

## Charakterystyka niedosłuchu u dzieci z zespołem Pendreda oraz wyniki jego leczenia za pomocą implantów ślimakowych – przegląd piśmiennictwa

### Characteristic of hearing loss in children with Pendred syndrome and results of its treatment with cochlear implants – a literature review

Kornelia Woźniczko<sup>1BCDEF</sup>, Joanna J. Rajchel<sup>2AE</sup>, Beata Dziendziel<sup>2AE</sup>, Piotr H. Skarżyński<sup>2,3,4EF</sup>

<sup>1</sup> Międzyośrodkowe Studenckie Koło Naukowe przy Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu oraz Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, Warszawa

<sup>2</sup> Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Zakład Teleaudiologii i Badań Przesiewowych, Warszawa/Kajetany

<sup>3</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny, II Wydział Lekarski, Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Warszawa

<sup>4</sup> Instytut Narządów Zmysłów, Kajetany

Wkład autorów:  
A Projekt badania  
B Gromadzenie danych  
C Analiza danych  
D Interpretacja danych  
E Przygotowanie pracy  
F Przegląd literatury  
G Gromadzenie funduszy

#### Streszczenie

**Wstęp:** Zespół Pendreda (ZP) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Szacuje się, że odpowiada za blisko 10% przypadków dziedzicznej utraty słuchu. Występowanie ZP wiąże się z nieprawidłową budową białka pendryny, co prowadzi do wystąpienia triady objawów, z których podstawowym jest niedosłuch czuciowo-nerwowy.

**Cel:** Celem przeglądu jest przedstawienie aktualnych doniesień na temat charakterystyki niedosłuchu wśród dzieci z zespołem Pendreda oraz skuteczności implantacji ślimakowej w leczeniu tej grupy pacjentów.

**Materiały i metody:** Przeglądu piśmiennictwa dokonano na podstawie prac zawartych w bazach artykułów naukowych: PubMed, Web of Science oraz Medline. Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu słów kluczowych: „Pendred syndrome”, „children”, „cochlear implantation”. Analizie poddano artykuły w języku polskim i angielskim. Ostatecznie do przeglądu włączono 16 prac – 11 dotyczących charakterystyki audiologicznej pacjentów z zespołem Pendreda oraz 5 prac, których temat stanowiła implantacja ślimakowa.

**Wyniki:** Na podstawie przeanalizowanych prac stwierdza się, że u dzieci z zespołem Pendreda występuje niedosłuch czuciowo-nerwowy o podłożu genetycznym. W większości przypadków ma on charakter prelingwalny, choć odnotowuje się przypadki niedosłuchu o charakterze peri- i postlingwalnym. Niekiedy niedosłuch cechuje się progresją i/lub fluktuacją, a czynnikiem go wyzwalającym mogą być nawet niewielkie urazy głowy. Ubytek słuchu jest przeważnie obustronny i symetryczny. Jako skuteczną metodę leczenia niedosłuchu w przypadku dzieci zgłaszających brak korzyści z aparatów słuchowych wskazuje się implantację ślimakową. Z dotychczas opublikowanych prac wynika, że implantacja ślimakowa pozwala na skuteczną rehabilitację słuchową w tej grupie pacjentów.

**Wnioski:** Wczesne rozpoznanie zespołu Pendreda oraz wdrożenie skutecznego leczenia umożliwiła pacjentom pediatrycznym prawidłowy rozwój słuchu i mowy. Implantacja ślimakowa wydaje się najlepszą metodą rehabilitacji słuchu osób niedoświadczających korzyści z aparatów słuchowych, ponieważ znacznie poprawia komfort i jakość życia pacjentów.

**Słowa kluczowe:** zespół Pendreda • niedosłuch • dzieci • implantacja ślimakowa

Adres autora: Kornelia Woźniczko, Międzyośrodkowe Studenckie Koło Naukowe przy Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu oraz Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, ul. Mokra 17, 05-830 Kajetany, e-mail: kornelia.wozniczko@gmail.com

## Abstract

**Introduction:** Pendred syndrome is a genetically determined disorder inherited in an autosomal recessive pattern. It is estimated that approximately 10% of inherited hearing loss is caused by this syndrome. It is associated with abnormal pendrin's structure, causing triad of symptoms; among which the main one is sensorineural hearing loss.

