

Aus dem Institut für Humangenetik
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. Holger Höhn

Fanconi Anämie im Erwachsenenalter

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Grit Hohnbaum
aus Schleusingen

Würzburg, 2009

Referent: Prof. Dr. med. H. Höhn

Koreferent: Prof. Dr. med. D. Schindler

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.09.2009

Die Promoventin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	1
1.1. Die Klinik der Fanconi Anämie	1
1.2. Die Genetik der Fanconi Anämie.....	3
1.3. Die Diagnostik der Fanconi Anämie	7
1.4. Die Therapie der Fanconi Anämie.....	9
1.5. Fragestellung	13
2. Material und Methoden.....	15
3. Ergebnisse.....	16
(A) Stammzelltransplantation	17
3.1. Gruppe der erfolgreichen hämatopoietische Stammzelltransplantation	19
(B) Mosaikbildung.....	26
3.2. Mosaikbildung als Ursache für das Überleben bis ins Erwachsenenalter	27
(C) Milde Mutation.....	40
3.3. Milde Mutationen als vermutliche Ursache des Überlebens ins Erwachsenenalter	40
(D) Andere Ursachen	47
3.4. Andere, nicht eindeutig zuordenbare Ursachen für das Erreichen des Erwachsenenalters.....	52
3.5. Ursachen für das Erreichen des Erwachsenenalters.....	60
3.6. Erhöhte Anzahl weiblicher Patienten im Alter von über 20 Jahren.....	61
3.7. Auftreten von Plattenepithel-Karzinomen bei erwachsenen FA-Patienten ...	62
4. Diskussion	65
4.1. Komplementationsgruppenzugehörigkeit der erwachsenen FA-Patienten ...	65
4.2. Die Stammzelltransplantation als vorrangiger Faktor einer erhöhten Lebenserwartung von FA-Patienten.....	66
4.3. Unterschiede hinsichtlich Komplementationsgruppen-Zugehörigkeit und Zeitpunkt der HSZT bei erwachsenen FA-Patienten	68
4.4. Komplementationsgruppe und Karzinom-freies Intervall nach HSCT.....	69
4.5. Molekulargenetische Ursachen einer erhöhten Lebenserwartung von FA- Patienten	70
4.6. Mosaikbildung bzw. Vorliegen einer milden Mutation als Funktion der Komplementationsgruppe bei erwachsenen FA-Patienten.....	71

4.7. Angeborene Fehlbildungen und Lebenserwartung.....	72
4.8. Genotyp-Phänotyp Korrelationen und Lebenserwartung.....	74
4.9. Fanconi Anämie: eine ursprünglich rein pädiatrische Erkrankung wird zunehmend zur internistisch/onkologischen Erkrankung.....	75
4.10. Genetische und phänotypische Heterogenität der Fanconi Anämie: ein Paradigma.....	77
4.11. Schlussfolgerungen.....	81
5. Zusammenfassung	82
Abstract.....	85
6. Literaturverzeichnis.....	87
6.1. Patientenfälle aus der Literatur.....	87
6.2. Literaturverzeichnis	91

1. Einleitung

Die Fanconi Anämie (FA) ist ein chromosomales Instabilitäts-Syndrom, welches überwiegend autosomal rezessiv, in Einzelfällen auch X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Mit einer Prävalenz von 1-5 : 1Mio. Neugeborenen zählt die FA zu den sehr seltenen Krankheiten (sogenannte „Orphan Diseases“). Aufgrund der Hardy-Weinberg Regel ist die Häufigkeit von heterozygoten Anlageträgern mit 1 : 300 deutlich höher (Alter 2003; Auerbach et al., 2001). Gekennzeichnet ist das Krankheitsbild durch angeborene Fehlbildungen, das Auftreten von progressivem Knochenmarksversagen sowie einer erhöhten Inzidenz für Malignome. Der klinische Verdacht einer FA wird durch die für die Erkrankung charakteristische Überempfindlichkeit der Chromosomen gegenüber DNA-schädigenden Agentien wie Mitomycin C (MMC) und Diepoxybutan (DEB) bestätigt, die sich als stark erhöhte Chromosomenbrüchigkeit manifestiert (Auerbach et al., 1976).

