



## Aplastische Anämie (AA)

### Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	fakultativ
Chromosomenanalyse	Heparin	obligat
FISH	EDTA oder Heparin	fakultativ
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	fakultativ

Erworbene aplastische Anämien (AA) sind charakterisiert durch Bi- oder Trizytopenien, die durch Hypo- oder Aplasie im Knochenmark entstehen. Die jährliche Inzidenz der AA beträgt in Mitteleuropa 2-3:1.000.000. Die AA kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei ein erster Gipfel zwischen 10 und 25 Jahren und ein zweiter bei über 60 Jahren liegt. Zur Diagnose einer aplastischen Anämie ist der Ausschluss anderer Ursachen essentiell. Darunter fallen erworbene Zytopenien, beispielsweise viral oder medikamentös bedingt sowie kongenitale Syndrome mit Knochenmarkinsuffizienz oder ein hypoplastisches myelodysplastisches Syndrom (MDS). Die Diagnostik sollte so aufgestellt werden, dass ein solcher Ausschluss möglich ist und deshalb in jedem Fall Zytomorphologie, Histologie und Zytogenetik aus dem Knochenmark beinhalten.

### Klassifikation

Bei der AA kommt es typischerweise zunächst zu einer benignen oligoklonalen Hämatopoese durch eine Verkleinerung des Stammzellpools infolge einer immunmedierten Pathogenese. Im Gegensatz dazu stehen MDS Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle mit einer monoklonalen Hämatopoese unter Verdrängung der normalen polyklonalen Hämatopoese.

### Diagnostik

#### Zytomorphologie

Zytomorphologie und Histologie sind zur sicheren Diagnosestellung und Abgrenzung zu akuten Leukämie und MDS zwingend erforderlich. Grundsätzlich müssen bei jeder Knochenmarksaspiration, bei der nicht genügend Material für eine sichere Diagnose gewonnen wurde, oder bei einer *Punctio sicca* eine Biopsie (1,5-2cm langer Biopsiezylinder) und histologische Untersuchungen durchgeführt werden. Dies gilt generell bei AA auf jeden Fall.

#### Immunphänotypisierung

Die Immunphänotypisierung dient zur Klärung der Frage nach einem PNH-Subklon (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie). Auch zur Differential-Diagnose mag sie eine Bedeutung haben, wenn die Zytomorphologie und insbesondere die Histologie nicht eindeutig sind.

#### Chromosomenanalyse

##### Etwa die Hälfte der AA-Fälle zeigt genetische Aberrationen

Die Chromosomenanalyse ist eine wichtige Methode zur Diagnosesicherung und Abgrenzung der AA von anderen Erkrankungen, insbesondere des MDS. Genetische Veränderungen liegen bei etwa 50% der Patienten mit AA vor (Ogawa et al. 2016). Zytogenetische Aberrationen wurden bei 5-15% der erwachsenen Patienten mit schwerer aplastischer Anämie (SAA) beschrieben, wobei diese Patienten generell jünger (medianes Alter 32 Jahre) als Patienten mit normalem Karyotyp (medianes Alter 67 Jahre) waren. Am häufigsten wurden eine Trisomie 8 und Veränderungen an Chromosom 7 (7q Deletionen oder Monosomie 7) nachgewiesen. Des Weiteren stellt die Trisomie 6 eine häufige Aberration bei Patienten mit AA dar, wobei diese meist schon bei Erstdiagnose nachgewiesen wird und nicht erst im Verlauf auftritt. Auch Deletionen im langen Arm eines Chromosoms 13 (13q-Deletion) wurden vielfach beschrieben.

##### Häufige zytogenetische Aberrationen bei AA

- Trisomie 6
- Trisomie 8
- 7q Deletion
- Monosomie 7
- 13q-Deletion

Auch Deletionen im langen Arm von Chromosom 1 werden beobachtet. Darüber hinaus finden sich verschiedene zytogenetische Veränderungen, z.B. ein Isochromosom 17q und Zugewinne (etwa Trisomie 15) oder Verluste (wie Monosomie 21) ganzer Chromosomen.

##### Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Oftmals finden sich die zytogenetischen Anomalien lediglich in Subklonen und können nur mit Hilfe von FISH an Interphase-Kernen nachgewiesen werden. Durch genomische Array Analysen können weitere mittels Chromosomenbandenanalyse und FISH-Analytik nicht detektierbare Chromosomenaberrationen, wie zytogenetisch kryptische Mikrodeletionen und Mikroduplikationen sowie Regionen mit LOH ohne Veränderung der Kopienzahl („copy number neutral loss of heterozygosity“, CN-LOH) nachgewiesen werden. Insbesondere konnten bei mehreren Patienten zytogenetisch kryptische Deletionen sowie CN-LOH des HLA-A Locus in den Chromosomenbanden 6p22.1-6p21.33 nachgewiesen werden, welche in Zusammenhang mit der immunmedierten Pathogenese der aplastischen Anämie stehen könnten.