**Aim:** The aim of this literature review is to present current knowledge on audiological features of hearing loss in children with Pendred syndrome and the efficacy of cochlear implantation in this group of patients.

**Materials and methods:** To identify suitable literature, a search was performed using following databases of scientific articles: PubMed, Web of Science and Medline. Having used the combination of key words: 'Pendred syndrome', 'children', 'cochlear implantation' and analyzing articles in English and Polish which were consistent with the search criteria, 16 articles were found suitable for the review (11 about audiological characteristic of patients with Pendred syndrome and 5 articles about cochlear implantation).

**Results:** In children with Pendred syndrome a sensorineural hearing loss with genetic basis is observed. In most patients the hearing loss is prelingual, but cases with peri- and postlingual hearing loss were also described. In some cases, the hearing loss might be progressive and/or of fluctuating nature, triggered by even minor head trauma. The hearing loss is mainly bilateral and symmetrical. An effective method of hearing loss treatment in children reporting lack of benefits from conventional hearing aids is cochlear implantation. Based on the current literature, cochlear implantation is an effective method of aural rehabilitation in this group of patients.

**Conclusions:** Early diagnosis of Pendred syndrome and implementation of its effective treatment give pediatric patients opportunity to develop hearing and speech. Cochlear implantation seems to be the most effective method of rehabilitation in patients without benefits from conventional hearing aids, significantly improving quality and comfort of patients' life.

**Keywords:** Pendred syndrome • hearing loss • children • cochlear implantation

## Wstęp

Zespół Pendreda (ZP) to choroba dziedziczona w sposób autosomalny recesywny [1,2]. Charakteryzuje się triadą objawów, do których należą: wady budowy kości skroniowej, niedosłuch czuciowo-nerwowy i defekt organifikacji jodu w tarczycy oraz mogące wystąpić w jego następstwie wole – obojętne lub niedoczynne [1]. Pierwszy raz schorzenie zostało opisane pod koniec XIX wieku przez brytyjskiego lekarza Vaughana Pendreda, któremu zawdzięcza swoją nazwę [3]. Od tego czasu prowadzone są badania nad etiopatogenezą oraz leczeniem zespołu [4–10].

### Genetyczne przyczyny objawów

Najczęściej przyczyną zespołu Pendreda są mutacje białecznym w regionie genu SLC26A4 (obecne u 50% wszystkich pacjentów). Występowanie choroby może wiązać się także z mutacjami w genach FOXI1 i KCNJ10. W przypadku mutacji genu SLC26A4 ma miejsce nieprawidłowa produkcja pendryny [2] – białka pełniące funkcję wymiennika jonowego o powinowactwie do takich jonów, jak m.in. chlorkowe, dwuwęglanowe czy jodkowe [11].

W uchu wewnętrznym pendryna znajduje się na powierzchni komórek nabłonkowych ślimaka, błędnika i woreczka śródchłonki. Pełni ona funkcję wymiennika  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , którego zadaniem jest utrzymanie prawidłowego składu endolimfy. W przypadku braku prawidłowo działającej pendryny dochodzi do obniżenia pH endolimfy oraz powiększenia światła struktur ucha wewnętrznego: woreczka śródchłonki, przewodu śródchłonki i wodociągu przedśionka, co prowadzi do wystąpienia niedosłuchu [11,12]. Zmiany te są przyczyną charakterystycznych malformacji, które zauważyć można podczas obrazowania tomografią komputerową (ang. *computed tomography*, CT) lub rezonansem magnetycznym (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) [1,13]. Opisywane są jako poszerzenie wodociągu przedśionka (ang. *enlarged vestibular aqueduct*, EVA) lub dysplazja Mondiniego (określaną w piśmiennictwie skrótem IP-2) [2,14,15]. Tę drugą cechuje poszerzenie wodociągu przedśionka połączone z hipoplazją ślimaka [16].

