



Maligne hämatologische Erkrankungen bei Vorliegen einer Fanconi Anämie (FA)

Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung MDS bei FA	Empfehlung AML bei FA
Zytomorphologie	EDTA	obligat	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	fakultativ	obligat
Chromosomenanalyse	Heparin	obligat	obligat
FISH	EDTA oder Heparin	fakultativ	fakultativ
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	fakultativ	fakultativ



Hintergrund

Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild der Fanconi Anämie

Stand: Juni 2019

Die Fanconi Anämie (FA) beruht auf Keimbahnmutationen in Genen der FA/BRCA DNA-Reparatur und stellt die häufigste genetische Ursache für eine Knochenmarkinsuffizienz dar. FA-Patienten entwickeln typischerweise bereits im ersten Lebensjahrzehnt eine Panzytopenie, welche meist mit einer Thrombozytopenie und einer Leukopenie beginnt. Die Tatsache, dass alle hämatopoetischen Linien betroffen sind, lässt auf eine Dysfunktion der hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) schließen. Diese Theorie wird unterstützt durch den geringen Anteil CD34-positiver Zellen im Knochenmark junger FA-Patienten, einer Zellfraktion, die mit HSZ angereichert ist. Daher wird von einem pränatalen Defekt der HSZ bei FA-Patienten ausgegangen.

Aufgrund der chromosomalen Instabilität ist das Krebsrisiko bei FA-Patienten allgemein erhöht. Am häufigsten entwickeln FA-Patienten myelodysplastische Syndrome (MDS) oder akute myeloische Leukämien (AML); oftmals bereits im frühen Kindesalter mit kumulativem Erkrankungsrisiko im weiteren Verlauf (30%-40% im Alter von 40 Jahren) (Kutler et al. 2003, Quentin et al. 2011). Daher ist eine engmaschige Überwachung der Hämatopoese notwendig. Hierzu wird bei FA-Diagnosestellung und im weiteren Verlauf eine Knochenmarkanalyse empfohlen. Diese sollte Knochenmarkaspiration, (-Biopsie) und eine zytogenetische Untersuchung umfassen (Peffault de Latour et al. 2016, Frohnmayer et al. 2014).

Diagnostik der Fanconi Anämie

Die Analysen zur Sicherung der Diagnose einer Fanconi-Anämie werden in Deutschland unter anderem an den Instituten für Humangenetik der Universitäten Würzburg und Berlin sowie an der Universität Düsseldorf durchgeführt.

Die Diagnose der FA wird klassischerweise mittels Chromosomenbruchtest gestellt. Dabei werden in Lymphozyten aus peripherem Blut über DNA-Vernetzung (cross-linking) mittels Mitomycin C (MMC) oder Diepoxybutan (DEB) Chromosomenbrüche induziert. FA-Zellen zeigen dabei eine erhöhte Anzahl an Chromosomenbrüchen gegenüber Wildtyp-Zellen. Ein weiterer diagnostischer Test ist die Zellzyklusanalyse nach MMC-Behandlung mittels Durchflusszytometrie (FACS), wobei FA-Zellen eine Akkumulation im G2-Arrest im Vergleich zu Wildtyp-Zellen zeigen (Auerbach 2009). Die FA-Diagnostik wird heutzutage wesentlich unterstützt durch Sequenzanalysen der Gene, die die 16 bekannten genetischen Subtypen der FA ausmachen (Longerich et al. 2014). Der jeweilige FA-Genotyp ist klinisch relevant, da z.B. die genetischen Subtypen Fa-D1 (BRCA2 Mutation) und Fa-N (PALB2 Mutation) mit einer schweren phänotypischen Ausprägung der FA einhergehen und mit einer frühen Entwicklung von Leukämien (Median 2,2 Jahre) und pädiatrischen Krebserkrankungen verbunden sind (Gille et al. 2012).

Eine Besonderheit, die bei FA-Patienten auftreten kann, ist die somatische Reversion in einem Teil der Blut- und Knochenmarkszellen (Mosaik), wobei der FA-Gendefekt korrigiert wird, was dieser Zellpopulation einen enormen Wachstumsvorteil verschafft. In diesen Fällen ist ein Chromosomenbruchtest in Fibroblasten der Haut nötig, um die Diagnose zu sichern.

