

# DiGeorge-Syndrom

S. Ehl

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum,  
Freiburg/Breisgau

## Schlüsselwörter

DiGeorge-Syndrom –  
Thymus – T-Zell-Defekt

## Key words

DiGeorge's syndrome –  
thymus – t-cell deficiency

## Definition

Das DiGeorge-Syndrom beruht auf einer gestörten Entwicklung der dritten und vierten Kiemenbogentasche. Dies führt zu einer Anlage-/Entwicklungsstörung einer Reihe von Organen, die aus diesen Strukturen hervorgehen: unter anderen Aortenbogen, Thymus, Nebenschilddrüse, Gaumenbogen und Schlundmuskulatur, Gehörgänge und Zahnanlagen. Das klinische Spektrum dieser Störungen ist außerordentlich breit [1]. Dementsprechend ist die Nomenklatur divers und etwas verwirrend. Der Begriff *DiGeorge-Syndrom* wird für Kinder verwendet, die sich in der Neonatalperiode mit typischem Herzfehler, Thymushypoplasie und Hypokalzämie präsentieren. Der Begriff *velokardiofaziales (Sphrintzen-) Syndrom* wird für ältere Kinder verwandt, bei denen die nasale Sprache durch velopharyngeale Inkompetenz im Vordergrund steht. *CATCH22* ist ein kollektives Akronym für die unterschiedlich ausgeprägten Syndrome (cardiac abnormality, abnormal facies, T cell deficiency, cleft palate, hypoparathyroidism resulting from 22q11 deletion).

Das Spektrum des Immundefekts durch die Thymushypo- oder -aplasie bei DiGeorge-Syndrom ist ebenfalls breit. Es gibt Patienten, die keinerlei T-Zellabnormalitäten haben, Patienten, die niedrige T-Zellzahlen haben, aber weitgehend normale T-Zellfunktion (*partielles* DiGeorge-Syndrom, < 10%) und Patienten, die fast keine T-Zellen haben (*komplettes* DiGeorge-Syndrom, < 1%) [1]. Vor allem diese schwer immundefizienten Patienten müssen früh identifiziert werden, um entsprechende Prophylaxe, Therapie und klinisch-immunologische Anbindung zu gewährleisten.

## Molekulare Ursache der Störung

Die meisten Formen des DiGeorge-Syndroms sind mit einer Mikrodeletion der Region 22q11.2 verbunden. In seltenen Fällen ist auch eine Assoziation mit einer Hemizygotie für 10p13 beschrieben. Auf molekularer Ebene wurde die Deletion des Transkriptionsfaktors TBX1 als eine wesentliche Determinante für das klinische Bild des 22q11.2-Deletionsyndroms identifiziert [2]. Molekulargenetische Untersuchungen spielen jedoch für die Diagnostik noch keine Rolle. Es ist wichtig zu wissen, daß bis zu 5 – 10% der Patienten mit DiGeorge-Syndrom *keine* 22q11-Deletion aufweisen [3].

## Pathogenese

Ursache des Immundefekts bei DiGeorge-Syndrom ist die Störung der Thymusentwicklung. Der Thymus ist wesentlich für die Differenzierung von reifen T-Zellen aus Vorläuferzellen, die aus dem Knochenmark einwandern. Bei einer vollständigen Thymusaplasie können keine T-Zellen ausdifferenzieren, und es kommt zu einem schweren T-Zelldefekt [4]. Ähnlich wie beim schweren kombinierten Immundefekt ist bei dieser seltenen, ausgeprägten Form wegen fehlenden Helferzellen auch die B-Zellimmunität sekundär betroffen. Bei einer Thymushypoplasie ist die Zahl der reifen T-Zellen in unterschiedlichem Ausmaß reduziert und das T-Zellrepertoire eingeschränkt. Meist ist diese Störung transient – innerhalb des ersten Lebensjahres normalisieren sich die T-Zellzahlen [5], möglicherweise auch durch extrathymische T-Zellreifung und nicht thymusabhängige homöostatische T-Zellexpansion. Der klinisch relevante Immundefekt ist begrenzt.

