

# Ertaubung bei Wiskott-Aldrich-Syndrom

## Deafness at Wiskott-Aldrich-syndrome

### Autoren

A. Zwickl, S. Tauber, W. J. Issing

### Institut

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. A. Berghaus)

### Schlüsselwörter

- Ertaubung
- Wiskott-Aldrich-Syndrom
- Phakomatose

### Key words

- deafness
- Wiskott-Aldrich-syndrome
- phakomatosis

### Zusammenfassung



**Einleitung:** Das Wiskott-Aldrich-Syndrom zählt zu den Phakomatosen. Die Vererbung erfolgt X-chromosomal rezessiv im Bereich Xp 11.3–Xp 11.22. Klinische Manifestationen zeigen sich in Form einer Thrombozytopenie, eines Ekzems und einer Immunschwäche mit daraus resultierender Prädisposition für maligne Erkrankungen. Ein weiteres Kennzeichen der Erkrankung ist, wie von Aldrich 1954 beschrieben, eine rezidivierende Otitis media.

**Patient:** Der geschilderte Fall handelt von einem 28-jährigen Patienten mit akuter Ertaubung links

und seit 5 Jahren bekannter Surditas rechts. Vor 8 Jahren wurde eine Splenektomie durchgeführt. Weitere klinische Auffälligkeiten waren ein Hemiballismus nach einer Thalamusblutung vor 5 Jahren und eine seit 2 Jahren bestehende jeweils beidseitige Vestibulopathie und Makulopathie mit stark vermindertem Visus.

**Schlussfolgerung:** Die Ertaubung bei Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom stellt ein bislang nicht beschriebenes Symptom im Manifestationskomplex dieser Erkrankung dar.

### Einleitung



Das 1937 von Alfred A. Wiskott [1] und 1954 durch Robert A. Aldrich [2] beschriebene Wiskott-Aldrich-Syndrom ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Die Inzidenz beträgt 1:250 000 [3]. Als Genlokalisierung wurde der Bereich Xp 11.3–Xp 11.22 ermittelt [4]. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise in den beiden ersten Lebensjahren mit rezidivierenden Petechien und Blutungen. Später treten ekzematöse und purulente Infektionen hinzu. Häufig treten Abszesse, Pneumonien, eine Otitis media und Virusinfektionen auf. Eine oft diagnostizierte schwere Thrombozytopenie mit strukturellen und funktionellen Anomalien der Thrombozyten kann durch eine Splenektomie [5,6] therapiert werden, wodurch allerdings das Infektionsrisiko [7] steigt. Obwohl die mittlere Überlebenszeit durchschnittlich 6 Jahre beträgt, ist bei einem milden Phänotyp ein Überleben bis ins Erwachsenenalter zum Teil mit normaler Lebenserwartung [8,9] möglich. Die Fälle, die als einzige Manifestation eine Thrombozytopenie zeigen, wurden fälschlicherweise als X-chromosomale Thrombozytopenie bezeichnet. Etwa 27 % der Pa-

tienten zeigen die von Aldrich beschriebene Symptomentrias [2,3] mit Thrombozytopenie, rezidivierender Otitis und Ekzemen.

Eine Autoimmunerkrankung [10,11] mit schlechter T-Zellfunktion, die häufig mit Vaskulitiden und Nierenerkrankungen kombiniert ist, tritt ca. bei 40 % der Betroffenen auf. Für dieses Patientenkollektiv besteht auch eine Prädisposition für maligne Erkrankungen [12] insbesondere B-Zell-Lymphome. Auffallend beim Wiskott-Aldrich-Syndrom sind erhöhte IgA-Werte bei verminderten IgM-Werten [13] und eine abnorm geringe Thrombozytenzahl. Andere Wege der Diagnostik werden durch einen speziellen Screening-Assay [13] oder durch Identifikation des Gendefekts [4,14] eröffnet. Eine Behandlung der Erkrankung ist durch Knochenmarkstransplantation [15] möglich.

