

LA PENDRINA: FISILOGIA, BIOLOGIA MOLECOLARE ED IMPORTANZA CLINICA

R. Grimaldi¹, P. Capuano², N. Miranda¹, C. Wagner², G. Capasso¹

¹ Cattedra di Nefrologia, II Università degli Studi, Napoli - Italia

² Institute of Physiology, University of Zurich, Zurich - Svizzera

Pendrin: physiology, molecular biology and clinical importance

Pendrin, first identified in 1997, belongs to a superfamily of anion transporters localized in the thyroid gland, inner ear and kidney. Immunohistochemical studies have shown that pendrin is expressed at the apical surface of follicular thyroid cells, where it acts as a Cl⁻/I⁻ exchanger regulating the chloride transport from the cytoplasm to the colloid space. In the inner ear, pendrin has been found in the stria vascularis of the cochlea and in the endolymphatic duct and sac, where it functions as a Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger. Finally, pendrin is expressed in the kidney, where it is localized in the apical membrane of type-B intercalated cells and non-A, non-B intercalated cells of the cortical collecting ducts and connecting tubules, where it again acts as a Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger regulating the acid-base status and chloride homeostasis. Pendrin is encoded by the PDS gene, which is mapped on chromosome 7 (7q22-31.1). Mutations of PDS lead to the Pendred syndrome, a genetic disorder transmitted as an autosomal recessive trait characterized by sensorineural deafness and goiter. It is reasonable to hypothesize that patients affected by Pendred's syndrome may have disturbances of renal function, especially in the regulation of electrolytes and acid-base balance in stress conditions. (G Ital Nefrol 2007; 24: 288-94)

KEY WORDS:

Acid-base balance,
Chloride/
bicarbonate,
Goitre,
Pendred
Syndrome,
Pendrin,
Transporter,
Sensorineural
deafness

PAROLE CHIAVE:

Equilibrio acido-
base,
Gozzo,
Pendrina,
Sindrome di
Pendred,
Sordità
neurosensoriale,
Trasportatore
cloro/bicarbonato

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Rosa Grimaldi
Cattedra di Nefrologia
II Università degli Studi
Padiglione 17, Policlinico Nuovo
Via Pansini, 5
80131 Napoli
e-mail: rosagrimaldi81@gmail.com

INTRODUZIONE

La sindrome di Pendred, descritta per la prima volta nel 1896 da Vaughan Pendred, da cui prende il nome, è un quadro clinico caratterizzato dall'associazione di sordità neurosensoriale e gozzo. Solo nel 1997, dopo circa cento anni dalla descrizione del quadro clinico, è stato possibile identificare il gene responsabile della sindrome (1). La malattia è trasmessa con carattere autosomico recessivo ed è dovuta a mutazioni del gene PDS, localizzato sulla banda cromosomica 7q22-31.1 (Fig. 1) (2). PDS codifica per la pendrina, una proteina transmembrana composta da 780 aminoacidi (peso molecolare 86 kDa), appartenente ad una superfamiglia di trasportatori anionici (SLC26A) di cui sono stati identificati diversi membri (almeno 9) tra cui la pendrina (SLC26A4) (3-7). Mediante studi di analisi molecolare è stato possibile dimostrare che il gene PDS può essere interessato da più di 150 mutazioni diverse, presenti sia con *pattern* omozigote che eterozigote composto (8, 9). Circa il 40% di queste mutazioni sembra

no essere localizzate nella porzione C-terminale della proteina e sono rappresentate per il 60% da mutazioni missenso (10-12). Le mutazioni più frequentemente riscontrate sono le seguenti: L236P, 1001+1G>A, T416P, E384G, FS400, T410M, L445W.

Ogni tipo di mutazione sembra essere responsabile di una completa perdita di funzione della proteina. Non è stata riscontrata, però, nessuna correlazione tra tipo di mutazione e caratteristiche fenotipiche dei soggetti con sindrome di Pendred (13). Dal punto di vista clinico, il gozzo non rappresenta un requisito essenziale della malattia essendo assente nel 30-50% dei casi. Inoltre, l'interessamento tiroideo è molto variabile tra i diversi soggetti. La maggior parte dei pazienti sono eutiroidei, mentre nel 30-40% dei casi si riscontra un ipotiroidismo, in genere subclinico (14). Molto più costante è, invece, la presenza di deficit uditivi. La malattia colpisce 1 su 1000 nuovi nati e rappresenta una delle più comuni cause di sordità congenita, essendo responsabile del 4-7% dei casi di sordità infantile (15). Tale quadro clinico è correlato alla particolare distribuzione della pendrina.