Manuskript-Eingang  
Received for publication  
22. September 2004

Peer-reviewed

Manuskript-Annahme  
Accepted for publication  
1. Oktober 2004

## Klinisches Bild

Patienten mit DiGeorge-Syndrom fallen klinisch durch die typischen Dysmorphiezeichen (tiefsitzende, abstehende Ohren, Mikrogathie, Hypertelorismus, kleine Nase mit kurzem Philtrum, hoher Gaumenbogen bis zur Spaltenbildung), durch einen charakteristischen Herzfehler und/oder durch Hypokalziämie im Neugeborenenalter auf (Tab.1). Patienten mit partiellem DiGeorge-Syndrom zeigen ein unterschiedliches Ausmaß an Infektanfälligkeit. Immunologische Basisuntersuchungen helfen, sekundäre Infektanfälligkeit (etwa durch den Herzfehler bedingt) von einem relevanten Immundefekt zu unterscheiden. Etwas gehäuft treten Autoimmunerkrankungen auf, möglicherweise durch ein Defizit regulatorischer T-Zellen. Hierzu gehören Autoimmunzytopenien, aber auch eine Arthritis [6, 7]. Das klinische Bild eines Kindes mit komplettem DiGeorge-Syndrom ist ähnlich dem eines Patienten mit schwerem kombiniertem Immundefekt [4]. Hierzu gehören charakteristischerweise chronisch-persistierende respiratorische und gastrointestinale Virusinfektionen, Infektionen mit *Pneumocystis carinii* (jiroveci), chronischer Soorbefall sowie eine Gedeihstörung.

## Diagnosestellung

Die Diagnose DiGeorge-Syndrom wird aufgrund der typischen Assoziation der klinischen Abnormalitäten gestellt. Eine zytoge-

Tab. 1. Häufigkeit klinischer Manifestationen bei DiGeorge-Syndrom\*.

Herzfehler	75%
Hypoparathyreoidismus	60%
Entwicklungsverzögerung	38%
Minderwuchs (< 3. Perzentile)	36%
Harntraktabnormalitäten	36%
Velopharyngeale Inkompetenz	32%
Gaumenspalte	9%
Schwerer Immundefekt	< 1%

\* = n = 558 [1]

netische Untersuchung mit Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf eine Hemizygotie 22q11 oder – in seltenen Fällen – 10p13 unterstützt die Diagnose; 5 – 10% der DiGeorge-Patienten weisen *keine* 22q11-Deletion auf. Über das Ausmaß der Thymushypoplasie und damit die Zuordnung, ob ein partielles oder komplettes DiGeorge-Syndrom vorliegt, gibt eine FACS-Analyse von Lymphozyten-Subpopulationen Aufschluß, die bei allen Patienten früh durchgeführt werden sollte. Meist sind vor allem die CD8+-T-Zellen erniedrigt.

Folgendes Vorgehen ist sinnvoll (Tab.2): Bei CD4+-T-Zellzahlen unter 400/µl sollte die Zahl der CD4+-T-Zellen bestimmt werden, die einen naiven Phänotyp zeigt. Hierzu ist die Untersuchung der Marker CD45RA + CD62L oder besser noch der Marker CD45RA + CD31 sinnvoll. Liegt die Zahl der naiven CD4+-T-Zellen über 200/µl, sollten dreimonatliche Kontrollen veranlaßt werden. Liegt die Zahl unter 50/µl, liegt wahrschein-

Tab. 2. Immunologische Untersuchungen bei DiGeorge-Syndrom\*.

<b>Immunglobulinbestimmungen</b>		
Gesamtimmunglobuline		bei allen Patienten
Impfantikörper		bei partiellem DiGeorge-Syndrom
<b>Lymphozytenphänotypisierung</b>		
CD4+-T-Zellen > 400		bei allen Patienten
		Weitere Kontrollen nur bei klinischem Verdacht auf Immundefizienz/dysregulation
CD4+-T-Zellen < 400	naive CD4 > 200	Prophylaxe, Kontrolle in 3 Monaten
	naive CD4 < 200	
<b>Ausführliche Abklärung</b>		bei Verdacht auf komplettes DiGeorge-Syndrom
Proliferationsantwort auf PHA		T-Zellfunktionstest
TREC-Analyse		Thymusfunktionstest
Spectratyping		T-Zelldiversität

\* = Empfehlungen des Autors, es gibt keine evidenzbasierten Leitlinien.

