

# DiGeorges syndrom – underdiagnostisert sykdomsgruppe med mange fremtredelsesformer

DiGeorges syndrom er en tilstand med varierende alvorlighetsgrad og symptombilde. Det antas at syndromet rammer en av 3 000–4 000 individer, og det er dermed en av de hyppigste genetiske lidelser. Andre navn som brukes om syndromet er velokardiofacialt syndrom (VCFS) og «conotruncal anomaly face syndrome» (CTFS). De vanligste manifestasjonene er mental retardasjon, medfødte hjertemisdannelser, primær hypoparathyroidisme (med påfølgende hypokalsemi), thymusaplasi eller -hypoplasi (med varierende grad av immunsvikt) og ansiktsdysmorf. Hos 90 % av pasientene kan det påvises en delesjon i den lange armen av kromosom 22. Av disse er 80–90 % nye mutasjoner.

I denne artikkelen presenteres sykehistorien til en 32 år gammel kvinne som fikk diagnostisert DiGeorges syndrom etter å ha fått et grand mal epileptisk anfall. Anfallet skyldtes hypokalsemi som følge av primær hypoparathyroidisme. I tillegg gis det en kort oversikt over tilgjengelig kunnskap om DiGeorges syndrom.

Syndromet er sannsynligvis underdiagnostisert. Tidlig og riktig diagnose er viktig for å unngå medisinske komplikasjoner, for eksempel hypokalsemi og hypotyreose, og for å kunne gi nødvendig støtte og oppfølging til pasientene og deres familier.

Syndromet ble beskrevet første gang i 1965 av barneendokrinologen Angelo DiGeorge, og omfattet i utgangspunktet hypoparathyroidisme og immunsvikt. Senere ble det også funnet at medfødt hjertefeil og et karakteristisk utseende kan være en del av sykdomsbildet (1). Andre spesialiteter har gitt syndromet ulike navn. Mest kjent er velokardiofacialt syndrom (VCFS), som ble beskrevet i 1968, og det såkalte «conotruncal anomaly face syndrome» (CTFS), som ble beskrevet i 1976 (2, 3).

På grunn av fenotypisk overlapping oppstod det etter hvert en hypotese om at disse tilstandene hadde en felles etiologi. I begynnelsen av 1990-årene fant man at 90 % av pasientene med DiGeorges syndrom har en de-

---

Asgeir Græsdal  
asg3@hotmail.com  
Markveien 38 B  
0554 Oslo

Pål Surén  
Kirurgisk avdeling  
Namdal sykehus  
7800 Namsos

Steen Vadstrup  
Medicinsk avdeling  
Centralsykehuset i Slagelse  
DK-4200 Slagelse

---

Græsdal A, Surén P, Vadstrup S.

**DiGeorge syndrome. An underdiagnosed disease category with diverse clinical features.**

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3177–9.*

*Background.* DiGeorge syndrome is estimated to affect one in every 3,000–4,000 live-born individuals. The syndrome is also known as velocardiofacial syndrome (VCFS) and conotruncal anomaly face syndrome (CTFS). The most common clinical features are mental retardation, congenital heart anomalies, primary hypoparathyroidism (with hypocalcaemia), aplasia or hypoplasia of the thymus, and a dysmorphic face. 90% of the affected individuals have a deletion at the long arm of chromosome 22. 80–90% of those deletions are de novo mutations.

*Material and methods.* This article presents the case of a 32-year-old woman who was diagnosed with DiGeorge syndrome after a grand mal seizure due to hypocalcaemia. The hypocalcaemia was caused by primary hypoparathyroidism. We also give a brief review of the current state of knowledge about DiGeorge syndrome.

*Results and interpretation.* DiGeorge syndrome is probably underdiagnosed. A correct and early diagnosis is important in order to prevent medical complications, e.g. hypocalcaemia and hypothyrosis, and to evaluate the patient's overall need of care.