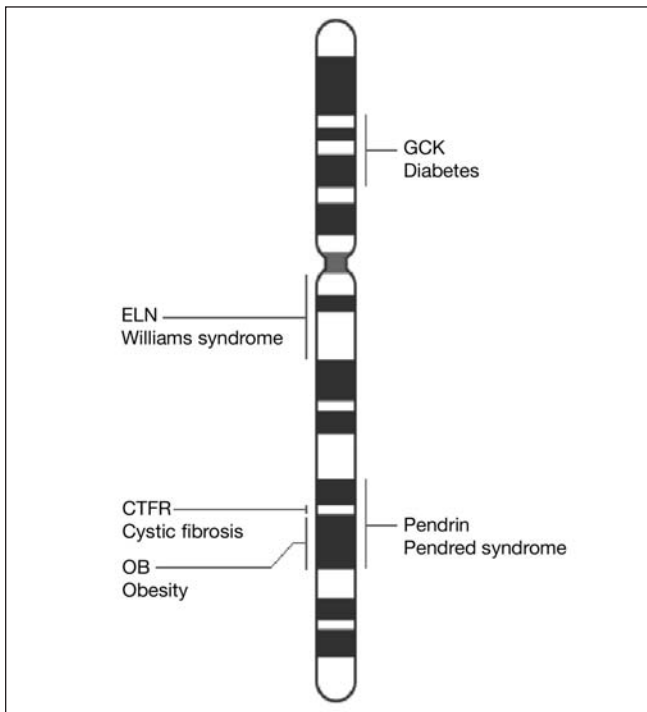


Fig. 1 - Il gene PDS è localizzato sulla banda cromosomica 7q22-31.

TEST DI VERIFICA

1) La sindrome di Pendred è trasmessa con carattere:

- Autosomico dominante
- Autosomico recessivo
- Recessivo legato al crom. X
- Dominante legato al crom. X
- Nessuna delle precedenti.

2) La pendrina è:

- Un controtrasportatore cationico
- Un cotrasportatore
- Un controtrasportatore anionico
- Una proteina citoplasmatica
- Un enzima mitocondriale.

3) L'incidenza della sindrome di Pendred nei nuovi nati è:

- 1:100
- 1:150
- 1:200
- 1:1000
- 1:2000.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

LOCALIZZAZIONE DELLA PENDRINA

Grazie a studi immunocistochimici, questa proteina è stata individuata in diversi tessuti quali la ghiandola tiroidea, l'orecchio interno e il rene.

Nella tiroide la pendrina è presente a livello della superficie apicale delle cellule follicolari, dove agisce da controtrasporto Cl^-/I^- regolando il trasporto di iodio dal citoplasma allo spazio colloidale, tappa fondamentale nel processo di organificazione dello iodio (Fig. 2) (16-18). L'interessamento tiroideo è alquanto variabile. Come detto in precedenza, il gozzo non è un requisito essenziale dei pazienti con sindrome di Pendred; se presente, esso può assumere dimensioni variabili, da piccoli ingrandimenti ghiandolari a gozzi voluminosi (19). Ciò potrebbe essere dovuto a diversi fattori tra cui sembra avere un ruolo importante la variabilità di deficienza iodica tra le diverse popolazioni, nonché la stessa eterogeneità della funzione follicolare (20). La maggior parte dei pazienti sono eutiroidi, mentre nel 40% dei casi è possibile riscontrare un ipotiroidismo, clinico o subclinico. Inoltre, sono stati riscontrati alti livelli di tireoglobulina (Tg) associati a negatività per gli anticorpi anti-Tireoperossidasi e anti-Tg (18-20). Gli alti livelli di Tg sembrerebbero correlati alla capacità della Tg di regolare l'espressione della pendrina a livello delle cellule follicolari della tiroide. Infatti, è stato osservato che l'espressione di PDS è inversamente correlata ai livelli di Tg. In seguito a mutazioni di PDS lo iodio, nonostante sia normalmente captato dai tireociti, non viene trasportato nello spazio colloidale a causa del deficit funzionale del controtrasporto Cl^-/I^- . Per tale motivo meno iodio risulta legato alla Tg e, di conseguenza, i livelli di Tg aumentano come meccanismo di compenso (16, 17).

