

Abstehende Ohren und tiefes Kalzium: DiGeorge-Syndrom

Roman Trepp^a, Reto Nägele^a, Mathis Trepp^b, Walter H. Reinhart^a

^a Departement Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur

^b Praxis für Allgemein-, Tropen- und Reisemedizin, Chur

Fallbeschreibung

Ein 36-jähriger Asylbewerber aus Sri Lanka wurde uns notfallmässig zur Abklärung von zunehmenden Dyspnoeattacken zugewiesen. Bereits acht Jahre zuvor war der Patient wegen identischen Dyspnoebeschwerden hospitalisiert gewesen. Damals durchgeführte umfangreiche internistische Abklärungen inklusive Ergometrie, Echokardiographie, Computertomographie, grosse Lungenfunktion, Bronchoskopie und letztendlich auch eine diagnostische thorakoskopische Lungenteilresektion hatten keine eindeutige Erklärung ergeben, bzw. es war die Diagnose einer unklaren interstitiellen Pneumopathie gestellt worden. In den nachfolgenden Jahren war der Patient durch den Hausarzt wiederholt (ca. zweimal jährlich) wegen pulmonalen Infektionen mit Antibiotika behandelt worden.

Anlässlich jener Hospitalisation war auch ein primärer Hypoparathyreoidismus (iPTH 0,3 pmol/l, Referenzbereich 1–6 pmol/l) mit deutlich erniedrigten Kalziumwerten (Albumin-korrigiert 1,2–1,5 mmol/l, Referenzbereich 2,1–2,6 mmol/l) diagnostiziert worden. In endokrinologischen und nephrologischen Aktenkonsilien waren der primäre Hypoparathyreoidismus als wahrscheinlich autoimmun bedingt beurteilt und eine Kalzium- und Vitamin D-Substitution empfohlen worden.



Abbildung 1

Auffällig geformte, tief- und abstehende Ohren bei DiGeorge-Syndrom (Publikation mit schriftlichem Einverständnis des Patienten).

Die aktuelle Anamneseerhebung gestaltete sich bei nur marginalen Deutschkenntnissen und bekannter leichter geistiger Behinderung des Patienten äusserst schwierig. Auffallend war jedoch, dass ein anwesender Landsmann des Patienten ebenfalls grosse Mühe bekundete, den Patienten zu verstehen. Bei der genauen Inspektion der Mundhöhle fand sich als Erklärung eine operierte Kiefer-Gaumen-Spalte. Ebenfalls fielen dem untersuchenden Assistenzarzt bei der Lungenauskultation von dorsal die auffällig geformten, tief- und deutlich abstehenden Ohren auf (Abb. 1). Dies bewog ihn zu einer Internetsuche auf Google Bildsuche (<http://images.google.ch>). Dabei half der Suchbegriff «DiGeorge», der zuvor einer Differentialdiagnoseliste zur Hypokalzämie entnommen worden war. Als zweites von ungefähr 51 100 Ergebnissen fand sich ein Bild des berühmten Illustrators Frank H. Netter, das unserem Patienten abgesehen von der Hautfarbe wie aus dem Gesicht geschnitten glich. Die Diagnose eines DiGeorge-Syndroms wurde durch den Nachweis einer Mikrodeletion 22q11 erhärtet (Institut für medizinische Genetik der Universität Zürich).

Im Verlauf der aktuellen Hospitalisation kam es trotz peroraler Substitutionstherapie mit Kalzium und Calcitriol zu einem massiven Abfall des Serumkalziums (minimal Albumin-korrigiert 0,9 mmol/l bzw. ionisiert 0,5 mmol/l) und damit assoziierten zerebralen Krampfanfällen. Computertomographisch fanden sich ausgeprägte supra- und infratentorielle Verkalkungen beidseits. Unter Dosiserhöhung der Substitutionstherapie, kurzzeitig auch kontinuierlicher i.v.-Kalziumgabe am Perfusor, zeigte sich im Verlauf eine weitgehende Regredienz der Symptome und der Patient konnte nach insgesamt 18-tägiger Hospitalisation in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Kommentar

Beim DiGeorge-Syndrom handelt es sich um eine genetisch bedingte Entwicklungsstörung der Kiemenbogensacktaschen, aus welchen sich unter anderem der kardiale Ausflusstrakt inklusive Aortenbogen, Thymus, Nebenschilddrüsen, Gaumenbogen und Gehörgänge entwickeln [1]. Zuweilen wird auch das Akronym «CATCH-22» (cardiac anomalies, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia und Mikrodeletion auf Chromosom 22) verwendet, welches allerdings aufgrund eines gleichnamigen Romans insbesondere im anglo-amerikanischen Sprachraum negativ stigmatisiert ist und deswegen nicht als offizielle Bezeichnung verwen-

