

FELNŐTTKORBAN FELISMERT HYPOCALCAEMIA ÉS IMMUNHIÁNY RITKA OKA

Dr. Zsigrai Sára, Dr. Kósa János, Dr. Szili-Janicsk Zsófia, Dr. Istenes Ildikó, Dr. Lakatos Péter, Dr. Demeter Judit, Dr. Szili Balázs

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A közleményben egy 37 éves nőbeteg esetét ismertetjük. Gyermekkorában Fallot-tetralógia miatt rekonstrukciós műtétet végeztek. 29 éves korában visszatérő alsó légúti fertőzések miatt vizsgálták, közösleges változó immunhiány (alacsony immunglobulin szintekkel) derült ki. Klinikánkon immunglobulinpótlás indult, ekkor derült ki súlyos hypocalcaemiája. Ennek hátterében szabályos magnéziumszint mellett alacsony szérumparathormon-szint igazolódott, ami alapján a hypoparathyreosis diagnózisa volt felállítható. A beteg arcát érintő fenotipusos jellegzetességek (ellapult philtrum, széles orrnyereg), veleszületett szívfejlődési rendellenesség alapján DiGeorge-szindróma alapos gyanúja merült fel, amit a genetikai vizsgálat megerősített. Az immunhiány részletes vizsgálata közösleges variabilis immunhiányt igazolt, ami nem a szindróma része, valószínűleg véletlen társulás. Érdekes azonban, hogy a DiGeorge-szindrómára jellemző thymus-hiányhoz társuló T-sejt defektus nem volt megfigyelhető.

A DiGeorge-szindróma több szervrendszert érintő örökletes megbetegedés, amely jellemzően kisgyermekkorban kerül felismerésre kongenitális szívbetegség vagy tüneteket okozó súlyos hypocalcaemia kapcsán. Az eset különlegességét az adja, hogy a hypocalcaemia csak felnőttkorban került felismerésre, és a társuló immunhiány nem a szindróma részjelensége.

Kulcsszavak: hypocalcaemia; hypoparathyreosis; DiGeorge-szindróma; közösleges változó immunhiány

Zsigrai S, Kósa J, Szili-Janicsk Zs., Istenes I, Lakatos P, Demeter J, Szili B: A RARE CAUSE OF HYPOCALCAEMIA WITH IMMUNE-DEFICIENCY RECOGNIZED IN ADULTHOOD

SUMMARY: This article presents the case of a 37-year-old female patient. In childhood, she underwent reconstructive surgery due to tetralogy of Fallot. At the age of 29, she was evaluated because of recurrent lower respiratory tract infections, and a diagnosis of common variable immunodeficiency with low immunoglobulin levels was established. Immunoglobulin replacement therapy was initiated at our department. At her first presentation routine laboratory testing revealed severe hypocalcemia. In the background, low parathyroid hormone levels were found despite normal magnesium levels, leading to the diagnosis of hypoparathyroidism.

Based on the patient's characteristic facial features (flattened philtrum, broad nasal bridge) and her congenital heart defect, DiGeorge syndrome was strongly suspected and subsequently confirmed by genetic testing. Detailed immunological evaluation confirmed common variable immunodeficiency, which is not part of the DiGeorge syndrome phenotype and is likely a coincidental finding. Interestingly, no T-cell defect typically associated with the thymic hypoplasia of DiGeorge syndrome was observed.

DiGeorge syndrome is a hereditary multisystem disorder that is usually recognized in early childhood in the context of congenital heart disease or symptomatic severe hypocalcemia. The peculiarity of this case lies in the fact that hypocalcemia was only identified in adulthood, and the associated immunodeficiency was unrelated to the syndrome itself.

Keywords: hypocalcemia; hypoparathyroidism; DiGeorge-syndrome; common variable immunodeficiency

Magy Belorv Arch 2026; 79: 141–145.

Levelező szerző: Dr. Szili Balázs
Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A
E-mail: szili.balazs@semmelweis.hu

DOI: 10.59063/mba.2026.79.3.4

Bevezetés

A szérumkalcium szintje igen szűk tartományban szabályozott, egészségesekben 2,25–2,65 mmol/l közötti. Ehhez rendkívül pontos, szigorú szabályozás szükséges. A gyors kalciumszint-változásokat elsősorban a parathormon mediálja, mely rendkívül rövid féléletidejű (néhány perc) molekula. Emellett a szabályozásban részt vesz még az 1,25 (OH)2-D-hormon (kalcitriol) és a fibroblast-növekedési faktor 23 (FGF23) is. A szabályos kalciumkoncentráció számos élettani folyamathoz szükséges (pl. kontraktilis szövetek, idegsejtek működése, véralvadás, szekréció, sejten belüli jelátvitel).

