trauma si è verificato nel 50% dei pazienti con **S.EVA**, nel 37,5% dei casi di **DFNB4** e nel 55,5% dei casi di **PDS**.

L'ipoacusia presenta una componente trasmissiva (per le frequenze inferiori o uguali a 2kHz) nel 50% dei casi di **S.EVA**, nel 62,5% dei casi di **DFNB4** e nel 66,5% dei casi di **PDS**.

Solo il 22% e il 33% dei pazienti presenta una storia di vertigine episodica, rispettivamente nel gruppo con S.EVA e PDS.

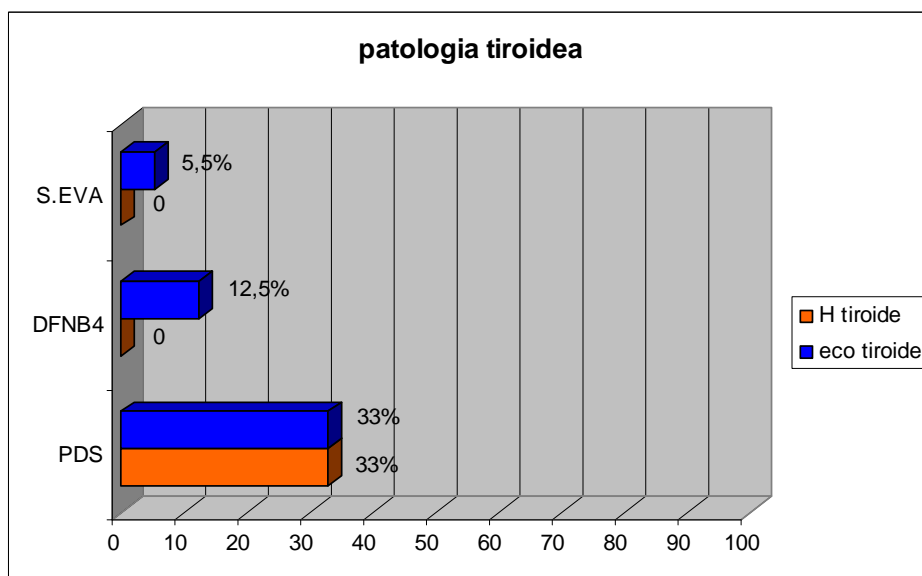
Si è valutata la presenza di EVA bilaterale o monolaterale e di altre malformazioni dell'OI nei tre gruppi.



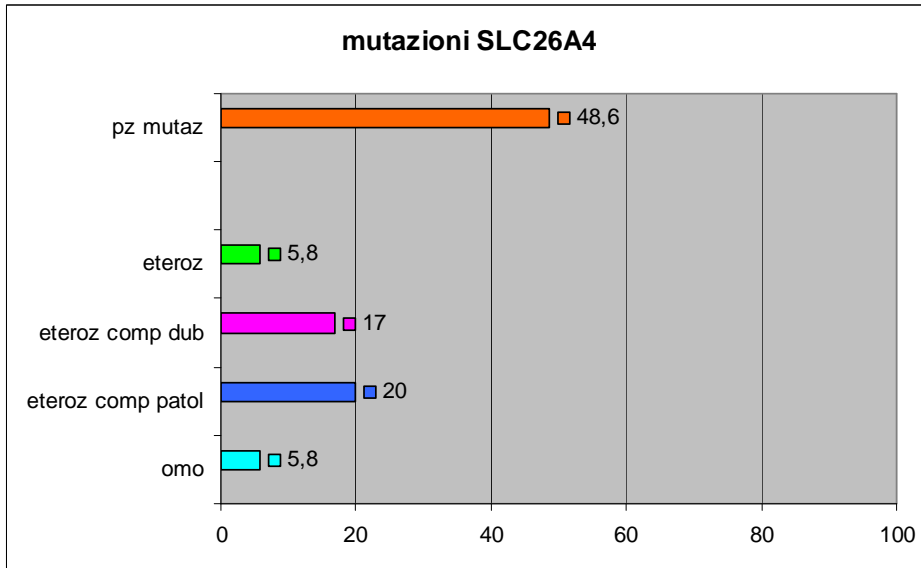
Dei pazienti con **S.EVA** il 77,8% presenta un EVA bilaterale, inoltre il 22,2% presenta anche altre malformazioni a carico del