---

lesjon av den lange armen på kromosom 22. Tilsvarende avvik finnes hos størsteparten av pasientene med velokardiofacialt syndrom og «conotruncal face anomaly syndrome» (4, 5). Typiske kliniske manifestasjoner er infeksjonstendens, mental retardasjon, medfødte hjertefeil, ansiktsdysmorf og hypokalsemi. Syndromet er en viktig årsak til hjerte- og ansiktsmisdannelser og mental retardasjon, og bør overveies som differensialdiagnose ved disse tilstandene (6).

I denne artikkelen presenteres en sykehistorie hvor hypokalsemi og et grand mal-anfall bidrog til å stille diagnosen DiGeorges syndrom, og det gis en oversikt over genetisk bakgrunn, diagnostikk og differensialdiagnoser.

*Pasienten.* En 32 år gammel kvinne uten kjent sykdomsopphopning i familien, født tre måneder for tidlig. På skolen hadde hun lese- og skrivevansker, og det var behov for logoped, ekstraundervisning etc. I barndommen var hun plaget av residiverende otitter og luftveisinfeksjoner. Hun var en gang innlagt ved Rikshospitalets barneavdeling, og man mistenkte der at hun hadde immunsvikt. Det ble påvist øregangsatresi og redusert hørsel på høyre øre. I 1991 ble øregangsatresien operert ved øre-nese-hals-avdelingen på Rikshospitalet. Hun hadde også øyeproblemer i form av myopi og skjelling. Hennes tannstatus skal alltid ha vært dårlig. Pasienten hadde hatt mye gastrointestinalt besvær opp gjennom årene, hovedsakelig diaré. I den forbindelse ble det en gang gjort en utredning som skal ha påvist en mulig utviklingsanomali i tarmsystemet. Det er imidlertid ukjent hva slags anomali dette dreide seg om. Fra ca. 20 års alder ble pasienten substitusjonsbehandlet for hypotyreose. Hun hadde lenge vært plaget av kramper i armer og bein. Ved en anledning fikk hun en trombose i venstre arm, og dette ble knyttet til bruk av p-pillen Marvelon (et kombinasjonspreparat av desogestrel og etinyløstradiol).

I januar 1999 ble hun innlagt i medisinsk avdeling ved et sentralsykehus på grunn av slapphet, depresjon, dyspné og diaré. Ved innkomst ble det målt en hemoglobinverdi på 5,4 g/100 ml. S-kalsium var på 1,6 mmol/l. Etter en uke ble hun utskrevet med diagnosen pernisiøs anemi. Hypokalsemien ble ikke kommentert i epikrisen fra sykehuset.

I juli 1999 ble pasienten så innlagt i nevrologisk avdeling ved et annet sykehus etter å ha hatt et grand mal-liknende anfall. Det ble påvist hypokalsemi, og hun ble derfor overflyttet til medisinsk avdeling. Ved undersøkelsen ble det lagt merke til at hun hadde nasal stemme og et påfallende utseende med små, lavtsittende ører, avlang ansiktsform og nedadvendte munnviker. Det var normal status over hjerte, lunger og abdomen. CT caput ble gjort, og dette var uten anmerkninger. EKG viste en lett forlenget QTc-tid på 460 ms, men var for øvrig normalt. Hemoglobinnivået var på 9,6 g/100 ml, s-kalsium på 1,43 mmol/l og parathyreoideahormon på 2,4 pmol/l. Korrigert s-kalsium var på 0,79 mmol/l. De øvrige laboratorieverdiene var innenfor normalområdet.

Fra hormonlaboratoriet ble det konkludert med en mulig primær hypoparathyroidisme. Ved sykehuset mistenkte man imidlertid DiGeorges syndrom, på bakgrunn av anamnese, undersøkelse og den lave kalsiumverdien i blodet. På grunn av hypokalsemien ble hun satt på behandling med kalsium og alfa-kalsidol (D<sub>3</sub>-vitamin). Etter dette bedret allmenntilstanden seg raskt. Det ble sendt en blodprøve til kromosomanalyse, som viste delesjon av den lange armen på kromosom 22. Funnet var forenlig med DiGeorges syndrom. Pasienten ble deretter tilbudt genetisk veiledning og videre poliklinisk oppfølging.