Therapie der Fanconi Anämie

Klinische Maßnahmen bei FA-Patienten sind die Behandlung mit Androgenen oder Bluttransfusionen zur Stabilisierung des Blutbildes. FA-Patienten weisen aufgrund ihrer defekten DNA-Reparatur eine Hypersensitivität gegenüber DNA-Schädigungen und somit auch gegenüber den meisten Chemotherapien auf. Die einzige kurative Therapie besteht in einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) mit einer Langzeitüberlebensrate von 30%-40%. Eine HSZT ist jedoch insbesondere im ersten Lebensjahrzehnt mit einer hohen Sterblichkeitsrate verbunden.

Diagnostik

Diagnostik maligner hämatologischer Erkrankungen bei Vorliegen einer Fanconi Anämie

Zytomorphologie

Ein MDS bei FA zeichnet sich häufig durch eine refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie mit oder ohne Blastenexzess aus. Ein gewisses Level an Dyserythropoese ist bei FA-Patienten nahezu konstant zu beobachten, weshalb eine leichte Dyserythropoese nicht als Kriterium für ein MDS bei FA herangezogen wird. Eine AML kann primär oder nach einer MDS-Phase diagnostiziert werden. Für die Diagnose einer AML ist dabei eine zytomorphologische Beurteilung ausschlaggebend.

Immunphänotypisierung

Gerade vor dem Hintergrund der häufig bei der FA auftretenden Dysplasien, stellt die zytomorphologische Abgrenzung gegenüber einem MDS eine diagnostische Herausforderung dar (Frohnmayer et al. 2014). Die immunphänotypische Detektion aberranter Antigen-Expressionsmuster kann zur Sicherung einer MDS-Diagnose beitragen. Im Falle einer AML bei FA ermöglicht die Durchflusszytometrie die immunologische Charakterisierung der leukämischen Zellen. Die Bestimmung des Leukämie-assoziierten aberranten Immunphänotyps (LAIP) legt den Grundstein für das Monitoring im Therapieverlauf und die Bestimmung der messbaren Resterkrankung (MRD, measurable residual disease).

Chromosomenanalyse

Zytogenetische Aberrationen sind sowohl bei einem MDS als auch bei einer AML bei FA häufig zu finden. Charakteristisch ist das Fehlen typischer AML assoziierter zyto- und molekulargenetischer Subtypen – stattdessen werden chromosomale Zugewinne und Verluste beobachtet (Butturini et al. 1994, Quentin et al. 2011, Peffault de Latour et al. 2016). Zu den häufigsten Aberrationen zählen Zugewinne des langen Armes von Chromosom 1 (+1q; minimale Region 1q23 bis 1q32), Monosomie 7/7q und Zugewinne des langen Armes von Chromosom 3 (+3q; minimale Region 3q25 bis 3q29, inklusive MECOM/EVI1). Weniger häufig sind Deletionen von 5q, 11q, 13q, und 20q, sowie Zugewinne von 9p oder eine Trisomie 8 (Peffault de Latour et al. 2016, Quentin et al. 2011). Veränderungen involvieren häufig das RUNX1-Gen auf Chromosom 21q22, u.a. in Form von RUNX1-Translokationen oder auch RUNX1 Mutationen (Peffault de Latour et al. 2016).

Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Während in der konventionellen Chromosomenanalyse 1q-Zugewinne und 7q-Deletionen leicht zu identifizieren sind, können zytogenetisch kryptische 3q-Zugewinne oder RUNX1-Aberrationen auftreten (Quentin et al. 2011, Cioc et al. 2010, Tönnies et al. 2003, Peffault de Latour et al. 2016). Bei kryptischen Veränderungen kann die FISH-Diagnostik die Chromosomenanalyse optimal ergänzen. Dies gilt auch für die Abklärung komplexer Veränderungen (z.B. durch 24-Farben-FISH). Aufgrund der hohen Sensitivität kann FISH auch zur Detektion kleiner Klone beitragen (Peffault de Latour et al. 2016).

Molekulargenetik



Mit Ausnahme von erworbenen *RUNX1* Mutationen sind somatische Genmutationen selten (Peffault de Latour et al. 2016). Eine molekulargenetische Analyse ermöglicht aufgrund der hohen Sensitivität der molekulargenetischen Methoden -in Anwesenheit molekularer Marker- die Detektion kleiner Klone (Peffault de Latour et al. 2016).