Per dimostrare la presenza di un deficit di organificazione dello iodio è stato messo a punto un test specifico rappresentato dal *test al perclorato* (KClO_4) (21). Il test consiste nella somministrazione di 7.4 megabecquerel di I^{131} . Dopo circa 2 ore, si somministra 1 g di KClO_4 per via orale in modo da stimolare il controtrasporto apicale Cl^-/I^- . La radioattività tiroidea viene misurata prima e dopo 1 ora dalla somministrazione di KClO_4 . Il test è considerato diagnostico se la clearance dello iodio è superiore al 10%. In condizioni normali, lo iodio accumulato nei tireociti mediante il co-transportatore basolaterale Na^+/I^- , è trasportato nello spazio colloidale dalla pendrina e quindi rapidamente coniugato alla tireoglobulina. La somministrazione di KClO_4 , attivando il controtrasporto Cl^-/I^- , facilita il passaggio dello I^{131} nella colloide. Pertanto nei soggetti normali la clearance di I^{131} risulta inferiore al 10% essendo lo iodio rapidamente organificato. I pazienti

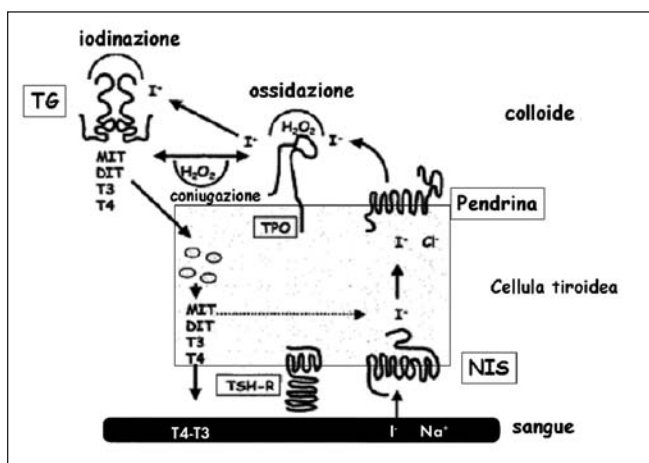


Fig. 2 - Trasporto di iodio attraverso la cellula tiroidea; NIS è un cotrasportatore Na/I localizzato sulla membrana basale dei tireociti; la Pendrina è un controtrasportatore Cl/I localizzato sulla membrana apicale mentre la tireoglobulina è localizzata nello spazio colloide.

con sindrome di Pendred, invece, mostrano una elevata clearance di I^{131} (15-80%) dopo somministrazione di $KClO_4$ nonostante lo I^- sia normalmente accumulato nei tireociti. Ciò è dovuto al fatto che mutazioni a carico della pendrina sono responsabili di un ridotto flusso di iodio per alterazione della seconda tappa di trasporto dello ione attraverso la cellula tiroidea (22).

Nell'orecchio interno, invece, la pendrina è espressa a livello della stria vascolare, del dotto e del sacco endolinfatico, dove si suppone agisca da controtrasporto Cl^-/HCO_3^- , regolando la secrezione e l'osmolarità del liquido endolinfatico (18, 23). Alterazioni della funzione della pendrina a questo livello sono responsabili della comparsa di sordità neurosensoriale.

Il grado di sordità viene valutato mediante audiometria a toni puri e distinto in: normale (0-20 dB); lieve (20-40 dB); moderato (40-60 dB); severo (60-80 dB); profondo (> 80 dB). In genere la sordità compare durante l'infanzia manifestandosi con un deficit uditivo progressivo e fluttuante in relazione alla progressione del danno sul neuroepitelio, fino a raggiungere gradi severi o profondi (18, 24). Inoltre, indagini estremamente utili ai fini diagnostici sono gli esami strumentali (TC e RMN) volti a dimostrare la presenza di malformazioni dell'orecchio interno caratteristiche dei pazienti con sindrome di Pendred (Figg. 3 e 4).

Esse interessano essenzialmente l'acquedotto vestibolare (AV), il dotto endolinfatico (DE) e il sacco endolinfatico (SE) nonché una particolare malformazione cocleare chiamata coclea di Mondini (25, 26). Mentre la coclea di Mondini si riscontra solo nel 20% dei pazienti con sindrome di Pendred, le malformazioni del labirinto membranoso sono molto più frequenti

essendo evidenziabili nell'80-100% dei pazienti (25, 26). La TC della rocca petrosa del temporale, ad alta risoluzione (scansioni continue di 1 mm) in proiezione assiale e coronale, permette di evidenziare un allargamento dell'acquedotto vestibolare (Fig. 3). Invece, la RMN, ad alta risoluzione FSE T2-pesate, risulta particolarmente utile per lo studio del labirinto membranoso ed in particolare del DE e del SE che appaiono notevolmente allargati nei pazienti con sindrome di Pendred (Fig. 4). È stata riscontrata l'esistenza di una correlazione tra il grado di allargamento del SE e la severità del deficit uditivo (26).