Charakterystyczne dla zespołu Pendreda są zaburzenia funkcji tarczycy, które mogą wystąpić w różnym czasie. U 50–83% pacjentów (zarówno dzieci, jak i dorosłych) pojawia się wole, w większości przypadków mające charakter obojętny, rzadziej – niedoczynny. Wadliwe funkcjonowanie tarczycy wynika z nieprawidłowego działania pendryny, która znajduje się w szczytowej błonie komórek nabłonkowych biorących udział w napływie jodu do światła pęcherzyków tarczycy [11,17,18].

### Diagnoza zespołu Pendreda

W celu zdiagnozowania zespołu Pendreda, oprócz standardowych metod badania słuchu, wykonuje się obrazowanie ucha wewnętrznego przy użyciu CT lub MRI, które ukazują wymienione wcześniej malformacje ucha wewnętrznego – IP-2 lub EVA [1,13]. U pacjentów, u których obecne jest również wole, badany jest poziom hormonów tarczycy TSH, FT3 i FT4. Badanie ultrasonograficzne umożliwia obiektywną ocenę wielkości wola oraz jego struktury, która może wykazywać budowę wieloguzkową [1,4].

Badania poziomu hormonów tarczycy powinno zlecać się prewencyjnie również pacjentom ze zdiagnozowanym zespołem Pendreda, u których wole jeszcze nie wystąpiło [1]. Niekiedy w trakcie diagnostyki ZP przeprowadza się nadchloranowy test uwalniania jodków, aby ocenić proces jodowania tyreoglobuliny. Jednak wyniki testu nie są w pełni obiektywne, a więc nie jest możliwe postawienie na ich podstawie jednoznacznej diagnozy [13,18]. W celu potwierdzenia diagnozy zespołu Pendreda wykorzystuje się badania genetyczne, takie jak: sekwencjonowanie metodą Sangera czy sekwencjonowanie nowej generacji identyfikujące mutacje m.in. genu SLC26A4 [2,19,20].

U pacjentów z zespołem Pendreda należy jak najszybciej rozpocząć rehabilitację dostosowaną do typu i głębokości niedosłuchu pacjenta [1]. Kiedy korzyści ze stosowanych aparatów słuchowych są niewystarczające, tak jak w przypadku innych zespołów genetycznych związanych z występowaniem głębokiego niedosłuchu czuciowo-nerwowego, rozwiązaniem z wyboru jest implantacja ślimakowa [21–25].

Pacjenci, u których występują objawy ze strony tarczycy, wymagają także stałej opieki endokrynologicznej [1].

W niniejszym przeglądzie istotną kwestią jest to, czy charakterystyczne przyczyny niedosłuchu dzieci z ZP (w tym specyficzna budowa ucha wewnętrznego) mogą mieć wpływ na przebieg zabiegu oraz jego rezultat w okresie pooperacyjnym. Aby odpowiedzieć na to pytanie, przeanalizowano opracowania opisujące grupy pacjentów z zespołem Pendreda poddane zabiegowi implantacji ślimakowej. Skupiono się zarówno na przebiegu operacji (z uwzględnieniem możliwych powikłań oraz komplikacji), jak i docelowym rezultacie implantacji – poprawie słuchu.

## Metodyka

W przeglądzie literatury uwzględniono artykuły wyszukane w następujących bazach artykułów naukowych: Medline, PubMed oraz Web of Science, przy użyciu słów kluczowych „Pendred syndrome”, „children”, „cochlear implantation”. Ich kombinacja umożliwiła wyszukanie 31 artykułów w bazie Medline, 24 – w bazie PubMed oraz 118 – w bazie Web of Science. Ze względu na niewielką liczbę publikacji ramy czasowe wyszukiwania nie zostały ograniczone. Analizie poddano artykuły w języku polskim i angielskim. Selekcja rekordów została przeprowadzona w sposób stopniowy, poprzez analizę i włączanie publikacji na podstawie tytułu, następnie – streszczenia oraz w końcowym etapie – treści pełnego artykułu. Po wykluczeniu artykułów dotyczących zespołu Pendreda i implantacji ślimakowej głównie u pacjentów dorosłych, artykułów zawierających powierzchowne informacje o temacie pracy oraz duplikatów do przeglądu włączono 11 prac dotyczących charakterystyki audiologicznej dzieci z zespołem Pendreda oraz 5 prac, których temat stanowiła implantacja ślimakowa w tej grupie pacjentów.