A kalcium-anyagcsere rutinszerű laboratóriumi vizsgálata során a szérumkalcium, foszfát- és albuminszinteket kell meghatározni. A szérumalbuminszint mérését az indokolja, hogy a biológiai hatásokért az ionizált kalcium a felelős, amelynek aránya megnő alacsony albuminszint esetén, így változatlan ionizált kalciumszint mellett az összkalciumszint alacsonyabb. Emiatt hypocalcaemia esetén az első lépés az albuminra korrigált szint kiszámolása a következők szerint: $\text{korrigált kalcium} = \text{mért összkalcium} + [(40 - \text{mért albumin}) \times 0,02]$. A kivizsgálási algoritmust az 1. ábrán mutatjuk be.

Amennyiben valódi hypocalcaemia igazolódik, a következő lépés a parathormon mérése: alacsony érték esetén magnéziumszint-meghatározás is szükséges, mert a hypomagnesaemia a parathormonszekréciót gátolja. Szabályos magnézium- és alacsony parathormonszint hypoparathyreosist igazol. Ennek leggyakoribb oka az iatrogén vagy sebészi forma (általában

thyreoidectomiát követően), második az idiopathiás (autoimmun), míg a harmadik a fejlődési rendellenességek, genetikai okok. Ezeket és az egyéb okokat az 1. táblázat mutatja be.

Amennyiben a parathormonszint emelkedett, az ugyancsak az 1. táblázatban összefoglalt kórokokat kell vizsgálni.

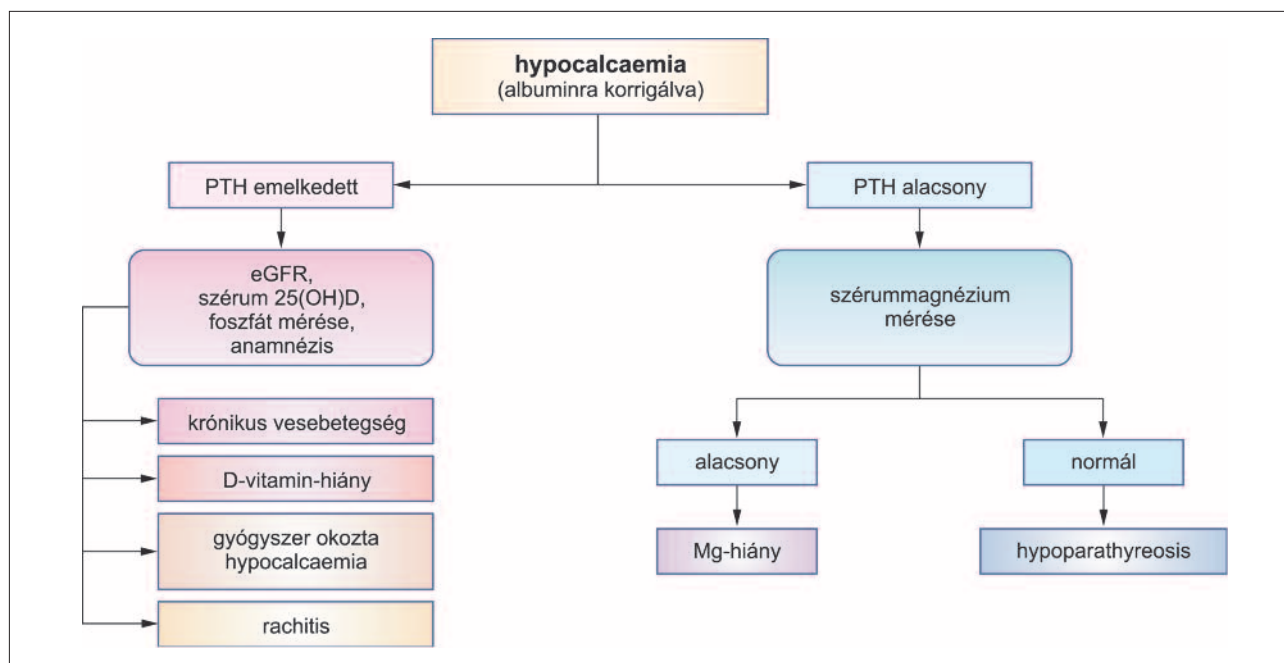
Esetismertetés

A jelenleg 37 éves nőbeteget klinikánk hematológiai szakrendelésére 2017-ben rendszeres intravénás immunglobulin pótlás céljából irányították korábban igazolódott közönséges variábilis immunhiány (common variable immunodeficiency – CVID) miatt.