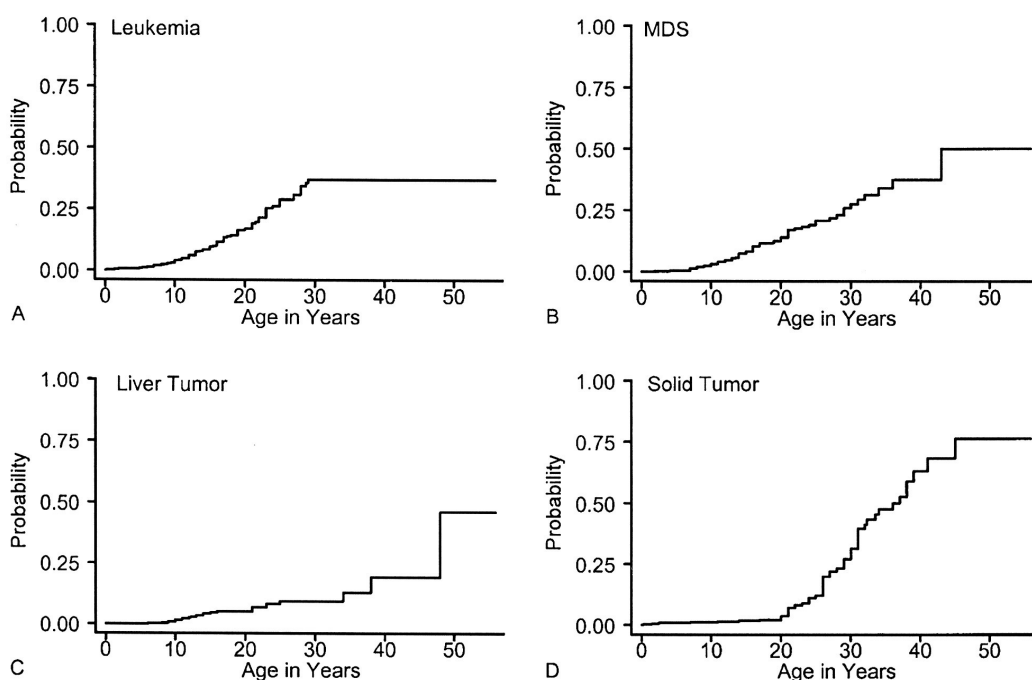
Die FA erhielt ihren Namen vom Schweizer Kinderarzt Guido Fanconi, der bereits im Jahre 1927 eine familiäre konstitutionelle infantile perniziösa-ähnliche Anämie beschrieb. Er dokumentierte drei Brüder mit gemeinsamem Vorkommen einer Panzytopenie in Verbindung mit körperlichen Auffälligkeiten, wie Mikrozephalie, Hyperpigmentierung der Haut und Hypogonadismus (Fanconi, 1927).

1.1. Die Klinik der Fanconi Anämie

Die phänotypische Variabilität bei der Fanconi Anämie ist sehr ausgeprägt. Sogar in einer Familie mit identischen Mutationen können sich Klinik und Krankheitsverlauf erheblich unterscheiden (Koc et al., 1999). Aufgrund dessen ist es nicht möglich ein „typisches“ klinisches Bild zu beschreiben, sondern vielmehr werden die am häufigsten auftretenden phänotypischen Merkmale zwischen verschiedenen FA-Patienten dargestellt.

Ca. 70 % der FA-Patienten sind von prä- und/oder postnatalem Kleinwuchs sowie Pigmentstörungen der Haut betroffen. Letztere können sich in Form einer Hyper-/Hypopigmentation oder in so genannten Café-au-lait-Flecken manifestieren (Alter et al., 2003). In 80% der FA-Fälle bestehen Endokrinopathien, z.B. Wachstumshormon-Mangel, Diabetes mellitus oder Hypothyreose (Wajnrajch et al.,