## Wyniki

### Charakterystyka niedosłuchu dzieci z zespołem Pendreda

Niedosłuch pacjentów z zespołem Pendreda jest niedosłuchem czuciowo-nerwowym o podłożu genetycznym. W analizowanych artykułach pierwsze objawy niedosłuchu pojawiają się w okresie pre- lub perilingwalnym, rzadko postlingwalnie [4,5,13,26–28]. Niedosłuch prelingwalny objawia się brakiem reakcji na dźwięki oraz opóźnieniem w rozwoju mowy. Niedosłuch perilingwalny często ma charakter postępujący i/lub fluktuacyjny [4,29–31]. Progresa lub fluktuacja może następować bez precyzyjnie określonego czynnika wywołującego, jednak u części pacjentów odnotowuje się nagłe pogorszenie słuchu w wyniku nawet niewielkich urazów głowy, mogących powstać np. podczas uprawiania sportów kontaktowych [32,33].

U pacjentów z zespołem Pendreda ubytek słuchu występuje najczęściej w stopniu znacznym do głębokiego [27,31]. Przypadki, w których obecny jest niedosłuch lekkiego lub średniego stopnia, stanowią zdecydowaną mniejszość [28].

Obserwuje się, że niedosłuch w zespole Pendreda jest obustronny i przeważnie symetryczny, a jeśli obecna jest asymetria, to poziom jej jest niewielki [26]. Nilsson i wsp. [20]

badali różnice w słyszalności dźwięków o różnej częstotliwości przez ucho prawe i lewe u pacjentów pediatrycznych z zespołem Pendreda. Największą asymetrię odnotowano przy dźwiękach o częstotliwości 250 Hz. U 4 pacjentów różnica ta wynosiła 35 dB, u 2 było to 20–25 dB, a u ok. 80% pacjentów – poniżej 15 dB. Przy wyższych częstotliwościach (1–8 kHz) ponad 90% badanych wykazywało asymetrię pomiędzy uchem prawym a lewym mniejszą niż 10 dB [31].

Niektórzy pacjenci z zespołem Pendreda zgłaszają także objawy współwystępujące z niedosłuchem [13,29], takie jak: szumy uszne oraz zawroty głowy (odpowiednio 71 i 57%) [31].

## Implantacja ślimakowa

### Przebieg operacji

Pomimo charakterystycznych cech budowy ucha wewnętrznego proces implantacji ślimakowej u pacjentów z zespołem Pendreda nie wiąże się z wyższym niż zazwyczaj odsetkiem komplikacji śródoperacyjnych [30]. Do najczęściej wymienianych należy wyciek perylimfy lub płynu mózgowo-rdzeniowego spotykany głównie podczas kochleostomii [30,34–37]. W zależności od ośrodka, liczby analizowanych przypadków i przyjętej metodologii częstość występowania tego powikłania waha się istotnie pomiędzy poszczególnymi badaniami od 14,5 do 80% pacjentów [21,30,35,37].

U operowanego pacjenta wyciek perylimfy lub płynu mózgowo-rdzeniowego może spowodować pogorszenie słuchu, dlatego powinien zostać jak najszybciej opanowany. Mimo występowania tego potencjalnie niekorzystnego zjawiska nie stwierdza się – w analizowanych pracach dotyczących pacjentów z zespołem Pendreda – aby jego pojawienie się miało negatywny wpływ na późniejszy rezultat implantacji ślimakowej (w przypadku opanowania płynotoku). Podobne wnioski płyną z badań przeprowadzonych u dzieci z niedosłuchem spowodowanym różnymi malformacjami ucha wewnętrznego – nie stwierdzono związku pomiędzy wystąpieniem wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego i osiąganymi przez dzieci wynikami po implantacji ślimakowej [38,39].

