

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im Freiburg
Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik für
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 0002/23.12.2022
Seite 1 von 5

1. Ziel / Zweck

Erstellung eines multidisziplinären Behandlungskonzepts für Kinder mit DiGeorge-Syndrom.
Diagnostische und therapeutische Orientierung für alle Kinder mit mit DiGeorge-Syndrom.

2. Geltungsbereich, Anwendungsbereich

Centrum für Chronische Immundefizienz, ZKJ, klinikübergreifend.

3. Beschreibung

3.1. Propädeutik (Einführung, Hinweise und Anmerkungen)

- 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. Hierzu gehören: Aortenbogen, Thymus, Nebenschilddrüse, Gaumenbogen und Schlundmuskulatur, Gehörgänge, Zahnanlagen. Patienten mit DiGeorge-Syndrom fallen klinisch durch die typischen Dysmorphiezeichen (tiefsitzende, abstehende Ohren, Ohrdysplasien, Hypertelorismus, antimongoloide Lidachse, breite und kurze Nase mit kurzem Philtrum, hoher Gaumenbogen bis zur Spaltenbildung, fischartiger Mund, Mikrognathie), durch einen charakteristischen Herzfehler und/oder durch Hypocalciämie im Neugeborenenalter auf. Meist steht die Diagnostik und Therapie des Herzfehlers im Vordergrund der Primärversorgung.
- Die Diagnose eines partiellen DiGeorge-Syndroms kann bei 2/3 der folgenden Diagnosekriterien gestellt werden: 1. Herzfehler. 2. Hypoparathyroidismus. 3. Thymushypoplasie. Letztere kann über bildgebende Maßnahmen oder durch eine Verminderung der naiven T Zellen nachgewiesen werden. Die Diagnose eines kompletten DiGeorge Syndroms wird bei fehlendem Thymus (Fehlen von T Zellen oder drastische Verminderung mit gestörter T-Zell Proliferation) gestellt.
- Mit Einführung des Neugeborenen-Screenings auf schwere T-Zell Defekte werden die meisten Kinder mit Immundefekt im Rahmen eines 22q11 Deletionssyndroms bereits als Neugeborene durch die TREC (T cell receptor excision circles) Analyse identifiziert.
- Molekulargenetische Ursache eines kompletten DiGeorge-Syndroms sind in etwa der Hälfte der Fälle eine Mikrodeletion 22q11.2 und in einem Viertel der Fälle ein CHARGE-Syndrom (welches in 70 % der Fälle durch Mutationen in *CHD7* bedingt ist). Im verbleibenden Viertel finden sich Kinder von diabetischen Müttern, 10p13-Deletion und Kinder, bei denen keine Ursache oder Assoziation festgestellt wird. Dennoch wird DiGeorge-Syndrom und 22q11 Mikrodeletionssyndrom häufig synonym verwendet.

Das klinische Spektrum des **22q11-Deletionssyndroms** ist außerordentlich breit. Dementsprechend ist die Nomenklatur divers und etwas verwirrend.

- DiGeorge-Syndrom: wird für Kinder verwandt, die sich in der Neonatalperiode mit typischen Herzfehler, Thymushypoplasie und Hypocalciämie präsentieren (s.o.).
 - Velocardiofaciales (Shprintzen) – Syndrom: wird für ältere Kinder verwandt, bei denen die nasale Sprache durch velopharyngeale Inkompetenz im Vordergrund steht.
 - CATCH22: kollektives Akronym für die unterschiedlich ausgeprägten Syndrome (**c**ardiac abnormality, **a**bnormal facies, **T** cell deficiency, **c**left palate, **h**ypoparathyroidism resulting from **22q11** deletion).
-

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im Freiburg
Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik für
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 0002/23.12.2022
Seite 2 von 5

Dieser Ausdruck wird von Betroffenen wegen des gleichnamigen Romans von Josef Heller, der eine aussichtslose Situation beschreibt, als abwertend empfunden und sollte nicht verwendet werden.

Über die oben genannten klinischen Manifestationen hinaus bestehen beim 22q11 Deletionssyndrom eine Vielzahl von allgemeinpädiatrischen Problemen. Für die betroffenen Familien stehen längerfristig oft die neuropsychiatrischen Folgen der Erkrankung im Vordergrund. Ein langfristiges multidisziplinäres Betreuungskonzept unter Einbeziehung von Kardiologen, Endokrinologen, Neuropädiatern, Immunologen, HNO-Ärzten, ZMK-Ärzten und Gastroenterologen ist daher notwendig und sollte von einem festen Ansprechpartner in der Regel aus einem SPZ koordiniert werden.