labirinto anteriore e/o posteriore; il gruppo **DFNB4** nell'87,5% dei casi presenta un EVA bilaterale con il 12,5% dei casi di altre malformazioni; i pazienti **PDS** presentano tutti un EVA bilaterale e nel 22% altre malformazioni a carico dell'OI.

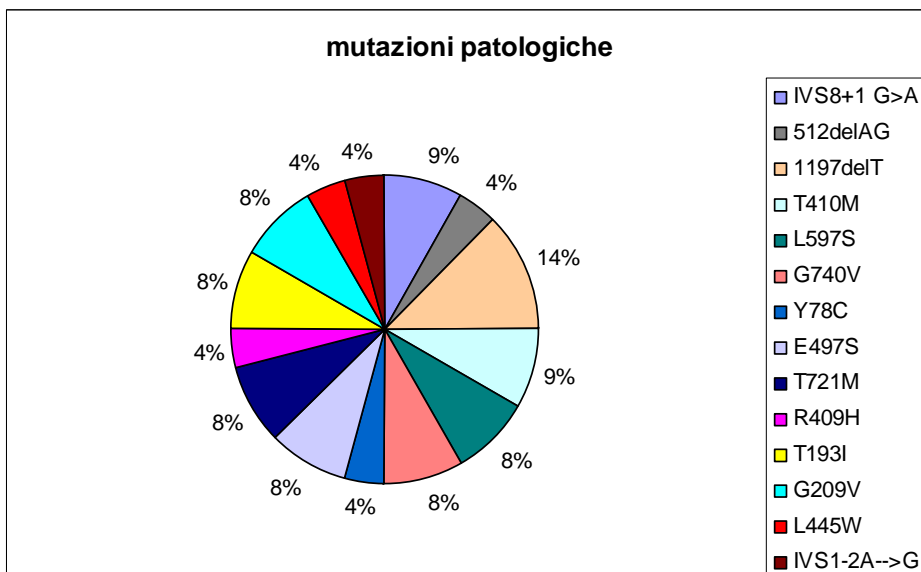
Si è poi valutata la presenza di patologia tiroidea nei tre gruppi: **S.EVA** con il 5,5% dei casi, **DFNB4** con il 12,5% dei casi, in questi due casi con ecografia patologica ma paziente ancora eutiroideo, **PDS** con il 33% dei casi e aventi una alterazione morfologica e funzionale.



Abbiamo poi valutato i risultati della indagine genetica.



Le mutazioni sono state riscontrate nel 48,6% dei 35 pazienti esaminati: di questi quasi il 5,8% presenta una sola mutazione patologica, il 17% due mutazioni ma di cui una sola certamente patogenetica, il 25,8% due mutazioni certamente patologiche. Qui sotto sono riportate tutte le mutazioni patologiche riscontrate.



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dai dati raccolti si evidenzia che l'ipoacusia in circa il 60% dei casi (20/35) è asimmetrica, è più frequentemente di entità grave e profonda nei pazienti con mutazione del gene della pendrina (70-75%), sia con mutazione singola che doppia; questo può sembrare in contraddizione con l'ipotesi che una doppia mutazione porti ad una perdita completa di funzione mentre una singola no, ma probabilmente il fenotipo può essere condizionato anche dal tipo di mutazione, così come dal background genetico e da fattori ambientali (**Scott 2000**).