Tali malformazioni sarebbero dovute ad un'alterazione della composizione dell'endolinfa secondaria ad alterato trasporto di cloro e bicarbonato mediato proprio dalla pendrina. Ciò si tradurrebbe in un aumento di volume dell'endolinfa e della sua pressione osmotica con conseguente danno tossico sul neuroepitelio, allargamento del DE e del SE e conseguente alterazione delle strutture ossee circostanti quali acquedotto vestibolare e coclea.

L'elevata frequenza di tali malformazioni rende, pertanto, questi esami strumentali, ed in particolare la RMN, indagini di elevato valore diagnostico nei pazienti con sospetta sindrome di Pendred (10, 26).

TEST DI VERIFICA

4) A livello della tiroide la pendrina è coinvolta:

- Nel processo di captazione dello iodio
- Nel processo di organificazione dello iodio come controtrasporto apicale Cl^-/I^-
- Nel cotrasporto basolaterale Na^+/I^-
- Nel controtrasporto basolaterale Cl^-/I^- .

5) La sindrome di Pendred si associa a:

- Bassi livelli di Tg
- Positività per Ab anti-TPO
- Positività per Ab anti-Tg
- Alti livelli di Tg
- Nessuna delle precedenti.

6) Nell'orecchio la pendrina è espressa:

- Nella stria vascolare
- Nel dotto endolinfatico
- Nel sacco endolinfatico
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

DISTRIBUZIONE E FUNZIONE RENALE DELLA PENDRINA

Nel rene l'identificazione della pendrina è più recente: essa è espressa unicamente a livello della membra-



Fig. 3 - Immagine TC: TC ad alta risoluzione con evidente allargamento dell'acquedotto vestibolare a destra (2.4 mm, v.n. < 1 mm), mentre a sinistra appare completamente distrutto.

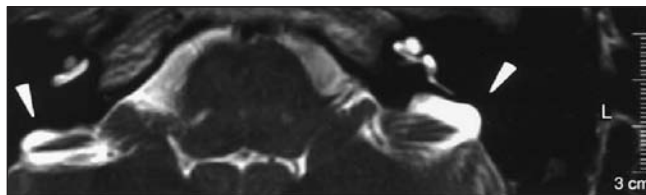


Fig. 4 - Immagine RMN: allargamento del SE bilaterale con diametro di 5 mm nell'orecchio destra e di 11 mm a sinistra.

na apicale delle cellule intercalate di tipo B e non-A non-B del dotto collettore corticale (CCD) e del tubulo connettore (CNT) dove funge da controtrasporto $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ regolando la secrezione di bicarbonato, da un lato, e il riassorbimento di cloro, dall'altro (Fig. 5) (27-30). Tale caratteristica localizzazione ha fatto ipotizzare che la pendrina potesse intervenire nella regolazione dell'equilibrio acido-base modulando la secrezione di bicarbonato attraverso le cellule intercalate di tipo B (28-31).

Infatti, studi condotti su modelli animali hanno evidenziato un aumento dell'espressione della pendrina in condizioni di alcalosi metabolica e, al contrario, una sua notevole riduzione in caso di acidosi metabolica, in risposta alla necessità di aumentare o ridurre, rispettivamente, l'escrezione di bicarbonato (32-38).

Questi risultati sono stati confermati da Royaux il quale, dopo aver stimolato la secrezione tubulare di bicarbonato mediante somministrazione di desossicorticosterone per via parenterale ed aggiunta di NaHCO_3 per os, ha evidenziato una riduzione dell'escrezione di bicarbonato, con sviluppo di alcalosi metabolica, nei topi *knock-out* per la pendrina, mentre, nei topi *wild-type* sottoposti allo stesso trattamento, si riscontrava un'aumentata espressione della proteina (27).