det werden sollte. 90% der Patienten weisen eine meist spontan aufgetretene Mikrodeletion im Bereich des Chromosoms 22q11 auf, welche bei einer von 3000–6000 Lebendgeburten gefunden werden kann [1–3]. Die phänotypische Ausprägung ist stark variabel [1]. Klinisch wird je nach Ausprägung der mit der Thymusentwicklungsstörung assoziierten Immundefizienz ein komplettes von einem inkompletten DiGeorge-Syndrom unterschieden. Bei unserem Patienten fanden sich bis auf eine relative Lymphopenie zumindest labormässig keine Hinweise für eine Immundefizienz; Lymphozytensubpopulationen sowie Immunglobulinkonzentrationen lagen in den jeweiligen Referenzbereichen. Dennoch könnte die morphologisch unspezifische interstitielle Pneumopathie durch die rezidivierenden pulmonalen Infekte bedingt sein. Zudem litt der Patient an rezidivierenden Soorerkrankungen und hartnäckig zu behandelnden Viruswarzen an den Füßen, sodass eine leichte Immunschwäche als wahrscheinlich angenommen werden kann.

Die zur Hospitalisation führenden Dyspnoeattacken können durch Hypokalzämie-induzierte Laryngo- und/oder Bronchospasmen verursacht worden sein. Unter adäquater Substitution traten sie nicht mehr auf.

Fazit

Bei Patienten aus Gebieten mit eingeschränkter medizinischer Versorgung sind hierzulande üblicherweise «pädiatrische» Diagnosen, namentlich angeborene genetische Defekte, auch im Erwachsenenalter differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen.

Bei Verständigungsschwierigkeiten mit fremdsprachigen Patienten ist nicht nur an Sprach-, sondern auch an Sprechstörungen im engeren Sinne zu denken.

Bei der Abklärung eines primären Hypoparathyreoidismus kann ein Blick in den Mund und auf die Ohren – gegebenenfalls ergänzt durch erfolgreiches «Googeln» – den entscheidenden Hinweis liefern.

Korrespondenz:

Prof. Walter Reinhart
 Chefarzt Departement Innere Medizin
 Kantonsspital Graubünden
 CH-7000 Chur
walter.reinhart@ksgr.ch

Literatur

- 1 Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370:1443–52.
- 2 Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112:101–7.
- 3 Swillen A, Devriendt K, Vantrappen G, Vogels A, Rommel N, Fryns JP, et al. Familial deletions of chromosome 22q11: the Leuven experience. *Am J Med Genet.* 1998;80:531–2.

Der besondere Fall:

Abstehende Ohren und tiefes Calcium: DiGeorge Syndrom

Sticky-out ears and low calcium: DiGeorge syndrome

Roman Trepp¹, Reto Nägele¹, Mathis Trepp², Walter H. Reinhart¹

¹Departement Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur

²Praxis für Allgemein-, Tropen- und Reisemedizin, Chur

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Walter Reinhart

Chefarzt Departement Innere Medizin

Kantonsspital Graubünden

7000 Chur

Telefon: +41 (0)81 256 63 05, Fax: +41 (0)81 256 63 81

E-Mail: walter.reinhart@ksgr.ch

Summary

We present the case of a 36-years-old patient from Sri Lanka with recurrent pulmonary infections and primary hypoparathyroidism of putative autoimmune origin. Communication with the patient was heavily impaired initially considered as due to foreign language and mild cognitive impairment. However, careful clinical examination revealed an operatively corrected cleft palate and noticeably formed, low-set and sticky-out ears. These simple clinical findings led to the diagnosis of DiGeorge syndrome - in this country generally diagnosed in childhood - explaining not only the communication problems but also the recurrent infections and the origin of the primary hypoparathyroidism.

Fallbeschreibung

Ein 36-jähriger Asylbewerber aus Sri Lanka wurde uns notfallmässig zur Abklärung von zunehmenden Dyspnoeattacken zugewiesen. Bereits 8 Jahre zuvor war der Patient wegen identischen Dyspnoebeschwerden hospitalisiert gewesen. Damals durchgeführte umfangreiche internistische Abklärungen inklusive Ergometrie, Echokardiographie, Computertomographie, grosse Lungenfunktion, Bronchoskopie und letztendlich auch eine diagnostische thorakoskopische Lungenteilresektion ergaben keine eindeutige Erklärung, beziehungsweise es wurde die Diagnose einer unklaren interstitiellen Pneumopathie gestellt. In den nachfolgenden Jahren war der Patient durch den Hausarzt wiederholt (~ zweimal jährlich) wegen pulmonalen Infektionen mit Antibiotika behandelt worden.

Anlässlich jener Hospitalisation war auch ein primärer Hypoparathyreoidismus (iPTH 0.3 pmol/l, Referenzbereich 1-6 pmol/l) mit deutlich erniedrigten Kalziumwerten (Albumin-korrigiert 1.2-1.5 mmol/l, Referenzbereich 2.1-2.6 mmol/l) diagnostiziert worden. In endokrinologischen und nephrologischen Aktenkonsilien wurde der primäre Hypoparathyreoidismus als wahrscheinlich autoimmun bedingt beurteilt und eine Kalzium- und Vitamin D-Substitution empfohlen.