W przypadku pojawienia się wycieku autorzy stosują takie metody, jak: szczelne wypełnienie podczas zabiegu przestrzeni kochleostomii elementami tkanki łącznej, wprowadzenie pacjenta w stan hiperwentylacji (obniżenie ciśnienia parcjalnego CO<sub>2</sub> we krwi) czy ułożenie pacjenta w odwróconej pozycji Trendelenburga (głowa i tułów pacjenta uniesione pod kątem ok. 30° w stosunku do zgięcia ciała w stawach biodrowych). Wszystkie te zabiegi mają na celu spowolnienie wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego [21,36,40–43].

Chociaż autorzy analizowanych prac podają, że w niektórych przypadkach wymienione komplikacje śródoperacyjne, a także charakterystyczna budowa ucha wewnętrznego pacjentów z zespołem Pendreda, mogą być przyczyną pooperacyjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, to teza ta nie znajduje jednoznacznego potwierdzenia w piśmiennictwie [34,40,42,44]. W celu uniknięcia

tego powikłania zaleca się profilaktyczną aplikację antybiotyków zgodnie z antybiogramem oraz przedoperacyjne szczepienie przeciwko *S. pneumoniae* [21,30,35,36].

U dzieci z zespołem Pendreda operacja może trwać dłużej niż w przypadku implantacji u pacjentów z niedosłuchem o innym podłożu [21]. Kontorinis i wsp. [21] przypisują ten fakt występowaniu takich odmienności anatomicznych, jak: bardzo wąskie struktury ząchyłku nerwu twarzowego czy wysoko położona opuszka żyły szyjnej w piramidzie kości skroniowej, które uwidocznili można w badaniach MRI i CT [21,44].

### Powikłania pooperacyjne

Najczęściej występującym powikłaniem pooperacyjnym są zawroty głowy. Zwykle mają charakter przejściowy i trwają krócej niż 6 miesięcy. Ich wystąpienie można powiązać z pojawieniem się w trakcie operacji sączenia lub płynotoku płynu mózgowo-rdzeniowego. Zawroty te ustępują prawdopodobnie w wyniku wyrównania ciśnienia płynu w uchu wewnętrznym oraz unormowania się funkcji przedsionka po implantacji [30]. Niewielka liczba pacjentów (5,5%) doświadcza pooperacyjnie zawrotów głowy trwających dłużej niż 6 miesięcy [30]. U tych pacjentów nie miały jednak miejsca żadne komplikacje śródoperacyjne, dlatego wnioskuje się, że zawroty mogą być związane z zaburzeniami równowagi występującymi jeszcze przed operacją [30].

W pojedynczych przypadkach u pacjentów odnotowuje się również takie powikłania pooperacyjne, jak: drobne lokalne infekcje, zmiana percepcji smaku, przejściowe porażenie nerwu twarzowego, przejściowa bolesność przy przelykaniu, zaostrenie szumów usznych w operowanym uchu [30]. Nie podano jednak informacji, czy i w jakim czasie od operacji objawy te ustępują. Ponadto wymienione

objawy mogą wystąpić nie tylko u pacjentów z zespołem Pendreda, lecz także u innych pacjentów poddanych implantacji ślimakowej [30].

### Poprawa słuchu po implantacji ślimakowej

Po zabiegu implantacji ślimakowej we wszystkich badaniach u pacjentów z zespołem Pendreda odnotowuje się znaczną poprawę percepcji mowy [35,37,45]. Analiza wyników implantacji ślimakowej u 21 pacjentów pediatrycznych wykazuje blisko 60-procentową poprawę zrozumiałości mowy stwierdzoną na podstawie audiometrii słownej po 4 latach od zabiegu [37]. Ponadto Nierop i wsp. [37] wykazali, że pacjenci z zespołem Pendreda mogą nawet uzyskać lepsze wyniki w zakresie poprawy słuchu niż grupa pacjentów, u których przyczyna niedosłuchu jest nieznaną. Autorzy nie podają jednak przyczyny takich wyników.