A beteg Fallot-tetralógiával született, 5 éves korában rekonstrukciós műtétet végeztek. Ennek során a kamrai sövényhiányt folttal zárták, a jobb kamrai kiáramlási pályát reszekálták és transanularis foltplasztikát végeztek. Ennek ellenére 20 éves korában invazív hemodinamikai méréssel 73 Hgmm-es jobb kamrai nyomást mértek, a szív MR-en jobb kamra kiáramlási pályában aneurysmát, a transanularis foltnak megfelelően kp. fokú, kb. 31%-os regurgitációt találtak. Az a. pulmonalis bifurcatióban mindkét oldali szűkületet is igazoltak.

Emellett gyermekkorától szénanátha és extrinsic asthma bronchiale miatt rendszeres pulmonológiai gondozásban, valamint fiatal felnőtt korától Hashimoto-thyreoiditis okozta hypothyreosis miatt levothyroxin kezelésben részesül.

A CVID diagnózisát 29 éves korában állították fel,



1. ábra. A hypocalcaemia kivizsgálási algoritmus

1. táblázat. A hypocalcaemia okai

1. A parathormonszint alacsony (hypoparathyreosis)	2. A parathormonszint emelkedett (secunder hyperparathyreosis)
• iatrogén/sebészi hypoparathyreosis • autoimmun mellékpajzsmirigy betegség • csökkent mellékpajzsmirigy-hormon szekréció ◦ a kalciumérzékelő receptorok mutációi ◦ éhes-csont (parathyroidectomyt követően) ◦ hypomagnesaemia ◦ mellékpajzsmirigy-hormon géndefektusa • mellékpajzsmirigy-hiány ◦ izolált vagy komplex fejlődési rendellenesség • mellékpajzsmirigy károsodása ◦ irradiáció ◦ szisztémás betegségek infiltrációja (hemochromatosis, amyloidosis, sarcoidosis, Wilson-kór)	• mellékpajzsmirigy-hormon rezisztenciája (pl. pseudohypoparathyreosis) • gyógyszerek ◦ a csontreszorpció inhibitorai ◦ kalciummal kelátot képező vegyületek ◦ foscarnet ◦ fenitoin, ketokonazol • D-vitamin-hiány • D-vitamin-rezisztencia • egyéb kórképek ◦ hasnyálmirigy-gyulladás ◦ hiperventiláció ◦ tumor-lízis szindróma

visszatérő felső és alsó légúti fertőzések következtében kért immunológiai kivizsgálás alkalmával. Ekkor mind az IgA-, IgM-, IgG-, mind pedig a memória B-sejtszintje mérhetően alacsonynak mutatkozott, amely eredmények alátámasztották ennek a hypogammaglobulinaemiával jellemzett kórképnek a fennállását. A perifériás vér áramlási citometriás elemzése alacsony CD3+ T-sejt, alacsony CD3-/CD16+/CD56+ NK-sejt arány mellett alacsonynak találta mind a CD27+/IgD-osztályváltott és a CD27+/IgD+ osztályváltott memória B-sejtek arányát. A leletet a 2. táblázat mutatja be részletesen.