##### Molekulargenetik

Bei der AA treten Mutationen auf, die auch bei MDS beobachtet werden, jedoch mit unterschiedlichen Häufigkeiten. Am häufigsten findet man Mutationen in den Genen *BCOR*, *BCORL1*, *DNMT3A*, *PIGA* und *ASXL1* (Yoshizato et al. 2015). Darüber hinaus wurde eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Mutation in den Genen *ASXL1* oder *DNMT3A* und einem erhöhten Risiko zur Transformation in ein MDS bzw. eine AML nachgewiesen (Kulasekararaj et al. 2014).



## Prognose

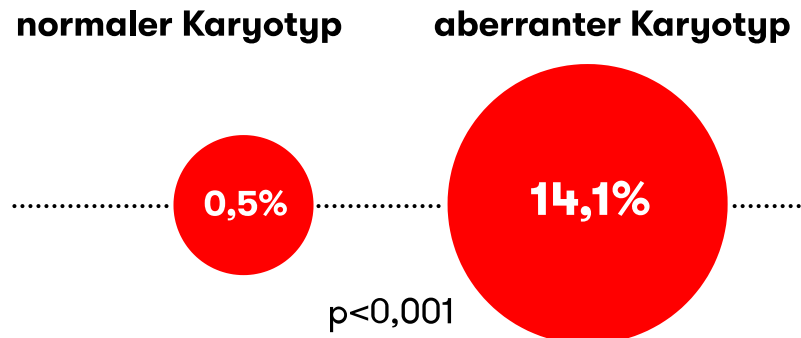
### Gute Prognose bei Trisomie 8 und 13q-Deletionen

Patienten mit Trisomie 8 zeigen ein besseres Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie, eine geringere leukämische Transformationsrate und ein besseres Gesamtüberleben als Patienten mit Aberrationen an Chromosom 7. Diese Veränderung ist mit einem schlechten Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie, einer persistierenden Panzytopenie sowie einer ungünstigen Prognose assoziiert. Deletionen im langen Arm eines Chromosoms 13 (13q-Deletion) sind wie die Trisomie 8 mit stabileren Blutwerten und einem guten Ansprechen auf immunsuppressive Therapie assoziiert.

### Häufig klonale Evolution zu MDS innerhalb von 10 Jahren

Das Risiko einer leukämischen Transformation ist zumindest bei Nachweis zytogenetischer Veränderungen in der Chromosomenbänderungsanalyse deutlich erhöht; das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie unwahrscheinlicher.

Eine klonale Evolution zu einem MDS tritt bei bis zu 25% der Patienten mit AA innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren auf; das Risiko einer leukämischen Transformation ist bei Nachweis von zytogenetischen Veränderungen in der Chromosomenbandenanalyse erhöht (siehe Abbildung 1).



Ob die klonale Evolution eine späte Komplikation im Rahmen der Pathogenese der AA ist oder ob auftretende myelodysplastische Syndrome in Zusammenhang mit einer immunsuppressiven Therapie stehen, bleibt bislang ungeklärt (Maciejewski et al. 2004, Kim et al. 2010, Afable et al. 2011). Darüber hinaus wurde eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer Mutation in den Genen *ASXL1*, *DNMT3A* und *BCOR* und einem erhöhten Risiko zur Transformation in ein MDS bzw. eine AML nachgewiesen.

## Therapie

Remissionen können bei AA durch immunsuppressive Therapie erreicht werden. Insgesamt zeigen über 50% der Patienten mit AA solche Remissionen, wobei das Ansprechen bei Patienten mit einem Alter von  $\leq 67$  Jahren ( $p=0,002$ ), bei Koexistenz eines PNH-Klons ( $p=0,017$ ) und bei normalem Karyotyp ( $p=0,024$ ) signifikant höher ist (Maciejewski et al. 2004, Kim et al. 2010). Auch sprechen Patienten mit Mutationen der Gene *PIGA*, *BCOR* und *BCORL1* signifikant besser auf IST an (Yoshizato et al. 2015, Ogawa et al. 2016).

## Empfehlung

### Abgrenzung zum MDS wichtig für Prognose

Die Abgrenzung der AA vom hypoplastischen MDS ist zur Prognoseabschätzung sowie zur Wahl der Therapiestrategien wichtig, jedoch stellen morphologische Analysen aufgrund des zellarmen Knochenmarks eine Herausforderung dar. Daher sollte unbedingt zur Diagnosestellung eine histologische Untersuchung an einem ausreichend großen Knochenmarkszylinder (mind. 15 mm Biopsielänge) durchgeführt werden. Hinweise auf eine klonale Evolution im Verlauf einer aplastischen Anämie sind ein erhöhter Blastenanteil, ein hyperzelluläres Knochenmark bei rekurrenter oder persistierender Zytopenie sowie das Auftreten neuer zytogenetischer oder molekulargenetischer Aberrationen (Maciejewski et al. 2004, Afable et al. 2011).

## Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/diagnostisches-angebot/sonstige/aplastische-anaemie-aa.html#referenzen>