Poiché le cellule intercalate partecipano anche al riassorbimento di Cl^- , è stato utile andare ad indagare anche la funzione della pendrina nel metabolismo sistemico del cloro (34, 38-41). L'importanza di tale trasportatore nella regolazione dell'omeostasi sistemica del cloro è stata confermata da alcuni studi condotti su topi *wild-type* e *knock-out* per la pendrina durante restrizione di NaCl . Nel gruppo di topi *wild-type* sottoposti a queste condizioni sperimentali è stato osservato un aumento dell'espressione della pendrina con conseguente aumento dell'assorbimento tubulare di Cl^- . A ciò si associava, inoltre, l'attivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAA) che garantiva un adeguato controllo della pressione arteriosa (40). Al contrario, nei topi *knock-out* per la pendrina è stata riscontrata la comparsa di alcalosi metabolica associata ad incremento dell'escrezione urina-

ria di Cl^- e aumento del volume urinario, con conseguente riduzione della volemia e secondaria attivazione dell'asse RAA. Inoltre, il gruppo di topi *knock-out* per la pendrina, essendo incapaci di aumentare il riassorbimento di Cl^- nel dotto collettore corticale, mostrava ipotensione arteriosa nonostante l'attivazione dell'asse RAA (40). Questi dati suggeriscono che la pendrina giochi un ruolo rilevante nella regolazione del riassorbimento tubulare di cloro e che, indirettamente, possa intervenire anche nel controllo della pressione arteriosa (40). Inoltre alcuni studi dimostrerebbero che l'espressione della pendrina non sia influenzata dai livelli plasmatici di cloro, ma appaia, invece, inversamente correlata alla sua escrezione urinaria. Già in uno studio condotto da Quentin et al. era stato messo in evidenza che, sottoponendo dei ratti a carico dietetico di cloro, si osservava una riduzione dell'espressione della pendrina correlata ad aumento dell'escrezione urinaria di cloro, confermando il suo ruolo nell'assorbimento transcellulare di tale ione (39). Questi dati hanno sollevato, però, un importante problema, ossia se la riduzione dell'espressione della pendrina, osservata in animali trattati con NH_4Cl , fosse indotta dal carico di cloro o fosse anche, almeno in parte, dovuta alla concomitante acidosi metabolica indotta dal carico di ammonio. Per chiarire questo punto il nostro gruppo di ricerca ha condotto uno studio nel quale alcuni animali (topi NMRI) sono stati sottoposti a trattamenti differenti volti a modificare lo stato acido-base, il carico di cloro e l'escrezione urinaria di tale ione simultaneamente e/o isolatamente. Le variazioni di espressione della pendrina nelle differenti condizioni sperimentali sono state poi valutate mediante studi di *Western blotting*. Gli animali trattati comprendevano, oltre ad un gruppo controllo, a cui è stato somministrato unicamente saccarosio al 2%, 5 gruppi di animali ai quali sono stati somministrati rispettivamente: NH_4Cl (0.28 M), NaCl (0.28 M), $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0.28 M), Na_2SO_4 (0.28 M) ed acetazolamide (80 mg/100 mL di acqua) per 7 giorni ciascuno. Dati preliminari mostrerebbero che il gruppo di trattamento con NH_4Cl sviluppa acidosi

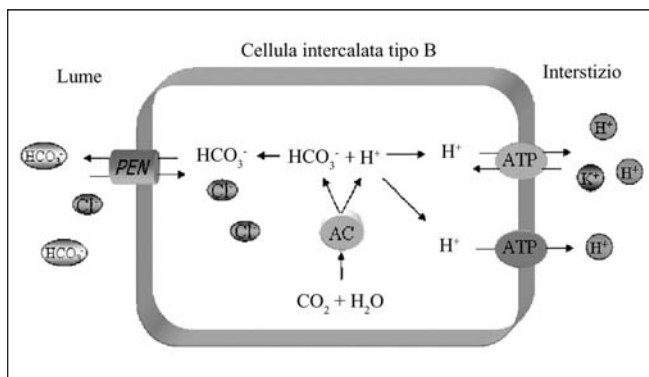


Fig. 5 - Meccanismo di trasporto acido-base nella cellula intercalata di tipo beta.

metabolica con aumento dell'escrezione netta di acidi (NAE), aumento della cloremia a cui si associa una riduzione dell'espressione della pendlina pari a circa il 60%. Nel secondo gruppo di trattamento, la somministrazione di NaCl non modifica lo stato acido-base, l'escrezione netta di acidi e la cloremia, ma determina un aumento dell'escrezione urinaria di cloro che si associa a una riduzione dei livelli di espressione della pendlina a circa l'80% (34). Il trattamento con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ induce acidosi metabolica ipercloremica (in assenza di un carico esterno di cloro) ed aumento dell'escrezione netta di acidi, mentre l'escrezione urinaria di cloro appare ridotta. Anche in queste condizioni sperimentali è stata osservata una ridotta espressione della pendlina (circa al 50%) in correlazione alla presenza di una severa acidosi metabolica, nonostante la contemporanea ridotta escrezione urinaria di cloro. La somministrazione di Na_2SO_4 , invece, non ha avuto effetti sull'escrezione netta di acidi, ma ha causato una ritenzione urinaria di cloro che, in assenza di acidosi metabolica, ha determinato un notevole incremento dei livelli di espressione della pendlina pari a circa il 250%. Quindi, la bassa escrezione urinaria di cloro, da sola, stimola maggiormente l'espressione della pendlina. Infine, l'acetazolamide ha indotto la comparsa di una lieve acidosi metabolica ipercloremica associata a perdita urinaria di bicarbonato, con conseguente aumento del pH urinario e riduzione dell'escrezione di cloro. In tale condizione sperimentale i livelli di pendlina appaiono però inalterati. Probabilmente ciò potrebbe essere dovuto al fatto che l'acidosi metabolica, quando si associa ad un pH urinario elevato, previene l'aumento dei livelli di pendlina indotti dalla ridotta escrezione urinaria di cloro. Questi dati suggeriscono che, la pendlina è primariamente correlata all'escrezione urinaria di cloro potendo intervenire