Papsin i wsp. [32], oprócz poprawy w zakresie zrozumienia mowy, oceniali także poprawę jakości życia po wszczępieniu implantu ślimakowego. Na podstawie kwestionariusza *Nijmegen Cochlear Implant Questionnaire*, wypełnianego przez rodziców pacjentów, stwierdza się: uzyskanie statystycznie istotnej poprawy w zakresie podstawowej i zaawansowanej percepcji dźwięków, poprawę jakości tworzenia głosu oraz zmniejszenie ograniczeń w codziennej aktywności. Nie zauważa się jednak istotnej różnicy w aspekcie funkcjonowania społecznego oraz poczucia pewności siebie [37].

### Wnioski

Wczesna diagnoza i wdrożenie skutecznego leczenia niedosłuchu u dzieci z zespołem Pendreda umożliwiłaby pacjentom prawidłowy rozwój słuchu, mowy i umiejętności komunikacyjnych. Jednocześnie, przestrzeganie zaleceń lekarskich, m.in. unikanie przez pacjentów aktywności

**Tabela 1.** Charakterystyka grup pacjentów z zespołem Pendreda poddanych implantacji ślimakowej oraz aspekty okołoperacyjne.  
**Table 1.** Characteristic of Pendred syndrome patients with cochlear implants and surgical aspects.

Autor	Grupa badawcza	Średni wiek w czasie implantacji [lata]	Komplikacje śródoperacyjne, liczba osób (% grupy)	Typ implantu (liczba pacjentów z danym implantem)	Implantacja jednostronna/dwustronna
Loundon i wsp. 2005 [35]	8	7,8	płynotok, 3 (37,5%)	Nucleus CI 24 RCS, Cochlear™ (8)	jednostronna
Kontorinis i wsp. 2011 [21]	4	3,1	płynotok, 4 (100%)	Clarion C2 (1); Advance Bionics HiRes90K, Advance Bionics™ (1); Clarion 1.2 (1); Clarion C2 HF 2 (1); Nucleus Contour (1)	jednostronna (3) dwustronna (1)
Broomfield i wsp. 2013 [45]	7	7,8	płynotok, 4 (57,1%)	BD	BD
Mey i wsp. 2016 [30]	BD	6	płynotok/wyciek, wydłużone krwawienie*	BD	BD
Nierop i wsp. 2016 [37]	21	6	płynotok/wyciek, 14 (66,7%)	Nucleus Freedom, Cochlear™ (19); N24, Cochlear™ (2)	BD

BD – brak danych.

\* Charakter artykułu uniemożliwia podanie wartości bezwzględnych i procentowych, ponieważ wyniki są wspólne dla pacjentów z zespołem Pendreda i NSEVA (ang. *non-syndromic enlarged vestibular aqueduct*).

mogących doprowadzić do urazów głowy (np. sportów kontaktowych), pozwala zapobiegać pogorszeniu słuchu.

Implantacja ślimakowa jako metoda rehabilitacji słuchu daje dobre wyniki – istotnie poprawia komfort i jakość

życia pacjentów, co jest związane m.in. z tym, że znaczna ich część miała zdolność słyszenia przed wystąpieniem utraty słuchu (wcześniejsza stymulacja układu słuchowego).