Non si riscontra una grande differenza nella morfologia dell'audioprofile, È noto che la mancanza di pendrina nell'orecchio determinerebbe ipoacusia per una alterazione dell'omeostasi endolinfatica con acidificazione dell'endolinfa e perdita di un canale per il K⁺ (KCNJ10) ed inoltre per un danno sulla stria vascolare indotto dallo stress ossidativo; le mutazioni del gene della pendrina possono difatti causare una ipoacusia prelinguale e severa (**Yoon 2008**). Questo meccanismo non può essere preso in considerazione nei pazienti in cui non si è riscontrata una mutazione del gene della pendrina. Si possono avanzate altre ipotesi per spiegare il danno uditivo in corso di EVA: la prima prende in considerazione la pressione intracranica che potrebbe essere trasmessa alla coclea attraverso l'EVA, danneggiando le cellule cigliate interne, la seconda presuppone che vi sia una disfunzione del sacco endolinfatico con accumulo di metaboliti tossici che possono danneggiare le cellule dell'organo del Corti, la terza ipotizza un reflusso nell'orecchio interno di liquido

iperosmolare (**Krombach 2008**). Non si può escludere che questi meccanismi interferiscano con il danno uditivo indotto da una pendrina non funzionante o malfunzionante.

Nella nostra casistica tutti i pazienti con mutazione della pendrina presentano un esordio precoce dell'ipoacusia; nei pazienti senza mutazione l'esordio più tardivo (34,5% dei pazienti con S.EVA) potrebbe proprio essere in relazione al meccanismo di danno indotto dall'EVA come sopra indicato e che questo in alcuni casi possa richiedere del tempo. La presenza di una progressione o peggioramento post trauma della ipoacusia è maggiore nel gruppo S.EVA e PDS, ma probabilmente anche perché il gruppo DFNB4 è quello con l'età media più bassa.

In tutti i tre gruppi, in assenza di patologia dell'orecchio medio, la percentuale di ipoacusia con componente trasmissiva (per le frequenze inferiori o uguali a 2kHz) è molto elevata; la componente trasmissiva è in funzione dell'effetto di terza finestra indotto dall'allargamento dell'acquedotto vestibolare. L'effetto della terza finestra sulla conduzione ossea è poco intuitivo: di norma la compressione dei fluidi dell'orecchio interno attraverso la via ossea deriva dalla diversa impedenza tra le due scale della partizione cocleare per la differente impedenza tra finestra ovale e rotonda; la presenza di una terza finestra patologica nel compartimento vestibolare aumenta la differenza di pressione tra i due lati della partizione cocleare, diminuendo l'impedenza della parte vestibolare, con un miglioramento della via ossea. (**Merchant 2008**) (**Fig. 3**).

Quindi La presenza di una terza finestra patologica dovrebbe essere sospettata in tutti quei casi con ipoacusia trasmissiva sui

gravi con timpanogramma regolare, inoltre possono essere presenti i riflessi stapediale le OAE e i VEMPs, che generalmente sono assenti nelle patologia dell'orecchio medio (**Merchant 2008**) (**Fig. 4**).