Osztályunkon az IVIG kezelések alkalmával 2017-től kontroll laborvizsgálatokat végeztünk, amelyek során hypocalcaemia, hyperphosphataemia látszott, megfelelő magnézium-, albumin- és 25(OH)-D-vitamin-értékek mellett. Parathormonszintje a normál tartomány alján volt, így hypoparathyreosis diagnózisa született. Kolecalciferolt (napi 2000NE), kalcitriolt ($2 \times 0,25 \mu\text{g}$), kalcium-citrátot ($2 \times 400 \text{ mg}$) és magnézi-

umpótlást ($2 \times 500 \text{ mg}$) javasoltunk. Terápiás javaslatainkat a beteg nem követte, így 2024 májusában súlyos hypocalcaemiát ($1,44 \text{ mmol/L}$) és hyperphosphataemiát ($2,24 \text{ mmol/L}$) mértünk, amely panaszt nem okozott számára. A szérumban parathormonszintje ekkor 26 pg/ml volt (ref.: $10\text{--}65$). Fizikális vizsgálata során Chvostek- és Trousseau-jelek is negatívak voltak. Parenteralis pótlást követően a korábban javasolt per os kezelést állítottuk vissza, a szérumban kalciumszint emellett $1,95\text{--}2,15 \text{ mmol/l}$ közötti tartományba emelkedett.

A hypoparathyreosis hátterében a leggyakoribb sebészi/iatrogén ok kizárható volt. Az ismert Hashimoto-thyreoiditis mellett társuló idiopathiás (autoimmun) eredet is felmerült. Az ismert Fallot-tetralógiára, illetve a beteg fenotípusára tekintettel elsősorban azonban genetikai eltérést, elsősorban DiGeorge-szindrómát valószínűsítettünk. A diagnózist kromoszomális mikroarray vizsgálattal megerősítettük: a 22q11.21 régióban egy 2.158 Mbp méretű heterozigóta hiányt detektáltak, amely 40 gént érintett.

2. táblázat. Perifériás vér áramlási citometriás eredménye.
Vélemény: CVID (alacsony a nem osztályváltott B-sejtek aránya)
és enyhe T-sejt-hiány

Sejttípus	Mért érték		Ref.
CD3+ T-sejt	$583/\mu\text{l}$	-	700-2100
CD3+/CD8+ T-sejt	$328/\mu\text{l}$		200-900
CD3+/CD4+ T-sejt	$247/\mu\text{l}$		28-57
CD3-/CD16+/CD56+ NK-sejt	$83/\mu\text{l}$	-	90-600
CD4/CD8 arány	0,75	-	1,0-3,6
CD27+/IgD- osztályváltott memória B-sejt	2,64%	-	9,2-18,9
CD27+/IgD+ nem osztályváltott memória B-sejt	10,87%	-	13,4-21,4
CD27-/IgD+ naiv B-sejt	85,22%	+	58,0-72,1

Megbeszélés

A DiGeorge-szindróma egy genetikai rendellenesség, amely kialakulásáért a 22-es kromoszóma hosszú karjának mikrodélciója (22q11.2 régió) tehető felelőssé. Előfordulása viszonylag gyakori, ugyanis 3000 főből 1 fő érintett a kórkép által.¹ A megközelítőleg 30–40 gén kiesését okozó eltérés kb. 90%-ban de novo módon alakul ki, 10%-ban azonban autoszomális domináns öröklődés következménye.^{2,3}

A délció hatására embrionális korban zavart szenved a 3. és 4. garattaszakok fejlődése, amelyekből a fej, a nyak, a mellékpajzsmirigy, a thymus, a szív és az aortaív egyes részei származnak.⁴ Ennek megfelelően a kórképben szenvedő betegeknél a fej-nyaki régióban különböző deformitások, a mellékpajzsmirigyet érintően a parathormon (PTH) csökkent szekréciója és következményes hypocalcaemia, a thymus fejlődési zavara esetén pedig T-sejtes deficiencia és ezzel összefüggésben visszatérő vírus és gombás fertőzések, valamint atópiás és autoimmun betegségek figyelhetők meg. A szív és az aortaív vonatkozásában rendszerint különböző fejlődési rendellenességekkel számolhatunk.^{5,6,7} Az érintett kromoszomális régióban olyan gének is találhatóak, amelyek kiesése vagy a mikroRNS-ek által szabályozott jelátviteli folyamatokat érintően, vagy a reaktív oxigénszármazékok (ROS) szintjének emelkedése által idéznek elő kognitív zavarokat, valamint pszichiátriai betegségeket.^{8,9}