## Piśmiennictwo

1. Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017; 31(2): 213–24.
2. Smith RJH. Pendred Syndrome/Nonsyndromic Enlarged Vestibular Aqueduct. In: *GeneReviews*®. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1998 [Updated 2017].
3. Pendred V. Deaf-mutism and goitre. *Lancet*, 1896; 148(3808): 532.
4. Fraser GR. Association of congenital deafness with goitre (Pendred's syndrome): a study of 207 families. *Ann Hum Genet*, 1964; 28(1–3): 201–50.
5. Johnsen T, Larsen C, Friis J, Hougaard-Jensen F. Pendred's syndrome: acoustic, vestibular and radiological findings in 17 unrelated patients. *J Laryngol Otol*, 1987; 101(11): 1187–92.
6. Brain WR. Heredity in simple goitre. *QJM Int J Med*, 1927; os-20(79): 303–19.
7. Fraser GR, Morgans ME, Trotter WR. The syndrome of sporadic goitre and congenital deafness. *QJM Int J Med*, 1960; 29(2): 279–95.
8. Trotter WR. The association of deafness with thyroid dysfunction. *Br Med Bull*, 1960; 16(2): 92–98.
9. Sheffield VC, Kraiem Z, Beck JC, Nishimura D, Stone EM, Salameh M i wsp. Pendred syndrome maps to chromosome 7q21-34 and is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification. *Nat Genet*, 1996; 12(4): 424.
10. López-Bigas N, Rabionet R, Cid R de, Govea N, Gasparini P, Zelante L i wsp. Splice-site mutation in the PDS gene may result in intrafamilial variability for deafness in Pendred syndrome. *Hum Mutat*, 1999; 14(6): 520–26.
11. Dossena S, Nofziger C, Tamma G, Bernardinelli E, Vanoni S, Nowak C i wsp. Molecular and functional characterization of human pendrin and its allelic variants. *Cell Physiol Biochem*, 2011; 28(3): 451–66.
12. Wangemann P. Mouse models for pendrin-associated loss of cochlear and vestibular function. *Cell Physiol Biochem*, 2013; 32(7): 157–65.
13. Maciaszczyk K, Pniewska-Siark B, Gajewicz W, Stefańczyk L, Durko T, Lewiński A i wsp. Ocena fenotypowa pacjentów z zespołem Pendreda. *Otolaryngol Pol*, 2008; 62(6): 740–46.
14. Goldfeld M, Glaser B, Nassir E, Gomori JM, Hazani E, Bishara N. CT of the ear in Pendred syndrome. *Radiology*, 2005; 235(2): 537–40.
15. Fitoz S, Sennaroğlu L, İncesulu A, Cengiz FB, Koç Y, Tekin M. SLC26A4 mutations are associated with a specific inner ear malformation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2007; 71(3): 479–86.
16. Schuknecht HF. Mondini dysplasia: a clinical and pathological study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1980; 89(Suppl 1): 3–23.
17. Kopp P, Pesce L, Solis-S JC. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinol Metab*, 2008; 19(7): 260–68.
18. Friis J, Johnsen T, Feldt-Rasmussen U, Bech K, Friis T. Thyroid function in patients with Pendred's syndrome. *J Endocrinol Invest*, 1988; 11(2): 97–101.
19. Lechowicz U, Pollak A, Oldak M. Novel trends in the molecular genetics of hearing loss. *J Hear Sci*, 2017; 5(3): 9–15.
20. Pollak A, Lechowicz U, Oldak M, Płoski R. Postępy w badaniach niedosłuchu uwarunkowanego genetycznie [Advances in the study of genetically determined hearing loss]. *Now Audiofonol*, 2015; 4(1): 24–29.
21. Kontorinis G, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A, Neuburger J. Cochlear implantation in Pendred syndrome. *Cochlear Implants Int*, 2011; 12(3): 157–63.
22. Piotrowska A, Lorens A, Obrycka A, Skarżyński H. Implanty ślimakowe – wczoraj i dziś. *Now Audiofonol*, 2014; 3(5): 23–27.
23. Skarżyński H, Osińska K, Skarżyński PH. Leczenie niedosłuchu za pomocą implantu ślimakowego u pacjenta z zespołem MELAS. *Now Audiofonol*, 2018; 7(4): 61–65.
24. Skarżyński PH, Tomanek E, Król B. Możliwości zachowania resztek słuchowych i struktury ucha wewnętrznego po wszczępieniu implantu ślimakowego u pacjentów z zespołem Ushera. *Now Audiofonol*, 2013; 2(5): 25–29.
25. Oldak M, Skarżyński PH. Zespół Perraulta – cechy kliniczne i podłoże genetyczne. *Now Audiofonol*, 2017; 6(2): 9–12.
26. Nilsson LR, Borgfors N, Gamstorp I, Holst H-E, Lidén G. Non-endemic goitre and deafness. *Acta Paediatr*, 1964; 53(2): 117–31.
27. Aimoni C, Ciorba A, Cerritelli L, Ceruti S, Skarżyński PH, Hatzopoulos S. Enlarged vestibular aqueduct: audiological and genetical features in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2017; 101: 254–58.
28. Blons H, Feldmann D, Duval V, Messaz O, Denoyelle F, Loundon N i wsp. Screening of SLC26A4 (PDS) gene in Pendred's syndrome: a large spectrum of mutations in France and phenotypic heterogeneity. *Clin Genet*, 2004; 66(4): 333–40.
29. Stinckens C, Huygen PLM, Joosten FBM, Van Camp G, Otten B, Cremers CWRJ. Fluctuant, progressive hearing loss associated with Menière like vertigo in three patients with the Pendred syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2001; 61(3): 207–15.
30. Mey K, Bille M, Cayé-Thomasen P. Cochlear implantation in Pendred syndrome and non-syndromic enlarged vestibular aqueduct – clinical challenges, surgical results, and complications. *Acta Otolaryngol*, 2016; 136(10): 1064–68.
31. Luxon LM, Cohen M, Coffey RA, Phelps PD, Button KE, Jan H i wsp. Neuro-otological findings in Pendred syndrome. *Int J Audiol*, 2003; 42(2): 82–88.
32. Narożny W, Kuczkowski J, Kot J, Stankiewicz C, Sićko Z, Mikaszewski B. Prognostic factors in sudden sensorineural hearing loss: our experience and a review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2006; 115(7): 553–58.
33. Colvin IB, Beale T, Harrop-Griffiths K. Long-term follow-up of hearing loss in children and young adults with enlarged vestibular aqueducts: relationship to radiologic findings and Pendred syndrome diagnosis. *Laryngoscope*, 2006; 116(11): 2027–36.
34. Nikolopoulos TP, Kiprouli K. Cochlear implant surgery in challenging cases. *Cochlear Implants Int*, 2004; 5(Suppl 1): 56–63.
35. Loundon N, Rouillon I, Munier N, Marlin S, Roger G, Garabedian EN. Cochlear implantation in children with internal ear malformations. *Otol Neurotol*, 2005; 26(4): 668.
36. Hang AX, Kim GG, Zdanski CJ. Cochlear implantation in unique pediatric populations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012; 20(6): 507–17.