3.2. Therapie-Langfassung (Fokus auf Immunologie)

- **Kardiologie:**

Problem: Konotrunkale Herzfehler (80%; v.a. Aortenbogendefekte)

Diagnostik: Echo, EKG, Herzkatheter

Therapie: korrektive Herzoperation je nach Befund

- **Endokrinologie:**

Problem: Primärer Hypoparathyreoidismus (30%; meist transient – Wochen bis Monate)

Wachstumsstörungen (40%; IGF-1, IGFBP-3 vermindert)

Diagnostik: regelmäßige Perzentilenkontrolle

Serum-Calcium (gesamt/ionisiert), Phosphat, Magnesium, Parathormon, und Urin-Calcium (Spontanurin)

Therapie: Calcium 0.5-1g/d, Vitamin D: Rocaltrol 50 ng/kg/d,

Steuerung der Therapie über Serum-Ca (Zielbereich 1.8-2.0 mmol/l) und Urin-Ca (Zielbereich 0.7 mmol/mmol Creatinin), cave Nephrocalcinose: Sono-Kontrollen (auch vor Therapie als Ausgangsbefund).

- **Immunologie:**

Probleme: 1. T-Zell Defekt (50%; meist transient – oft spontane Besserung im ersten Lebensjahr)

2. Autoimmunität: Ein relevanter Teil der Patienten entwickelt Autoimmunphänomene (z.B. Autoimmunzytopenien, Lymphoproliferation, Arthritis, Autoimmunthyreoiditis), z.T ist eine immunsuppressive Therapie notwendig. Bei V.a. Autoimmunphänomene Vorstellung in der CCI Ambulanz (Tel. 45240)

Frühe immunologische Diagnostik 1 (bei jedem Kind, unmittelbar bei Verdacht oder Diagnose):

Ein Blutbild mit Diff sowie, eine FACS-Analyse von Lymphozyten-Subpopulationen **MUSS** bei jedem Patienten mit V.a. DiGeorge Syndrom so rasch wie möglich nach Diagnosestellung durchgeführt und von einem Immunologen beurteilt werden (siehe 5.)

- bei CD4 < 400/µl sind weitere Diagnostik und 3-monatliche Kontrollen nötig (in Absprache mit Spezialzentrum (siehe 5.)).
 - Naive T Zellen > 200/µl. Prophylaxe (s.u.). 3-monatliche Kontrollen

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im Freiburg
Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik für
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 0002/23.12.2022
Seite 3 von 5

- Naive T Zellen < 200/μl → V.a. kompletten DiGeorge. Prophylaxen + weitere Diagnostik:
 - T-Zell-Proliferation (CFSE)
 - T-Zell-Rezeptor-Repertoire (Vβ)
- Anmerkung: Wie beim SCID kann die Betrachtung der T-Zellzahlen allein irreführend sein (z.B. materno-fetale Transfusion, oligo-klonale T-Zell Expansion bei inkomplettem schwerem T-Zell Defekt) - bei klinischem Verdacht auf Immundefizienz/Immundysregulation (Infekte, unklare Ekzeme, Lymphoproliferation) sollten daher auch bei höheren T-Zell Zahlen weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden.

Infektionsprophylaxe: erforderlich bei <400/μl erniedrigten CD4+ T-Zellzahlen im ersten LJ. (<10% der Kinder).

- Expositionsprophylaxe (bei Infekt der Eltern Mundschutz, eingeschränkter Kontakt zu Kleinkindern) diskutieren.
- PCP-Prophylaxe: Cotrimoxazol (Beginn ab 4.-6. LW) 5 mg/kg TMP-Anteil in 2 ED an drei Tagen/Woche.
- Varitect bei Varizellenexposition.
- RSV-Prophylaxe in den Wintermonaten (häufig schon wg. Herzfehler indiziert)
- Impfungen: Normaler Impfplan für Totimpfstoffe inkl. Pneumokokken und Influenza (Totimpfstoff!). Influenza-Impfung auch bei allen Kontaktpersonen. KEINE Lebendimpfstoffe (Rotavirus, BCG)
- Bei komplettem DiGeorge Syndrom: nur bestrahlte (Gefahr einer GvHD) und CMV negative Blutprodukte!!

Thymusersatz-Therapie: notwendig bei persistierenden CD3+ T-Zellzahlen < 50/μl und fehlender T-Zell-Funktion (2% der Kinder)

- Thymustransplantation (derzeit nur in London verfügbar)
- Adoptiver Transfer von reifen T-Zellen von HLA-identen Geschwistern

Immunologische Diagnostik 2 (bei jedem Kind, 2. Lebenshalbjahr, vor Lebendimpfung):

Im Alter von 6 Monaten Vorstellung in immunologischer Spezialambulanz.