### Patient



Bei dem 28-jährigen Patienten wurde im frühen Kindesalter die Diagnose eines Wiskott-Aldrich-Syndroms mit Thrombozytopenie, ekzematösen Hautveränderungen und einem Immundefekt

**eingereicht** 2005  
**akzeptiert** 13. April. 2006

### Bibliografie

**DOI** 10.1055/s-2006-944751  
Online-Publikation: 24. 1. 2007  
Laryngo-Rhino-Otol 2007; 86;  
291–295 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. W. J. Issing**  
The Freeman Hospital  
Newcastle upon Tyne NE 77 DN  
United Kingdom  
wolfgang.issing@nuth.nhs.uk

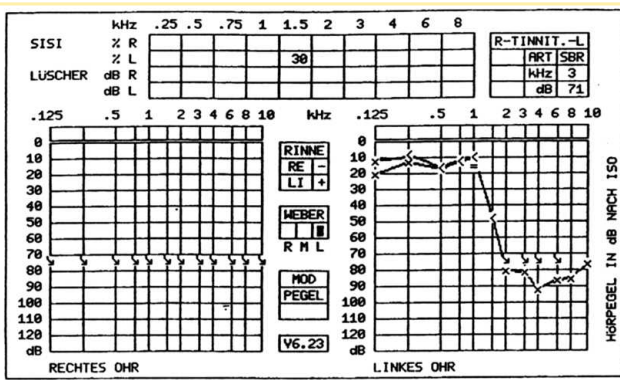


Abb. 1 Audiogramm 1

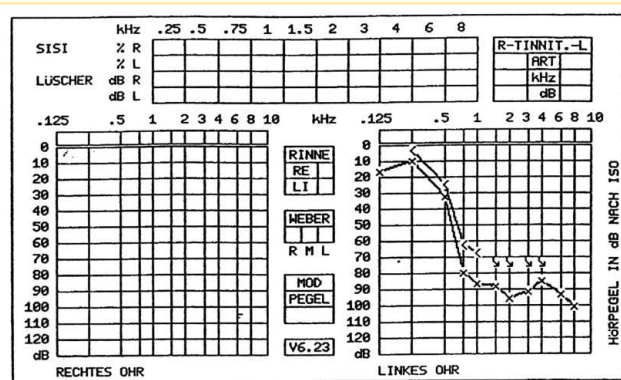


Abb. 4 Audiogramm 4

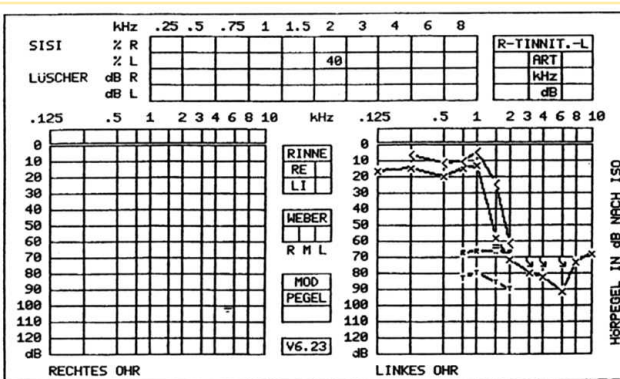


Abb. 2 Audiogramm 2

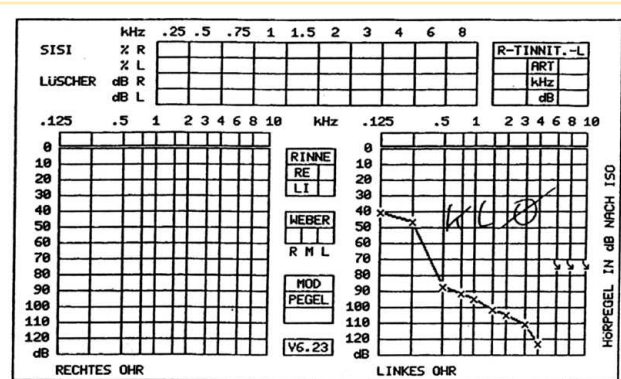


Abb. 5 Audiogramm 5

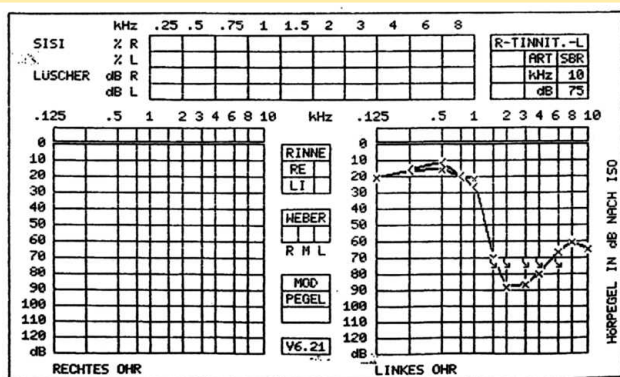


Abb. 3 Audiogramm 3

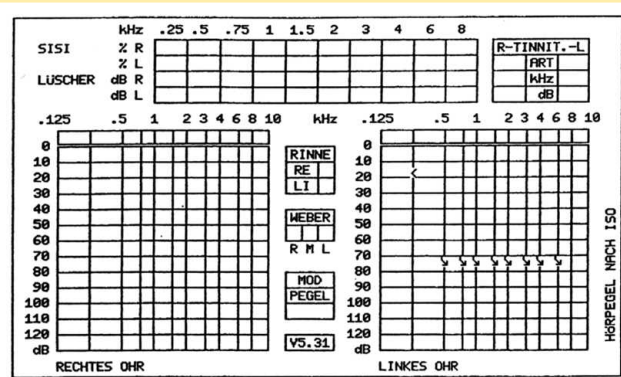


Abb. 6 Audiogramm 6

gestellt. Bis ins junge Erwachsenenalter traten häufig schwere bakterielle Infektionen auf, während die im Vordergrund stehende Thrombozytopenie im 20. Lebensjahr Anlass zur Splenektomie war. Dadurch wurde eine Stabilisierung der Thrombozytenzahlen erreicht. Zugleich erfolgte der Beginn der antibiotischen Dauerprophylaxe mit Baycillin. Drei Jahre später führte eine intrathalamische Blutung zu einer linksseitigen Gehschwäche und Parästhesien an der linken Hand. Im weiteren Verlauf trat eine Verschlechterung der zellulären Immunfunktion mit erniedrigten CD4-Zellen und erniedrigter CD4/CD8-Ratio auf. Zwischenzeitlich diagnostizierte man eine plötzlich einsetzende doppelseitige Visusminderung und bei beidseitiger Innenohrschwerhörigkeit einen Hörsturz rechts, der im Verlauf zur rechtsseitigen Ertaubung führte. Wegen der persistierenden Innenohrschwerhörigkeit mit schlechtem Sprachverständnis erfolgte die Anpassung von Hörgeräten. Bei weiteren Untersu-