- 
37. Nierop JWI van, Huinck WJ, Pennings RJE, Admiraal RJC, Mylanus EA, Kunst HPM. Patients with Pendred syndrome: is cochlear implantation beneficial? *Clin Otolaryngol*, 2016; 41(4): 386–94.
  38. Adunka OF, Teagle HF, Zdanski CJ, Buchman CA. Influence of an intraoperative perilymph gusher on cochlear implant performance in children with labyrinthine malformations. *Otol Neurotol*, 2012; 33(9): 1489–96.
  39. Pradhananga RB, Thomas JK, Natarajan K, Sampathkumar R, Kameswaran M. Cochlear implantation in congenitally deaf children with isolated large vestibular aqueduct: a surgeon's perspective. *J Hear Sci*, 2014; 4(3): 20–25.
  40. Papsin BC. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy. *Laryngoscope*, 2005; 115(S106): 1–26.
  41. Molter DW, Pate BR, McElveen JT. Cochlear implantation in the congenitally malformed ear. *Otolaryngol Neck Surg*, 1993; 108(2): 174–77.
  42. Suzuki C, Sando I, Fagan JJ, Kamerer DB, Knisely AS. Histopathological features of a cochlear implant and otogenic meningitis in Mondini dysplasia. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 1998; 124(4): 462–66.
  43. Wootten CT, Backous DD, Haynes DS. Management of cerebrospinal fluid leakage from cochleostomy during cochlear implant surgery. *Laryngoscope*, 2006; 116(11): 2055–59.
  44. Sennaroglu L, Sarac S, Ergin T. Surgical results of cochlear implantation in malformed cochlea. *Otol Neurotol*, 2006; 27(5): 615.
  45. Broomfield SJ, Bruce IA, Henderson L, Ramsden RT, Green KMJ. Cochlear implantation in children with syndromic deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013; 77(8): 1312–16.