Hier u.a. Bestimmung naiver T Zellen, IgG, A, M sowie Impferfolges gegenüber Tetanus. Auf dem Boden der Ergebnisse erfolgt eine Impfberatung, insbesondere bezüglich des Einsatzes von Lebendimpfstoffen. Bei Auffälligkeiten Wiedervorstellung und Durchführung einer T-Zellproliferation vor Durchführung der Lebendimpfungen.

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im Freiburg
Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik für
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 0002/23.12.2022
Seite 4 von 5

- **Humangenetik:**

Diagnostik: FISH-Analyse auf 22q11 Deletion (2-5 Heparinblut, Humangenetik)
Cave: nur 85-90% der Patienten mit klinischem DiGeorge-Syndrom weisen diese
Deletion auf.
Humangenetische Beratung der Eltern veranlassen.

- **Nephrologie:**

Problem: Harntraktanomalien (20-25%), Nephrocalcinose unter Calciumsubstitution
Diagnostik: Sono ableitende Harnwege
Therapie: je nach Befund

- **Gastroenterologie:**

Problem: Ernährungsschwierigkeiten, Reflux durch Dysmotilität im pharyngoösophagealen Bereich
(30%)
Therapie: ggf. Sondenernährung, ggf. PEG-Anlage

- **Neuropädiatrie:**

Problem: psychomotorische Entwicklungsverzögerung (40%, meist mild, IQ 70-90), psychiatrische
Auffälligkeiten (30% der Erwachsenen entwickeln eine Schizophrenie). Autismus.
Diagnostik: Entwicklungsneurologische Beurteilung am Ende des 1. Lebensjahres
Therapie: Fördermaßnahmen je nach Diagnose

- **HNO:**

Problem: Velopharyngeale Inkompetenz, Hörstörungen bis zur Taubheit (40%).
Diagnostik: pädaudiologische Vorstellung (im Alter von 3 Monaten), logopädische Vorstellung.
Therapie: Anpassung von Hörgeräten, logopädische Behandlung ab 1. Lebensjahr.

- **ZMK:**

Problem: Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte (50%), Abnormalitäten in Zahnanlagen, Zahnform,
Zahndurchbruch und Zahnschmelz. Häufig Karies.
Diagnostik: klinischer Ausschluss von Spalten, zahnärztliche Vorstellung im 2. Lebensjahr
Therapie: je nach Befund.

Wesentlich für die Langzeitbetreuung ist vor allem nach Überwindung der akuten Probleme (Kardiologie, Endokrinologie, manchmal Immunologie) eine konstante ärztliche Anbindung bei einem koordinierenden Arzt. In der Regel ist dies aufgrund der neuropädiatrischen Probleme das SPZ.

4. Zuständigkeiten, Qualifikation

Arzt in Absprache mit Oberarzt und Immunologen.

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im Freiburg
Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik für
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 0002/23.12.2022
Seite 5 von 5

5. Unterstützung durch das CCI, Fachzentrum des Freiburg Zentrums für Seltene Erkrankungen

Das CCI unterstützt Sie gerne bei:

- 5.1. **Frühe immunologische Diagnostik 1:** Hierzu finden Sie auf der Webseite des CCIs den entsprechenden Anforderungsschein für die Lymphozytenphänotypisierung. www.uniklinik-freiburg.de/ccli --> Immunologische Diagnostik → Anforderungsschein → Lymphozytenphänotypisierung mit Diff-BB
- 5.2. **Thymusersatz-Therapie:** Indikationsstellung und Planung über CCI
Ansprechpartner: Prof. Dr. Stephan Ehl, PD Dr. Carsten Speckmann
- 5.3. **Immunologische Diagnostik 2** (bei jedem Kind, 2. Lebenshalbjahr, vor Lebendimpfung):

Kontakt:

CCI Ambulanz
Mathildenstr. 1
79106 Freiburg
Telefon: 0761 270-45240
Fax: 0761 270-45990
Mail. henrike.ritterbusch@uniklinik-freiburg.de

6. Dokumentenlenkung

	Name und Datum
Erstellt:	Prof. Dr. S. Ehl, Dr. J. Rohr, PD Dr. C. Speckmann
Bearbeitet:	Prof. Dr. S. Ehl
Inhaltlich geprüft:	Prof. Dr. S. Ehl
Formal geprüft:	Fabian Seiler
Freigegeben:	Prof. Dr. S. Ehl
Gültig:	23.12.2022