chungen wurde ein beidseitiger Vestibularisausfall und eine beidseitige Makulopathie unklarer Ätiologie festgestellt. Bei der HNO-ärztlichen Untersuchung zeigten sich beidseits reizlose Gehörgänge und Trommelfelle, auch die übrigen Spiegelbefunde waren altersentsprechend unauffällig. Tonaudiometrisch konnte die seit 5 Jahren bekannte Surditas rechts festgestellt werden und links eine Hochtoninnenohrschwerhörigkeit, beginnend bei 2 kHz mit 80 dB (Audiogramm 1, [Abb. 1](#)). Die Impedanztestung ergab regelrechte Befunde. Ein linksseitiger Tinnitus war bei 3 kHz mit 71 dB SBR und BBR vertäufbar. Die Vestibularisprüfung wies eine thermische Untererregbarkeit beider Gleichgewichtsorgane auf. Die DPOAE ergaben links bei 4 kHz 5 dB spl (DPOAE 2) und rechts (DPOAE 1) keine verwertbaren Ergebnisse. Im weiteren Verlauf war eine rapide Verschlechterung des Auditus links erkennbar (Audiogramme 3–6, [Abb. 3–6](#)), die trotz kurzfristiger Besserung (Audiogramm 2,





Abb. 7



Abb. 8



Abb. 9



Abb. 10



Abb. 11



Abb. 12

• **Abb. 2)** infolge einer rheologischen Infusionstherapie zur kompletten Ertaubung führte (Audiogramm 6, • **Abb. 6**). Anhand des Schädel-CTs (CT-Bilder, • **Abb. 7–12**) wurde eine partielle Verschattung des linken Tympanons sowie ein Erguss mit Spiegelbildung des rechten Tympanons festgestellt. Die Gehörknöchelchen und Innenohrstrukturen waren beidseits regelrecht abgrenzbar, und es ergab sich keinen Anhalt für eine Sklerosierung der Cochleae. Eine Pneumatisationshemmung im Bereich beider Felsenbeine war nachzuweisen. Im MRT des Schädels (MRT-Bilder, • **Abb. 13–17**) konnte bei unauffälligen Hörnervenstrukturen kein Akustikusneurinom nachgewiesen werden. Auch ergab sich kein Hinweis eines meningealen Enhacements, insbesondere um den linken Temporallappen. Die linken Mastoidzellen imponierten im MRT flüssigkeitsobliteriert. Bei der Farbdopplersonographie der Halsgefäße konnte kein Hinweis auf eine Mangel durchblutung der hirnversorgenden Arterien festgestellt werden. Es wurde die Indikation zur Tympanoskopie gestellt, die jedoch keinen Hinweis auf eine Perilymphfistel im Bereich des runden und des ovalen Fensters ergab.