A kórkép jellemzően korai gyermekkorban kerül felismerésre, átlagosan 4,5 éves korban.¹⁰ Mivel széles a tüneti skála és gyakran nem specifikusak a tünetek, ezért, ha nem jelentkezik olyan állapot, ami az alapos genetikai kivizsgálást indokolná, akkor a diagnózis, bár ritkán, de akár a felnőttkorra is kitolódhat.¹¹ Alarmlírózó korai tünet lehet a kongenitális szívbetegség, vagy a súlyos hypocalcaemia, amely utóbbi jellemzően a születés utáni 3–7. napokban manifesztálódik.^{12,13} Ekkor a fokozott foszfátbevitel, a hypomagnesaemia és a D-vitamin-hiány mellett mindenképpen érdemes a hypoparathyreosisra is gondolni, amely ha igazolódik, felveti a hormont termelő mellékpajzsmirigy fejlődési zavarát.¹³

Esetünkben a kapott genetikai diagnózis fényében ismételtén áttekintettük a beteg anamnézisét, a CVID kivételével az ismert kórképek mindegyikét a szindróma részeként tudtuk azonosítani.¹⁴

- Kongenitális szívfejlődési zavar (Fallot tetralógia),
- mellékpajzsmirigy hypoplasia, hypoparathyreosis,
- gyakoribb autoimmun kórképek (Hashimoto-thyreoiditis),
- T-sejt diszreguláció (extrinsic asthma bronchiale),
- arc fenotípus (a maxillák és a philtrum ellapultsága, a távol elhelyezkedő csuklyás szemek, a széles orrnyereg és az alacsonyan ülő fülek).

A DiGeorge-szindróma legjellemzőbb eltérései közé tartoznak a szívfejlődési rendellenességek, amelyek ezen személyek 80%-át érintik, míg a betegünkénél is fennálló Fallot-tetralógia hátterében az esetek csupán 20–25%-ában figyelhető meg valamilyen szindróma, így nem szükségszerűen történik meg a komplex kivizsgálásuk.^{15,16}

A thymus hypoplasziából adódó immundeficiens állapot miatt fordulnak elő gyakrabban az immunrendszer túlaktiválódásával járó atópiás és autoimmun kórképek ebben a betegcsoportban. A jelenség pontos oka még nem teljesen tisztázott. Egyes szerzők az alapvetően thymusban termelődő és az immunválasz negatív szabályozójaként működő regulátoros T-sejtek (Treg) csökkent mennyiségét írják le a hátterében.¹⁷ Más közleményekben az atópiás betegségek esetében a homeosztatisztikus T-sejt-proliferáció miatti Th1/Th2 egyensúly Th2 fele történő eltolódását¹⁸, míg az autoimmun betegségeket érintően mind a centrális, mind a perifériás T-sejtes tolerancia csökkenését jelölik meg kiváltó okként.¹⁹

Az előbbi kórképekkel szemben a CVID fennállása az irodalmi adatok szerint nem jellegzetes a DiGeorge-szindrómára. Egy nagy esetszámú tanulmány szerint a DiGeorge-szindrómában szenvedők 2-3%-a részesül IVIG terápiában és az irodalom áttekintése során csupán esetismertetőket találhatunk a két kórkép egyidejű megjelenésével kapcsolatban.¹

Tekintettel arra, hogy a DiGeorge-szindróma autoszomális domináns öröklődik, az utódok 50%-os gyakorisággal lehetnek érintettek a kórkép által. Sajnálatos módon betegünkénél is érvényesült ez az arányszám: első várandóssága 22. hetében a magzatnál élettel összeegyeztethetetlen szívfejlődési rendellenesség igazolódott, amely miatt terhességmegszakítás történt. Az abortusból történt fluoreszcens in situ hibridizációs módszerrel végzett kromoszómavizsgálat igazolta a DiGeorge-szindróma fennállását. A második várandóssága lényeges szövődmény nélkül zajlott, a nagy kihívást a szérumkalciumszint optimális tartományban tartása jelentette. Végül császármetszéssel egészséges újszülöttnak adott életet.

Következtetések

A DiGeorge-szindróma általában már újszülött- vagy kisgyermekkorban felismerhető a szívfejlődési rendellenesség és hypocalcaemia együttes fennállása miatt. A diagnózis azonban az összetett tünettan miatt ritkán akár évekkel is kitolódhat. Szokatlan azonban, hogy a súlyos hypocalcaemia ne derüljön ki már gyermekkorban. Felnőttek esetében a multidiszciplináris szemlélet kiemelt jelentőségű, a több szervrendszert érintő tünetek együttes értékelése alapján felmerülő, majd igazolódó örökletes betegség az utódokat is érintheti. A diagnózis ismeretében már prenatálisan célzott genetikai vizsgálat végezhető.