## Genetikk

Delesjonen av den lange armen på kromosom 22 påvises ved FISH-teknikk (fluorescent in situ-hybridisering). 80–90 % av tilfellene skyldes nye mutasjoner. Det er blitt postulert at alkoholpåvirkning under svangerskapet kan være forbundet med DiGeorges syndrom. Maternell diabetes er sannsynligvis medvirkende i noen få tilfeller (6). Arvegangen er autosomal dominant, slik at det er 50 % risiko for at et barn får syndromet når en av foreldrene er rammet. Insidensen er ukjent, men det antas at en av 3 000–4 000 individer er affisert (7). Det anslås at delesjon av kromosom 22 finnes hos 5 % av alle barn med hjertefeil og hos 8 % av barn med isolert ganespalte (8).

## Klinisk presentasjon

Symptombilde og alvorlighetsgrad er varierende, noe som medfører mange ulike kliniske presentasjoner. En studie fra Nederland har kartlagt presenterende symptomer og kliniske trekk hos 130 pasienter med DiGeorges syndrom. 14 % av disse hadde familiær delesjon av kromosom 22. Hjertefeil var debutsymptom i 49 % av tilfellene. Andre symptomer var utviklingshemning (16 %), atferdsforstyrrelser (7 %), øre-nese-halsykdommer (6 %), psykiatriske manifestasjoner (3 %) og mental retardasjon (2 %). Hos én pasient var det symptomer på hypokalsemi som ledet til diagnosen (9).

*Hjertemisdannelser.* Vanlige misdannelser er truncus arteriosus, Fallots tetrade, ventrikkelseptumdefekt og persisterende ductus arteriosus (1, 6). I et japansk materiale på 212 pasienter med Fallots tetrade hadde 28 (13 %) 22q11.2-delesjon, dvs. den delesjonen som forårsaker DiGeorges syndrom. Det var flere pasienter som hadde denne delesjonen enn det var pasienter med trisomi 21 (10).

*Hypokalsemi.* Tilstanden skyldes varierende grad av aplasi av parathyroidea. Symptomene kan debutere neonatalt med tetani eller uspesifikke sugge- og trivselsproblemer. Hos voksne kan kalsiummangel finnes latent og bli utløst i stressituasjoner (6). Enkelte anbefaler derfor at det testes for DiGeorges syndrom hos pasienter med residiverende hypoparathyroidisme, og at det hos pasienter med kjent DiGeorges syndrom gjøres hyppige målinger av kalsiumnivået i blodet, spesielt ved graviditet, kirurgi, infeksjoner eller andre stressfaktorer som kan indusere hypokalsemi (11).

*Thymus.* Dette organet kan være hypoplastisk eller aplastisk. Ledsagende immundefekter er dog i liten grad korrelert til graden av hypoplasi. Karakteristisk for disse pasientene er hyppige luftveisinfeksjoner i barnealderen og nedsatt antall T-lymfocytter. Autoimmune fenomener som trombocytopeni, hemolyse og artritt kan også forekomme. Alvorlig immunsvikt inntreffer sjelden (1). I en prospektiv studie av 20 barn med velokardiofacialt syndrom hadde fem

en T-celledysfunksjon, med residiverende øvre luftveisinfeksjoner som følge. Tre pasienter fikk normalisert sin T-cellefunksjon i løpet av en toårsperiode. To av dem hadde behov for intravenøs behandling med IgG (12). I en ny undersøkelse av forekomst av primære immundefekter i Norge ble det funnet 372 pasienter med ulike former for primære immundefekter. Åtte av disse hadde DiGeorges syndrom (13).