## Diskussion

Das facettenreiche Symptomenspektrum beim Wiskott-Aldrich-Syndrom liefert mehrere Ansatzpunkte, das Auftreten einer Ertaubung pathophysiologisch zu erklären. Als mögliche Ursachen müssen einerseits Infektionen in Form einer Otitis media mit toxischer Innenohrschädigung, andererseits autoimmunologische Phänomene im Innenohrbereich, intrazerebrale Vaskulitiden und intrazerebrale Blutungen diskutiert werden.

Eine Manifestation des Wiskott-Aldrich-Syndroms in Form einer Otitis media wurde schon 1954 von Aldrich [2] beschrieben. Sullivan [11] gibt als häufigste Infektionslokalisation das Mittelohr und den orofazialen Bereich sowie Manifestationen in Form spontaner Schleimhautblutungen an. Auch Akman [16] erwähnt als Symptome des in der Kindheit auftretenden Wiskott-Aldrich-Syndroms rezidivierende bakterielle Infekte mit Otitiden und Pneumonien. Cheng [5] berichtet ebenfalls in seiner Falldarstellung von einem 29-jährigen Mann, der in seiner Kindheit unter anderem an putriden Ohrinfektionen litt.

Die von verschiedenen Autoren beschriebenen autoimmunologischen Veränderungen bei Hörsturzpatienten können auch als Auslöser einer Ertaubung diskutiert werden. So gibt Akman [16] bei 25–40% der Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom autoimmunologische Veränderungen an. Sullivan [11] ermittelt in seiner Studie einen Prozentsatz von 40% Autoimmunerkrankungen bei am Wiskott-Aldrich-Syndrom erkrankten Patienten.

Weitere Ursachen einer Ertaubung können Blutungen und Ischämien sein, die aufgrund von zerebralen Vaskulitiden auftraten. Derartige Vaskulitiden und intrakranielle Blutungen, ebenso wie Immunkomplexvaskulitiden, wurden von Akman [16] beschrieben. Darüber hinaus ist auch die beim Wiskott-Aldrich-Syndrom bekannte Thrombozytopenie maßgeblich an der Entstehung von Blutungen beteiligt.

Es bleibt festzustellen, dass bisher von keinem der vorliegenden Autoren die Ertaubung als Symptom des Wiskott-Aldrich-Syndroms erwähnt wurde. Die in verschiedenen Publikationen beschriebenen Symptome des Wiskott-Aldrich-Syndroms in Form einer Otitis media, autoimmunologische Phänomene, Vaskulitiden und intrazerebrale Blutungen können jedoch Hinweise auf die Genese einer Ertaubung liefern.

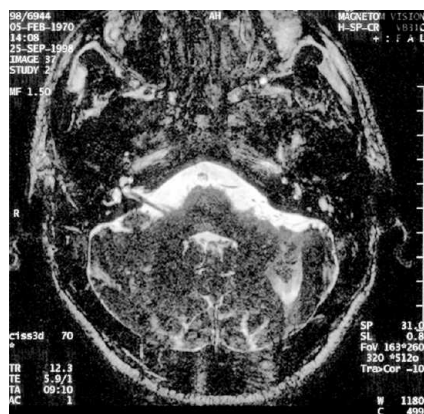


Abb. 13

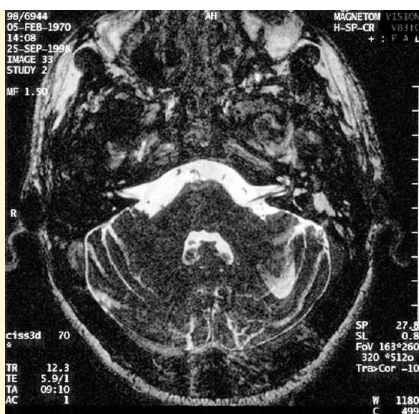


Abb. 14



Abb. 15



Abb. 16



Abb. 17

## Schlussfolgerung

Der vorliegende Fall demonstriert die seltene Erkrankung des Wiskott-Aldrich-Syndroms mit einer Surditas, die bislang noch nicht beschrieben worden ist. Die geringe Inzidenz der Erkrankung und die unterschiedliche Entwicklung der Symptome abhängig vom Phänotyp lässt eine generelle Bewertung der HNO-ärztlichen Befunde nicht zu. Weiterhin können hinsichtlich der Ätiologie der beschriebenen Ertaubung keine konkreten Aussagen gemacht werden. Die Verlaufskontrolle des Wiskott-Aldrich-Syndroms sollte insbesondere bei Hinweisen auf eine Hörminderung eine regelmäßige HNO-ärztliche Diagnostik mit einbeziehen.