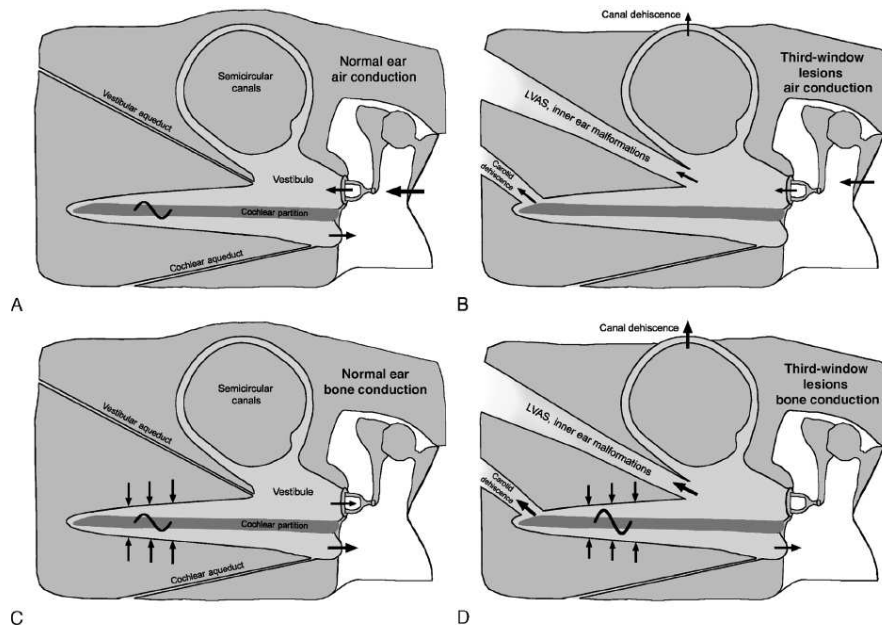


FIG. 4

Rappresentazione schematica del meccanismo di gap trasmissivo nella terza finestra patologica. A: trasmissione per via aerea nell'orecchio interno normale; B: trasmissione per via aerea nella condizione di terza finestra patologica; C: trasmissione per via ossea nell'orecchio interno normale; D: trasmissione per via ossea nella condizione di terza finestra patologica

Nella nostra casistica la forma bilaterale di EVA è caratteristica dei pazienti con due mutazioni per il gene della pendrina, ma è molto presente anche negli altri due gruppi (77,8%-87,5%) dove però si

riscontrano anche casi di ipoacusia associati ad EVA monolaterale (12,5%-22,2%).

In letteratura è riportata la descrizione di una famiglia con acquedotto vestibolare allargato unilaterale in tutti i membri con assenza di mutazioni per pendrina, connessina 26 e per geni mitocondriali, questo ha fatto avanzare l'ipotesi di geni che regolano lo sviluppo bilaterale di entrambi gli organi (**Gonzalez-Garcia 2006**). Inoltre la presenza di un EVA monolaterale può essere considerato un marker di patologia della coclea anche in assenza di altre malformazioni apprezzabili alla TC (**Arjmand 2004**).

In tutti e tre i gruppi abbiamo riscontrato casi di displasia del labirinto anteriore e/o posteriore; possono essere interessanti i casi riscontrati nel gruppo S.EVA e DFNB4 perché questo può far pensare a casi di s. di pendred in cui l'indagine genetica non sia stata esaustiva o forse possono essere sospettati anche altri geni che possano determinare quadri clinici sovrapponibili. Negli ultimi anni sono emersi dati relativi all'interessamento della struttura che regola la trascrizione del gene e del gene FOXI1, un attivatore della trascrizione del gene della pendrina (**Yang 2007**).

La patologia tiroidea si è riscontrata con maggiore frequenza nel gruppo PDS (33,3% rispetto a 5,5-12,5%); non tutti i soggetti PDS presentano una disfunzione tiroidea, perché ci sono molti bambini o giovani e sappiamo che questa patologia può evolvere in età giovane-adulta, anche dopo i 20 anni di età; i casi riscontrati nel gruppo DFNB4 e S.EVA, devono far pensare ad una possibile sindrome di Pendred, dato che l'indagine genetica non è ancora completamente attendibile. Quindi in tutti i casi di bambini o

giovani, con ipoacusia, EVA ed indagine genetica molecolare per pendrina negativa o in eterozigoti semplice, è utile essere prudenti ed effettuare una valutazione tiroidea morfologica e funzionale una volta l'anno.

In conclusione si può affermare che:

- nella nostra casistica non esiste un audioprofile che caratterizza i tre gruppi, e l'ipoacusia è più grave nei pazienti con mutazioni del gene della pendrina;
- nella nostra casistica l'esordio più tardivo non è mai associato a mutazioni del gene della pendrina;
- nella nostra casistica la componente trasmissiva è spesso presente e legata al meccanismo della terza finestra;
- la presenza di altre malformazioni dell'orecchio o di patologia tiroidea deve far pensare ad un quadro di s. di Pendred anche in assenza di mutazioni della pendrina;
- in presenza di bambini o giovani, con ipoacusia, EVA ed indagine genetica molecolare per pendrina negativa o in eterozigoti semplice, è utile effettuare una valutazione tiroidea morfologica e funzionale una volta l'anno.