Die aktuelle Anamneseerhebung gestaltete sich bei nur marginalen Deutschkenntnissen und bekannter leichter geistiger Behinderung des Patienten äusserst schwierig. Auffallend war jedoch, dass ein anwesender Landsmann des Patienten ebenfalls grosse Mühe bekundete, den Patienten zu verstehen. Bei der genauen Inspektion der Mundhöhle fand sich dann als Erklärung eine operierte Kiefer-Gaumen-Spalte. Ebenfalls fielen dem untersuchenden Assistenzarzt bei der Lungenauskultation von dorsal die auffällig geformten, tief- und deutlich abstehenden Ohren auf (Abbildung 1). Dies bewog ihn zu einer Internetsuche auf Google Bildsuche (<http://images.google.ch>). Dabei half der Suchbegriff "DiGeorge", der zuvor einer Differentialdiagnoseliste zur Hypokalzämie entnommen worden war. Als zweites

von ungefähr 51'100 Ergebnissen fand sich ein Bild von Frank H. Netter, das unserem Patienten abgesehen von der Hautfarbe wie aus dem Gesicht geschnitten glich. Die Diagnose eines DiGeorge-Syndroms wurde durch den Nachweis einer Mikrodeletion 22q11 (Institut für medizinische Genetik der Universität Zürich) erhärtet.

Im Verlauf der aktuellen Hospitalisation kam es trotz peroraler Substitutionstherapie mit Kalzium und Calcitriol zu einem massiven Abfall des Serumkalziums (minimal Albumin-korrigiert 0.9 mmol/l bzw. ionisiert 0.5 mmol/l) und damit assoziierten zerebralen Krampfanfällen. Computertomographisch fanden sich ausgeprägte supra- und infratentorielle Verkalkungen beidseits. Unter Dosiserhöhung der Substitutionstherapie, kurzzeitig auch kontinuierlich-intravenöser Kalziumgabe am Perfusor, zeigte sich im Verlauf eine weitgehende Regredienz der Symptome und der Patient konnte nach insgesamt 18-tägiger Hospitalisation in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Kommentar

Beim DiGeorge-Syndrom handelt es sich um eine genetisch bedingte Entwicklungsstörung der Kiemenbogentaschen, aus welchen sich unter anderem der kardiale Ausflusstrakt inklusive Aortenbogen, Thymus, Nebenschilddrüsen, Gaumenbogen und Gehörgänge entwickeln [1]. Zuweilen wird auch das Akronym "CATCH-22" (cardiac anomalies, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia und Mikrodeletion auf Chromosom 22) verwendet, welches allerdings aufgrund eines gleichnamigen Romans insbesondere im angloamerikanischen Sprachraum negativ stigmatisiert ist und deswegen nicht als offizielle Bezeichnung verwendet werden sollte. 90% der Patienten weisen eine meist spontan aufgetretene Mikrodeletion im Bereich des Chromosoms 22q11 auf, welche bei 1 von 3000-6000 Lebendgeburten gefunden werden kann [1-3]. Die phänotypische Ausprägung ist stark variabel [1].

Klinisch wird je nach Ausprägung der mit der Thymusentwicklungsstörung assoziierten Immundefizienz ein komplettes von einem inkompletten DiGeorge-Syndrom unterschieden. Bei unserem Patienten fanden sich bis auf eine relative Lymphopenie zumindest labormässig keine Hinweise für eine Immundefizienz; Lymphozytensubpopulationen sowie Immunglobulinkonzentrationen lagen in den jeweiligen Referenzbereichen. Nichtsdestotrotz könnte die morphologisch unspezifische interstitielle Pneumopathie durch die rezidivierenden pulmonalen Infekte bedingt sein. Zudem litt der Patient an rezidivierenden Soorerkrankungen und hartnäckig zu behandelnden Viruswarzen an den Füßen, sodass eine leichte Immunschwäche als wahrscheinlich angenommen werden kann.

Die zur Hospitalisation führenden Dyspnoeattacken können durch Hypokalzämie-induzierte Laryngo- und/oder Bronchospasmen verursacht worden sein. Unter adäquater Substitution traten sie nicht mehr auf.

Fazit

Bei Patienten aus Gebieten mit eingeschränkter medizinischer Versorgung sind hierzulande üblicherweise "pädiatrische" Diagnosen, namentlich angeborene genetische Defekte, auch im Erwachsenenalter differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen.

Bei Verständigungsschwierigkeiten mit fremdsprachigen Patienten ist nicht nur an Sprach-, sondern auch an Sprechstörungen im engeren Sinne zu denken.

Bei der Abklärung eines primären Hypoparathyreoidismus kann ein Blick in den Mund und auf die Ohren - gegebenenfalls ergänzt durch das "Googlen" - den entscheidenden Hinweis liefern.

Referenzen

1. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007;370:1443-52.
2. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM, Mahle WT, Campbell RM. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112:101-7.
3. Swillen A, Devriendt K, Vantrappen G, Vogels A, Rommel N, Fryns JP, Eyskens B, Gewillig M, Dumoulin M. Familial deletions of chromosome 22q11: the Leuven experience. *Am J Med Genet* 1998;80:531-2.

Abbildungen

Abbildung 1: Auffällig geformte, tief- und abstehende Ohren bei DiGeorge Syndrom.