## Abstract

### Deafness at Wiskott-Aldrich-syndrome

**Introduction:** The Wiskott-Aldrich-syndrome belongs to the phakomatoses. The hereditary transmission happens x-chromosomal recessive in the domain of Xp 11.3-Xp 11.22. Clinical evidence for that is given by thrombocytopenia, an eczema and a weakness of the immune system with a subsequent increased risk of frequent infections and a predisposition for malignancies. A further characteristic of that disease is recurrent otitis media as described by Aldrich in 1954.

**Patient:** The case – as described above – is about a 28-year-old male patient developing an acute deafness on the left ear while he has been suffering from a surditas on the right ear for 5 years. 8 years ago a splenectomy was made, because of persistent

thrombocytopenia. An additional clinical characteristic was a hemiballism, arising after a thalamusbleeding 5 years ago, a both-sided vestibular failure concerning both that has been existing for 2 years, as well as a maculopathia with a highly reduced visus on both sides.

**Conclusions:** The deafness arising in patients suffering from the Wiskott-Aldrich-syndrome represents a so far not described symptom of that illness.

## Literatur

- 1 Wiskott A. Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii? Monatsschr Kinderheilkd 1937; 68: 212 – 216
- 2 Aldrich RA, Steinberg AG, Campell DL. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. Pediatrics 1954; 13: 133 – 139
- 3 Perry GS, Spector BD, Schuman LM et al. The Wiskott-Aldrich-Syndrome in the United States and Canada (1892 – 1979). J Pediatr 1980; 97: 72 – 78
- 4 Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich-Syndrome. Cell 1994; 78: 635 – 644
- 5 Cheng DS, Cosgriff TM, Kitahara M. Case Report, Long-Term Survival in Wiskott-Aldrich-Syndrome: Case Report and Literature Review. Am J Med Sci 1981; 282: 85 – 90
- 6 Cassidy JT, Pretty RE. Immunodeficiencies and the rheumatic disease. In: Cassidy T. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia, PA: Saunders, 1995: 466 – 486
- 7 Eraklis AJ, Kevy SV, Diamond LK et al. Hazards of overwhelming infections after Splenectomy in childhood. N Engl J Med 1967; 276: 1225
- 8 Notarangelo LD, Parolini O, Faustini R, Poteri V, Albertini A, Ugazio AG. Presentation of Wiskott-Aldrich-Syndrome as isolated thrombocytopenia. Blood 1991; 77: 1125 – 1126
- 9 Puck JM, Siminovitch KA, Poncz M, Greenberg CR, Rottem M, Conley ME. Atypical presentation of Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis in two

- unrelated males based on studies of maternal T cell X chromosome inactivation. *Blood* 1990; 75: 2369–2374
- 10 Lum LG, Tubergen DG, Blaese RM. Splenectomy and prophylactic antibiotics in the management of the Wiskott-Aldrich-Syndrome. *Pediatr Res* 1978; 12: 482
  - 11 Sullivan KE. Genetic and clinical advances in Wiskott-Aldrich-Syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7: 683–687
  - 12 Hayakawa H, Kobayashi N, Yata J. Primary immunodeficiency diseases and malignancy in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1986; 77: 74–79
  - 13 Siminovitch KA, Greer WL, Novogrodsky A, Axelsson B, Somani AK, Peacocke M. A diagnostic assay for the Wiskott-Aldrich-Syndrome and its variant forms. *J Invest Med* 1995; 43: 159–169
  - 14 Kwan SP, Hagemann TL, Radtke BE, Blaese RM, Rosen FS. Identification of mutations in the Wiskott-Aldrich-Syndrome gene and characterization of a polymorphic dinucleotide repeat at DXS6940, adjacent to the disease gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4706–4747
  - 15 Good RA. Bone marrow transplantation symposium. Bone Marrow transplantation for immunodeficiency disease. *Am J Med Sci* 1987; 294: 68–74
  - 16 Akman IO, Ostrov BE, Neundorff S. Autoimmune manifestations of the Wiskott-Aldrich-Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 218–225