Prognose und Staging

Chromosomale Aberrationen bei FA-Patienten, insbesondere +3q, -7/7q- und RUNX1-Aberrationen, sind meist mit MDS/AML assoziiert und deuten auf eine ungünstige Prognose hin. +1q hingegen stellt ein frühes Ereignis dar und ist in allen Stadien der FA zu finden und kann daher nicht mit einer malignen Transformation assoziiert werden. Andere Aberrationen wie 5q-, 11q- oder 20q- sind ebenso wie bei nicht-FA-assoziierten MDS-Fällen, jedoch seltener, zu finden und werden nicht als Hinweis für eine ungünstige Prognose betrachtet (Abb. 1). Werden solche nicht-Prognose-relevanten chromosomalen Aberrationen ohne oder mit leichter Zytopenie festgestellt, wird eine engmaschige Überwachung des Knochenmarks (Morphologie und Zytogenetik) empfohlen (Abb. 1).

Sobald ein Hochrisiko-Knochenmark-Staging vorliegt, ist eine HSZT indiziert (Abb. 1). Aufgrund der hohen Toxizität DNA-schädigender Agenzien für FA-Patienten wird standardmäßig vor der Stammzelltransplantation eine Intensitäts-reduzierte Konditionierung (RIC) angewendet (Abb. 1).

Aufgrund des hohen Risikos für sekundäre Malignitäten sowie für eine chronische Graft-versus-Host Disease (GvHD) wird eine Langzeitüberwachung mit regelmäßigen Untersuchungen bei FA-Patienten dringend empfohlen (Abb. 1).

Abbildung 1: Staging und Management von MDS und AML bei FA-Patienten.^a Das klassische reduced-intensity conditioning (RIC) besteht aus 90 mg/m² Fludarabin (je 30 mg/m² an Tag -4, -3 und -2) und 40 mg/kg Cyclophosphamid (je 10 mg/kg an Tag -5, -4, -3 und -2) im Fall eines gematchten verwandten Spenders. Im Falle eines gematchten nicht-verwandten Spenders wird eine Kombination aus Fludarabin (120 mg/m²), Cyclophosphamid (40 mg/kg) und Ganzkörperbestrahlung (2 Gy) eingesetzt. Die GvHD Prophylaxe besteht aus Mycophenolsäure und Ciclosporin. Im Falle eines gematchten nicht-verwandten Spenders wird zusätzlich Antithymozytenglobulin mit einer Gesamtdosis von 5 mg/kg verabreicht.^b Die sequenzielle Strategie setzt sich aus Chemotherapie mit Fludarabin (30 mg/m² pro Tag für 5 Tage) und Cytarabin (1 g/m² zwei Mal pro Tag für 5 Tage) mit granulocyte colony-stimulating factor Injektionen (FLAG) und 3 Wochen später RIC (4 Tage Fludarabin, 30 mg/m²; 4 Tage Cyclophosphamid, 10 mg/kg und Ganzkörperbestrahlung, 2 Gy) zusammen. Im Falle eines gematchten nicht-verwandten Spenders wird auch hier zusätzlich Antithymozytenglobulin mit einer Gesamtdosis von 5 mg/kg verabreicht. CGH, comparative genomic hybridization; FLAG, Fludarabin/Cytarabin/granulocyte colony-stimulating factor; GvHD, graft-versus-host disease; HSZT, hämatopoetische Stammzelltransplantation; KI, Knochenmarkinsuffizienz; KM, Knochenmark; SIC, schwere isolierte Zytopenie; SNP, single nucleotide polymorphism (nach (Peffault de Latour et al. 2016)).

Weiterführende Literatur

Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V. Fanconi Anämie: Ein Handbuch für Eltern, Patienten und ihre Ärzte; auf dem Original von Lynn und Dave Frohnmayer basierende und ergänzte deutsche Überarbeitung. 2005. ISBN 3-00-015621-6.
Download unter: <https://fanconi.de/informationen-zur-fa/>

Frohnmayer D et al. Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management. Fourth Edition. Fanconi Anemia Research Fund, Inc 2014.
Download unter: <https://www.fanconi.org/explore/clinical-care-guidelines>

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/sonstige-maligne-und-benigne-erkrankungen/maligne-haematologische-erkrankungen-bei-vorliegen-einer-fanconi-anaemie-fa.html#referenze>