A szerző (k) nem rendelkezik érdekeltségekkel.
Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Irodalom

1. **Patel K, Akhter J, Kobrynski L és mtsai:** Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *J Pediatr* 2012; **161**: 950–953. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.06.018.
2. **Khaleque A, Bhandarkar R:** Digeorge syndrome, schizophrenia, intellectual disability and borderline personality disorder: A case report. *Clinical Medicine Insights: Psychiatry* 2023 [cited 18 May 2025]. doi:10.1177/11795573231168518
3. **Ingrao T, Lambert L, Valduga M és mtsai:** 22q11.2 microdeletion syndrome: Analysis of the care pathway before the genetic diagnosis]. *Arch Pediatr* 2017; **24**: 1067–1075. doi: 10.1016/j.arcped.2017.08.017.
4. **McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS és mtsai:** 22q11.2 Deletion Syndrome. *GeneReviews*[®] [Internet]. University of Washington, Seattle; 2025.
5. **Yutzey KE:** DiGeorge syndrome, Tbx1, and retinoic acid signaling come full circle. *Circ Res* 2010; **106**: 630–2. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215319.
6. **Maldjian P, Sanders AE:** 22q11 Deletion Syndrome with Vascular Anomalies. *J Clin Imaging Sci* 2018 22; **8**: 1. doi: 10.4103/jcis.JCIS_66_17.
7. **McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B és mtsai:** 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; **1**: 15071. doi: 10.1038/nrdp.2015.71.
8. **Forstner AJ, Degenhardt F, Schratt G és mtsai:** MicroRNAs as the cause of schizophrenia in 22q11.2 deletion carriers, and possible implications for idiopathic disease: a mini-review. *Front Mol Neurosci* 2013; **6**: 47. doi: 10.3389/fnmol.2013.00047.
9. **Menghi M, Micangeli G, Tarani F és mtsai:** Neuroinflammation and Oxidative Stress in Individuals Affected by DiGeorge Syndrome. *Int J Mol Sci* 2023; **24**: 4242. doi: 10.3390/ijms24044242.
10. **Palmer LD, Butcher NJ, Boot E és mtsai:** Elucidating the diagnostic odyssey of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2018; **176**: 936–944. doi: 10.1002/ajmg.a.38645.
11. **Wylazłowska AJ, Grabarczyk M, Gorczyca M és mtsai:** Late diagnosis of DiGeorge syndrome in a 13-year-old male with subclinical course of the disease – case report and literature review. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2023; **29**: 259–266. doi: 10.5114/pedm.2023.132030.
12. **Zammit A, Grech Marguerat D, Psaila J és mtsai:** DiGeorge Syndrome Presenting as Hypocalcaemia-Induced Seizures in Adulthood. *Case Rep Med* 2013; **2013**: 923129. doi: 10.1155/2013/923129.
13. **Vuralli D:** Clinical Approach to Hypocalcemia in Newborn Period and Infancy: Who Should Be Treated? *Int J Pediatr* 2019; **2019**: 4318075. doi: 10.1155/2019/4318075.
14. **Oskarsdóttir S, Holmberg E, Fasth A és mtsai:** Facial features in children with the 22q11 deletion syndrome. *Acta Paediatr*. 2008; **97**: 1113–1117. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00858.x.
15. **Gao, W., Higaki, T., Eguchi-Ishimae, M és mtsai:** DGCR6 at the proximal part of the DiGeorge critical region is involved in conotruncal heart defects. *Hum Genome Var* 2, 15004 (2015). doi: 10.1038/hgv.2015.4
16. **Horenstein MS, Diaz-Frias J, Guillaume M:** Tetralogy of Fallot. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2024.
17. **Minakawa S, Nakano H, Takeda H és mtsai:** Chromosome 22q11.2 deletion syndrome associated with severe eczema. *Clin Exp Dermatol*. 2009; **34**: 410–411. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02940.x
18. **Zemle R, Luning Prak E, McDonald K és mtsai:** Secondary immunologic consequences in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Immunol*. 2010; **136**: 409–418. doi: 10.1016/j.clim.2010.04.011.
19. **McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR:** Immunodeficiency and Autoimmunity in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2007; **66**: 1–7. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.01949.x