nella regolazione dell'assorbimento transcellulare di tale ione. Inoltre, la sintesi della pendlina è regolata anche dallo stato acido-base sistemico e questo fattore di regolazione risulterebbe indipendente dalla bassa escrezione urinaria di cloro. Infatti, l'acidosi metabolica associata a bassa escrezione urinaria di cloro riduce l'espressione della pendlina o almeno previene la sua stimolazione come evidente dai risultati ottenuti in seguito a trattamento con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ed acetazolamide. La *down-regulation* dell'espressione della pendlina in corso di acidosi metabolica severa rappresenterebbe un meccanismo di regolazione capace di prevenire la perdita indesiderata di bicarbonato. In questo modo, la pendlina potrebbe svolgere un ruolo determinante nella conservazione sia dell'omeostasi acido-base sia del bilancio del cloro e, da qui, intervenire anche nella regolazione della pressione arteriosa come evidenziato in precedenza (34).

TEST DI VERIFICA

7) A livello renale la pendlina:

- Riassorbe bicarbonato
- Secerne bicarbonato
- Secerne cloro
- Riassorbe cloro
- B e D sono vere.

8) In corso di acidosi metabolica l'espressione della pendlina:

- È aumentata
- È ridotta
- Non viene modificata
- Dipende dal pH urinario
- Sono tutte vere.

9) L'espressione della pendlina risulta:

- Aumentata in caso di ridotta escrezione urinaria di cloro
- Aumentata in caso di aumentata escrezione urinaria di cloro
- Ridotta in caso di aumentata escrezione urinaria di cloro
- Ridotta in caso di ridotta escrezione urinaria di cloro
- A e C sono vere.

CONCLUSIONI

In conclusione possiamo affermare che la pendlina svolge un ruolo determinante nella regolazione del pH sistemico, mediante la secrezione di bicarbonato

e del bilancio idroelettrolitico modulando l'escrezione urinaria di cloro e regolando in questo modo anche i livelli di pressione arteriosa. Quindi l'espressione della pendrina può essere influenzata da più di un fattore e la regolazione dei diversi fattori deve essere altamente coordinata e regolata. Pertanto, restano ancora da chiarire quali siano i reali meccanismi di segnale intracellulare responsabili della variazioni dei livelli di espressione della pendrina nelle diverse condizioni sperimentali.

Alla luce di questi dati relativi all'importanza della pendrina nella regolazione della secrezione di bicarbonato e del riassorbimento di cloro, è ragionevole ipotizzare che, anche i pazienti affetti da sindrome di Pendred, in cui la funzione della pendrina risulta deficitaria sia a livello tiroideo che acustico, possano presentare qualche alterazione della funzionalità renale nella regolazione dell'omeostasi sistemica acido-base e del bilancio idroelettrolitico quando sottoposti a particolari condizioni di stimolo. Ciò potrebbe invece non essere evidente in condizioni basali, in quanto deficit clinici significativi potrebbero essere difficili da determinare vista la ridondanza del trasporto di cloro e bicarbonato lungo i diversi segmenti nefronici.