BIBLIOGRAFIA

- **Albert S, et al.** SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. **European Journal of Human Genetics (2006) 14, 773-779.**
- **(Arjmand EM, Webber A.** Audiometric findings in children with a large vestibular aqueduct. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130:1169-1174).**
- **Beal DD, Davey PR, Lindsay JR.** Inner ear pathology of congenital deafness. **Arch Otolaryngol 1967; 85:135-142.**
- **Boston M, Halsted M, Meinzen-Derr J, et al.** The large vestibular aqueduct: a new definition based on audiologic and computed tomography correlation. **Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2007; 136:972-977**
- **Gonzalez-Garcia JA, Ibanez A, Ramirez-Camacho R, Rodriguez A, et al.** Enlarged vestibular aqueduct: looking for genotypic-phenotypic correlation. **Eur Arch Otorhinolaryngol 2006; 263:971-976.**
- **Ishida IM, Sugiura M, et al.** Lateral semicircular canal and vertigo in patients with large vestibular aqueduct syndrome. **Otology & Neurotology 2006; 27:788-792.**
- **Karlberg M, Annertz M, Magnusson M.** Mondini-like malformation mimicking otosclerosis and superior semicircular canal dehiscence. **J Laryngol Otol. 2006 May; 120(5):419-22.**

- **Krombach GA et al.** Imaging of congenital anomalies and acquired lesions of the inner ear. **Eur Radiol 2008; 18:319-330.**
- **Mafong DD, Shin EJ, Lalwani AK.** Use of laboratory evaluation and radiologic imaging in the diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss. **Laryngoscope 2002; 112:1-7.**
- **Merchant SN, Rosowski JJ.** Conductive hearing loss caused by third-window lesion of the inner ear. **Otology Neurotology 2008, 29:282-289.**
- **Pryor SP, et al.** SLC26A4/PDS genotype-phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendre syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. **J Med Genet 2005; 42:159-165.**
- **Schuknecht hf.** Otologic mystery. **Am J Otol 1987; 8:182-3.**
- **Schuknecht HF.** Pathology of the Ear. **2nd ed. Philadelphia, PA:Lea and Febiger, 1993.**
- **Scott DA, et al.** Functional differences of the PDS gene product are associated with phenotypic variation in patients with Pendred syndrome and non syndromic HL (DFNB4). **Human Molecular Genetics 2000; 9:1709-1715**
- **Suat Fitoz, et al.** SLC26A4 mutations are associated with a specific inner ear malformation. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2007; 71:479-486**

- **Tonndorf J, Tabor JR.** Closure of the cochlear windows: its effect upon air- and bone-conduction. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1962; 71:5-29
- **Valvassori GE, Clemis JD.** The large vestibular aqueduct syndrome. **Laryngoscope** 1978; 88:723-8.
- **Wangemann P, Itza EM, Albrecht B et al.** Loss of KCNJ10 protein expression abolishes endocochlear potential and causes deafness in Pendred syndrome mouse model. **BMC Med** 2004; 2:30.
- **Yang T, Vidarsson H, Rodrigo-Blomquist S, et al.** Transcriptional control of SLC26A4 is involved in Pendred Syndrome and nonsyndromic enlargement of vestibular aqueduct (DFNB4). **The American Journal of Human Genetics** 2007; 80:1055-1063).
- **Yoon JS, Park HJ, Yoo SY, et al.** Heterogeneity in the processing defect of SLC26A4 mutants. **J Med Genet** 2008; 45:411-419.
- **Zhang Su-Zhen, et al.** Relationship between the external aperture and hearing loss in large vestibular aqueduct syndrome. **Chinese Medical journal** 2006; 119: 211-216