*Ansiktsdysmorf.* Typiske trekk er langt ansikt, liten munn med nedadvendte munnviker, kort nese og små, lavtsittende ører. 85 % av pasientene har ganespalte, oftest dekket av slimhinne (8).

*Mental retardasjon, nevrologiske forstyrrelser.* Lett mental retardasjon er vanlig. IQ ligger vanligvis på 50–100. I et svensk materiale ble det funnet en gjennomsnittlig IQ på i overkant av 75 (1). I Strømmes prevalensstudie av mental retardasjon hos barn i Akershus ble det funnet mental retardasjon hos 178 av 30 037 barn født i perioden 1980–85. 63 av disse hadde genetisk lidelse, og 18 hadde spesifikke syndromer. Ett av barna med spesifikke syndromer hadde DiGeorges (velokardiofacialt) syndrom (14). Hyperaktivitet og problemer med grov- og finmotorikk forekommer også hos en del av pasientene (1, 15).

*Psykisk sykdom.* Det er påvist økt frekvens av schizofreni og bipolar lidelse hos denne pasientgruppen. I en studie av 50 pasienter med DiGeorges syndrom/velokardiofacialt syndrom hadde 15 pasienter psykose, og 12 tilfredsstilte kriteriene for schizofreni. Seks hadde alvorlig depresjon. Det er for øvrig antatt at gener på kromosom 22 er knyttet til utvikling av schizofreni (16).

*Luftveier.* Strukturelle luftveisanomalier er beskrevet hos noen pasienter, blant annet trakøsofagealfistel, bronkomalasi og trakeal avgang av høyre overlappsbronkie. Disse misdannelsene er sjeldne, men de kan være alvorlige. Grundig undersøkelse av luftveiene er derfor viktig hos pasienter med DiGeorges syndrom som har luftveissymptomer (17).

*Andre misdannelser.* Misdannelser i ekstremiteter og indre organer, som nyrer og tarm, kan forekomme hos inntil 30 % av pasientene (6).

## Diagnose og differensialdiagnose ved DiGeorges syndrom

Ved kombinasjon av hjertemisdannelse, hypokalsemi og thymushypoplasi er diagnosen nærliggende, og delesjonen vil kunne påvises hos nær 100 %. Ved få eller svake manifestasjoner er det imidlertid vanskelig å komme frem til diagnosen. Det anbefales å undersøke for DiGeorges syndrom (med FISH-test) hos alle barn med ganespalte, øredeformiteter, døvhet og misdannelser i aortabuen (f.eks. avbrutt aortabue). Screening er også aktuelt i utredning av mental retardasjon og hypokalsemi (6).

## Diskusjon

Retrospektivt kan de fleste av symptomene hos vår pasient tilskrives et DiGeorges syndrom. Mental retardasjon og lærevansker er typiske manifestasjoner. Luftveisinfeksjonene skyldes sannsynligvis både T-celledysfunksjon og misdannelser i øre-nese-hals-regionen. Pasientens gastrointestinale besvær kan være relatert både til en mulig tarmanomali og til hypokalsemi. Autoimmune forhold kan også bidra her, ved at absorpsjonen i fordøyelseskanalen påvirkes. Langvarig hypokalsemi er en nærliggende forklaring på hennes krampetendens, depresjon og dårlige tannstatus.

Vedvarende hypokalsemi kan forårsake irreversible skader på nervesystemet, øyner, beinbygningen, tennene og mage-tarm-systemet (18). Thyroideaabnormaliteter er ikke typisk ved DiGeorges syndrom, men det er hevdet at thyroideadysgenesi er mer vanlig enn tidligere antatt (19).

Noen assosiasjon mellom DiGeorges syndrom og pernisiøs anemi er ikke funnet beskrevet ved søk i Medline. Den pernisiøse anemien kan imidlertid være utløst av autoimmune mekanismer knyttet til en T-celledysfunksjon. Ved såkalte polyglandulære autoimmune syndromer forekommer det iblant kombinasjoner av hypotyreose, hypoparathyroidisme og pernisiøs anemi som antas å være sekundære til defekter i T-suppressorcellenes funksjon (20). Liknende mekanismer kan ha vært involvert i denne pasientens sykdomsutvikling.