RIASSUNTO

La sindrome di Pendred è una malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni del gene PDS, caratterizzata clinicamente da sordità neurosensoriale e gozzo. PDS, localizzato sul cromosoma 7, codifica per la pendrina, una proteina transmembrana appartenente ad una superfamiglia di trasportatori anionico. La pendrina

appare localizzata sulla membrana apicale delle cellule follicolari della tiroide, dove funge da controtrasporto Cl^-/I^- , nell'orecchio interno, dove agisce da controtrasporto Cl^-/HCO_3^- regolando il volume e la composizione del liquido endolinfatico, e nel rene, a livello delle cellule intercalate di tipo B e non-A non-B del CCD e del CNT, dove regola la secrezione di bicarbonato e il riassorbimento di cloro mediante un controtrasporto Cl^-/HCO_3^- . Mutazioni a carico della pendrina sono responsabili a livello tiroideo di un ridotto flusso di iodio attraverso la cellula tiroidea con conseguente comparsa di gozzo. A livello auricolare l'alterato trasporto di cloro e bicarbonato secondario a deficit funzionali della pendrina determina importanti alterazioni della composizione dell'endolinfa, con conseguente insorgenza di sordità neurosensoriale e comparsa di malformazioni interessanti l'acquedotto vestibolare e la coclea. A livello renale, studi condotti su modelli animali indicano che la pendrina agisce regolando la secrezione di bicarbonato e il riassorbimento di cloro garantendo, in questo modo, il mantenimento dell'omeostasi acido-base e del bilancio sistemico di cloro. Tale funzione risulterebbe altamente regolata da diversi fattori, primo tra tutti lo stato acido-base. Infatti, l'espressione della pendrina appare aumentata in condizioni di alcalosi metabolica e, al contrario, essa risulta notevolmente ridotta in caso di acidosi metabolica. Inoltre, l'espressione della pendrina risulta inversamente correlata all'escrezione urinaria di cloro mentre non sembra affatto essere influenzata dalla cloremia. I soggetti affetti da sindrome di Pendred, in situazioni basali, non sembrano presentare modificazioni dell'omeostasi acido-base e dello stato idroelettrolitico, ma ciò non esclude che, se sottoposti a condizioni stressanti simili a quelle sperimentali, possano slatentizzare quei deficit dei meccanismi di trasporto ionico che sono alla base del loro caratteristico quadro clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Everett LA, Glaser B, Beck, JC, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative salpate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1997; 17: 411-22.
2. Scott DA, Wang R, Kremman TM, Sheffield VC, Karnishki LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet* 1999; 21: 440-3.
3. Everett LA, Green ED. A family of mammalian anion transporters and their involvement in human genetic diseases. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1883-91.
4. Knauf F, Yang CL, Thomson RB, et al. Identification of a chloride-formate exchanger expressed on the brush border membrane of renal proximal tubule cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 9425-30.
5. Lohi H, Kujala M, Kerkela E, et al. Mapping of five new putative anion transporter genes in human and characterization of SLC26A6, a candidate gene for pancreatic anion exchanger. *Genomics* 2000; 70: 102-12.
6. Lohi H, Kujala M, Mäkelä S, et al. Functional characterization of three novel tissue-specific anion exchangers: SLC26A7, A8, and A9. *J Biol Chem* 2002; 277: 14246-54.
7. Waldegger S, Moschen I, Ramirez A, et al. Cloning and characterization of SLC26A6, a novel member of the solute carrier