Tab. 3. Immunologische Prophylaxe und Therapie bei DiGeorge-Syndrom\*.

<b>Partielles DiGeorge-Syndrom</b> (CD4+-T-Zellzahlen < 400/ $\mu$ l im ersten Lebensjahr)	
Expositionsprophylaxe	Händedesinfektion, eingeschränkter Kontakt zu infizierten Kleinkindern
Infektionsprophylaxe	Cotrim 5 mg/kg in 1 ED, 3 $\times$ /Woche VZV-IgG bei Varizellenexposition RSV-Prophylaxe durch Palivizumab in den Wintermonaten
Impfplan	Normaler Impfplan bezüglich Totimpfstoffen Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza (+ Familie!) Kontrolle der Impferfolge gegen Tetanus und Pneumokokken Immunologische Basisuntersuchung vor Lebendimpfstoffen
<b>Komplettes DiGeorge-Syndrom</b> (naive CD4+-T-Zellzahlen < 50/ $\mu$ l)	
Alle Kinder	alle Maßnahmen wie oben Isolation nur bestrahlte und CMV-negative Blutprodukte gegebenenfalls Immunglobulinersatztherapie
Bei HLA-id. Geschwistern Bei fehlendem Spender	adoptiver Transfer von reifen T-Zellen Transplantation von Thymusgewebe
* = Empfehlungen des Autors, es gibt keine evidenzbasierten Leitlinien.	

lich ein komplettes DiGeorge-Syndrom vor. Weiterführende Untersuchungen wie Proliferationsassays, Bestimmung von TRECs (T cell receptor excision circles) und Repertoire-Untersuchungen durch Spectratyping sind notwendig, um den Grad der immunologischen Beeinträchtigung genau zu definieren und rechtzeitig therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Wie beim SCID kann die Betrachtung der T-Zellzahlen allein irreführend sein (z.B. materno-fetale Transfusion, oligoklonale T-Zellexpansion) – bei klinischem Verdacht auf Immundefizienz/Immundysregulation (Infekte, unklare Ekzeme, Lymphoproliferation) sollten daher auch bei höheren T-Zellzahlen weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden [8].

## Therapie und Prophylaxe

Patienten mit DiGeorge-Syndrom haben eine Vielzahl von allgemeinpädiatrischen Problemen. Ein langfristiges multidisziplinäres Betreuungskonzept ist daher notwendig. In diesem Rahmen soll lediglich auf die immunologischen Aspekte eingegangen werden (Tab.3). Wir empfehlen eine Infektionsprophylaxe bei CD4+-T-Zellzahlen unter 400/ $\mu$ l im ersten Lebensjahr. Hierzu gehören eine Expositionsprophylaxe (Händedesin-

fektion, eingeschränkter Kontakt zu infizierten Kleinkindern, gegebenenfalls Mundschutz bei respiratorischem Infekt der engsten Kontaktpersonen), weitere Schutzmaßnahmen (PCP-Prophylaxe durch Bactrim, Varitect bei Varizellenexposition, passive RSV-Prophylaxe durch Synagis in den Wintermonaten) sowie ein klares Impfkonzept. Dieses umfaßt neben allen üblichen Totimpfstoffen Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza (letzteres auch bei allen Familienmitgliedern), Kontrolle der Impferfolge gegen Tetanus und Pneumokokken durch Bestimmen der Impftiter sowie eine erneute immunologische Basisuntersuchung vor Verabreichung von Lebendimpfstoffen. Die Voraussetzungen für eine MMR-Impfung sind eine normale Mitogenantwort, CD4+-T-Zellen über 400/ $\mu$ l sowie normale IgG-Antworten gegen Tetanus und Pneumokokken [9]. Bei spontaner Erholung der T-Zellzahlen können die prophylaktischen Maßnahmen beendet werden.