I tilgjengelig litteratur er det ikke funnet noen sammenheng mellom trombosetendens og DiGeorges syndrom. Mangel på vitamin B<sub>12</sub> kan imidlertid gi et forhøyet nivå av aminosyren homocystein i blodet, noe som igjen kan gi trombosetendens. I en prospektiv studie er det funnet at et forhøyet nivå av homocystein i blodet øker den relative risiko for dyp venetrombose med 2,5 (21).

## Konklusjon

Det sammensatte sykdomsbildet og liten kunnskap om sykdomsgruppen bidrar til at DiGeorges syndrom trolig er underdiagnostisert. Tidlig diagnose er viktig av medisinske årsaker, ettersom pasientene er utsatt for mange ulike komplikasjoner hvis de ikke får behandling tidnok. Diagnosen er også viktig av psykososiale årsaker, ved at den bidrar til at pasientene og deres familier får nødvendig oppfølging og støtte.

Litteratur →

## Litteratur

1. Oskarsdottir S, Fasth A, Belfrage M, Viggedal G, Persson C, Eriksson BO. Catch 22-syndrom/22q11-deletionssyndrom. *Läkartidningen* 1999; 96: 4789–93.
2. Strong WB. Familial syndrome of right-sided aortic arch, mental deficiency and facial dysmorphism. *J Pediatr* 1968; 73: 882–8.
3. Kinouchi A, Mori K, Ando M, Takkao A. Facial appearances of patients with conotruncal abnormalities. *Acta Paediatrica Japonica* 1976; 17: 84.
4. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 924–33.
5. Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 261–8.
6. Hoffmann MH, Vadstrup S. DiGeorges syndrom. Velocardiofacialt syndrom/kromosom 22q11-deletionssyndrom. *Ugeskrift Læger* 2000; 162: 2736–9.
7. Driscoll DA, Sullivan KE. DiGeorge syndrome: a chromosome 22q11.2 deletion syndrome. I: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, red. Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach. New York: Oxford University Press, 1999: 198–208.
8. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velocardiofacial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet* 1993; 45: 313–9.
9. Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, Rommel N, Vogels A, Eyskens B et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Genet Couns* 1999; 10: 3–9.
10. Maeda J, Yamagishi H, Matsuoka R, Ishihara J, Tokamura M, Fukushima H et al. Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet* 2000; 92: 269–72.
11. Garabedian M. Hypocalcaemia and chromosome 22q11 microdeletion. *Genet Couns* 1999; 10: 389–94.
12. Duke SG, McGuirt WF jr., Jewett T, Fasano MB. Velocardiofacial syndrome: incidence of immune cytopenias. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1141–5.
13. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland S. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000; 20: 477–85.
14. Strømme P. Epidemiological, genetic and neurological aspects of mental retardation. Doktoravhandling. Oslo: Universitetet i Oslo, 2000.
15. Skellern C, Lennox N, Glass I. New insight into the genetic basis of intellectual disabilities. *Aust Fam Physician* 2000; 29: 41–5.
16. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velocardiofacial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 940–5.
17. Huang RY, Shapiro NL. Structural airway anomalies in patients with DiGeorge syndrome: a current review. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 326–30.
18. Hoffmann MH, Vadstrup S. DiGeorges syndrom diagnosticeret hos en 39-årig kvinde med kronisk hypocalcaemi. *Ugeskr Læger* 2000; 162: 2755–6.
19. Scuccimarri R, Rodd C. Thyroid abnormalities as a feature of DiGeorge syndrome: a patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 273–6.
20. Leshin M. Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med Sci* 1985; 290: 77–88.
21. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH et al. Hyperhomocysteinaemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759–62.

○

## Annonsse