- rier 26 gene family. *Genomics* 2001; 77: 43-50.
8. Coyle B, Reardon W, Herbrick JA, et al. Molecular analysis of the PDS gene in Pendred Syndrome (sensorineural hearing loss and goitre). *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1105-12.
 9. Bogazzi F, Raggi F, Ultimieri F, et al. A novel mutation in the pendrin gene associated with Pendred's syndrome. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 279-85.
 10. Fugazzola L, Mannavola D, Cerutti N, et al. Molecular analysis of the Pendred_s syndrome gene and magnetic resonance imaging studies of the inner ear are essential for the diagnosis of true Pendred_ syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2469-75.
 11. Masmoudi S, Charfedine I, Hmani M, et al. Pendred syndrome: phenotypic variability in two families carrying the same PDS missense mutation. *Am J Med Genet* 2000; 90: 38-44.
 12. Coucke PJ, Van Hauwe P, Everett LA, et al. Identification of two different mutations in the PDS gene in an inbred family with Pendred syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 475-7.
 13. Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, et al. Differential diagnosis between Pendred and Pseudo-Pendred syndrome: clinical, radiologic, and molecular studies. *Pediatric Research* 2002; 85: 479-84.
 14. Sheffield VC, Kraiem Z, Beck JC, et al. Pendred syndrome maps to chromosome 7q21-34 and is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification. *Nat Genet* 1996; 12: 424-6.
 15. Fraser GR. Association of congenital deafness with goitre (Pendred's syndrome). *Hum Genet* 1965; 28:201-49.
 16. Royaux IE, Suzuki K, Mori A, et al. Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 2000; 141: 839-45.
 17. Bidart JM, Mian C, Lazar V, et al. Expression of pendrin and the Pendred syndrome (PDS) gene in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2028-33.
 18. Fraser GR, Morgans ME, Trotter WR. The syndrome of sporadic goitre and congenital deafness. *Q J Med* 1960; 29: 279-95.
 19. Billerbeck AEC, Cavaliere H, Goldberg AC, Kalil J, Medeiros-Neto G. Clinical and molecular studies in Pendred's syndrome. *Thyroid* 1994; 4: 279-84.
 20. Friis J, Johnsen T, Feldt-Rasmussen U, Bech K, Friis T. Thyroid function in patients with Pendred's syndrome. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 97-101.
 21. Morgans ME, Trotter WR. Association of congenital deafness with goitre: The nature of the thyroid defect. *Lancet* 1958; 22: 607-9.
 22. Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. The role of pendrin in iodide regulation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 18-22.
 23. Everett LA, Morsli H, Wu DK, Green ED. Expression pattern of the mouse ortholog of the Pendred syndrome gene (PDS) suggests a key role for pendrin in inner ear. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 9727-32.
 24. Phelps PD, Coffey RA, Trembath RC, et al. Radiological malformations of the ear in Pendred syndrome. *Clin Radiol* 1998; 53: 268-73.
 25. Johnsen T, Jorgensen MB, Johnsen S. Mondini cochlea in Pendred's syndrome. *Acta Otolaryngol* 1986; 102: 239-47.
 26. Okamoto K, Ito J, Furusawa T, Sakai K, Horikawa S, Tokiguchi S. MRI of enlarged endolymphatic sacs in the large vestibular aqueduct syndrome. *Neuroradiology* 1998; 40: 167-72.
 27. Royaux IE, Wall SM, Karniski LP, et al. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4221-6.
 28. Wall SM, Hassell KA, Royaux IE, et al. Localization of Pendrin in mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 284: F229-41.
 29. Soleimani M, Greeley T, Petrovic S, et al. Pendrin: an apical Cl⁻/OH⁻/HCO₃⁻ exchanger in the kidney cortex. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F356-64.
 30. Tsuganezawa H, Kobayashi K, Iyori M, et al. A new member of the HCO₃ transport superfamily is an apical anion exchanger of beta-intercalated cells in the kidney. *J Biol Chem* 2001; 276: 8180-9.
 31. Wagner CA, Finberg KE, Stehberger PA, et al. Regulation of the expression of the Cl⁻/anion exchanger pendrin in mouse kidney by acid-base status. *Kidney Int* 2002; 62: 2109-17.
 32. Petrovic S, Wang Z, Ma L, et al. Regulation of the apical Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger pendrin in rat cortical collecting duct in metabolic acidosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F103-12.
 33. Tsuruoka S, Schwartz GJ. Adaptation of rabbit cortical collecting duct HCO₃⁻ transport to metabolic acidosis in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97: 1076-84.
 34. Grimaldi R, Hafner P, Capuano P, Capasso GB, Wagner CA. The abundance of the chloride/anion exchanger pendrin in mouse kidney is primarily regulated by urinary chloride excretion and also by systemic metabolic acidosis. Submitted to *Kidney International*.
 35. Petrovic S, Wang Z, Creeley T, Amlal H, Solemani M. Apical Cl⁻/HCO₃⁻ exchangers pendrin and AE4 in the kidney: localization and regulation in metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: A0036.
 36. Frische S, Kwon TH, Frokiaer J, Madsen KM, Nielsen S. Regulated expression of pendrin in rat kidney in response to chronic NH₄Cl or NaHCO₃ loading. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F584-93.
 37. Verlander JM, Madsen KM, Galla JH, Luke RG, Tisher CC. Response of intercalated cells to chloride depletion metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 1992; 262: F309-19.
 38. Kim YH, Kwon TH, Christensen BM, et al. Altered expression of renal acid-base transporters in rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F1244-57.
 39. Quentin F, Chambrey R, Trinh-Trang-Tan MM, et al. The Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger pendrin in the rat kidney is regulated in response to chronic alterations in chloride balance. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F1179-88.
 40. Wall SM, Kim YH, Stanley L, et al. NaCl restriction upregulates renal Slc26a4 through subcellular redistribution: role in Cl⁻ conservation. *Hypertension*, 2004; 44: 982-7.
 41. Verlander JW, Hassell KA, Royaux IE, et al. Deoxycorticosterone up regulates PDS Slc26a4 in mouse kidney: role of pendrin in mineralcorticoid-induced hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 356-62.