Eine zusätzliche immunologische Therapie ist notwendig bei persistierend niedrigen naiven CD3+-T-Zellen (< 50/ $\mu$ l) und fehlender T-Zellfunktion (< 1% der Kinder mit DiGeorge-Syndrom). Bei diesen Kindern muß unbedingt darauf geachtet werden, daß sie (etwa im Rahmen einer Herzoperation) nur bestrahlte und CMV-negative Blutprodukte

erhalten (sonst Gefahr einer transfusionsassoziierten GvHD!). Zwei Therapieformen stehen zur Verfügung. Der adoptive Transfer von reifen T-Zellen HLA-identer Geschwister wird oft durch mangelnde Verfügbarkeit eines Spenders limitiert. Alternativ ist eine Transplantation von Thymusgewebe möglich, die derzeit aber nur an einem einzigen Zentrum in den USA mit Erfolg durchgeführt wird [3]. Falls die T-Zellen noch Restfunktion besitzen, ist vor der Transplantation eine T-Zell-suppressive Therapie notwendig [10].

### Prognose

Insgesamt wird die Prognose des DiGeorge-Syndroms nur selten von den immunologischen Problemen bestimmt. Meist steht der Herzfehler im Vordergrund. Bei Patienten mit partiellem DiGeorge-Syndrom ist die immunologische Prognose durch die zunehmende Erholung im ersten Jahr gut, wenn die prophylaktischen Maßnahmen eingehalten werden. Eine erhöhte Inzidenz von Autoimmunerkrankungen bleibt jedoch bestehen. Die Prognose für Patienten mit komplettem DiGeorge-Syndrom ist ausgesprochen schlecht [4]. Ohne Thymustransplantation oder Transfer HLA-identer T-Zellen überleben diese Kinder nur selten die ersten Lebensjahre.

### Literatur

- [1] Ryan A.K., J.K. Goodship, D.I. Wilson et al.: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions. An European collaborative study. *J. Med. Genet.* 34, 798-804 (1997).
- [2] Yagi H., Y. Furutani, H. Hamada et al.: Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 362, 1366-1373 (2003).
- [3] Markert M.L., M. Sarzotti, D.A. Ozaki et al.: Thymus transplantation in complete DiGeorge syndrome: immunologic and safety evaluations in 12 patients. *Blood* 102, 1121-1130 (2003).
- [4] Markert M.L., D.S. Hummell, H.M. Rosenblatt et al.: Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. *J. Pediatr.* 132, 15-21 (1998).
- [5] Sullivan K.E., D. McDonald-McGinn, D.H. Driscoll et al.: Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 6, 906-911 (1999).
- [6] Jawad A.F., D.M. McDonald-McGinn, E. Zackai, K. Sullivan: Immunological features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J. Pediatr.* 139, 715-723 (2001).
- [7] Gennery A.R., D. Barge, J.J. O'Sullivan, T.J. Flood, M. Abinum, A.J. Cant: Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch. Dis. Child.* 86, 422-425 (2002).
- [8] Markert M.L., M.J. Alexieff, J. Li et al.: Complete DiGeorge syndrome: development of rash, lymphadenopathy and oligoclonal T cells in 5 cases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113, 734-741 (2004).
- [9] Perez E.F., A. Bokszczanin, D. McDonald-McGinn et al.: Safety of live viral vaccine in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatrics* 112, 325 (2003).
- [10] Markert M.L., M.J. Alexieff, M. Sarzotti et al.: Postnatal thymus transplantation with immunosuppression as treatment for DiGeorge syndrome. *Blood* 104, 2574-2581 (2004).

PD Dr. med. S. Ehl  
 Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
 Universitätsklinikum Freiburg  
 Mathildenstraße 1  
 D-79106 Freiburg/Breisgau  
 e-mail: ehl@kikli.ukl.uni-freiburg.de