2001). Ebenfalls häufig zu finden sind Skelettanomalien, die sich meistens in Form von Daumen- und Radiusdysplasien bis hin zu Aplasien zeigen. Über ein Drittel der Betroffenen zeigen Mikrozephalie und Mikrophthalmie. Auch Hörstörungen wie Schwerhörigkeit oder Taubheit werden häufig angetroffen. In etwa einem Drittel der Fälle fallen zusätzlich Anomalien der Niere auf, welche Hypoplasie, Aplasie einer oder beider Nieren bzw. Hufeisennieren beinhalten können. Seltener, aber durchaus möglich sind Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes, wie z.B. Ösophagus- oder Duodenalatresien, oder des kardiopulmonalen Systems, z.B. Herzfehler, tracheo-ösophageale Fisteln oder auch Störungen des ZNS, (z.B. Hydrozephalus). Durch das ebenfalls mögliche Auftreten eines Hypogonadismus ist die Fertilität von FA-Patienten meist eingeschränkt. Schwerwiegende geistige Retardierung ist im Zusammenhang mit der FA sehr selten berichtet worden (De Kerviler et al., 2000; Auerbach et al., 1999; Young et al., 1994).



Quelle: Alter BP, 2003

Abb. 1.1.: Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Komplikationen bei FA-Patienten.

A) 115 Patienten mit Leukämie, B) 87 Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom, C) 36 Patienten mit Lebertumoren, und D) 66 Patienten mit soliden Tumoren. Es ist zu erkennen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an Leukämie ab dem

30.Lebensjahr nicht mehr steigt, dafür jedoch die Wahrscheinlichkeit einen soliden Tumor zu entwickeln bereits ab dem 20.Lebensjahr rasant ansteigt. Somit verdrängen solide Neoplasien hämatologische Malignome als Komplikation im zunehmenden Erwachsenenalter.

Neben den körperlichen Auffälligkeiten weisen FA-Patienten außerdem eine wesentlich erhöhte Inzidenz für eine frühe Manifestation von hämatologischen Komplikationen auf. Zu diesen Komplikationen zählen die aplastische Anämie, das Myelodysplastische Syndrom (MDS) und die akute myeloische Leukämie (AML). Typischerweise tritt zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr eine Panzytopenie auf, die sich zuerst durch eine makrozytäre Anämie, später durch sinkende Thrombozyten- und Leukozytenwerte manifestiert. Klinische Zeichen hierfür können Blutungen, z.B. vermehrt Nasenbluten, Blutergüsse nach relativ subtilen Traumata, häufige und rezidivierende Infekte sowie Blässe und Müdigkeit sein (Auerbach et al., 1991; Butturini et al., 1994). Weiterhin fällt auf, dass solide Tumoren bei FA-Patienten, speziell bei Patienten über 20 Jahren, häufiger und deutlich früher auftreten als in der Normalbevölkerung. Gehäuft finden sich Lebertumoren, meist als Komplikation einer Androgentherapie, und Plattenepithel-Karzinome der Schleimhaut, besonders im Kopf- und Halsbereich, im genito-analen Bereich und im Ösophagus (Alter 1996 und 2003; Carvalho et al., 2002). Die durchschnittliche Lebenserwartung von FA-Patienten liegt derzeit daher bei lediglich 24 Jahren (Kutler et al., 2003).

1.2. Die Genetik der Fanconi Anämie

Die FA weist nicht nur eine hohe phänotypische Variabilität, sondern auch eine hohe genetische Heterogenität auf. Dies wird deutlich durch das Vorhandensein von bisher 13 entdeckten Komplementationsgruppen und über 600 individuellen Mutationen. Die Komplementationsgruppen sind folgende: FA-A, FA-B, FA-C, FA-D1, FA-D2, FA-E, FA-F, FA-G, FA-I, FA-J, FA-L, FA-M, FA-N sowie ihre entsprechenden Gene FANC-A bis FANC-N (Wang, 2007; Reid et al., 2007; Meetei et al., 2005; Levitus et al., 2004). Da die Gruppe FA-H im Nachhinein zur Gruppe FA-A zugeordnet wurde, entfällt diese als eigenständige Gruppe (Joenje et al.,

2000). Die Verteilung der Komplementationsgruppen unter den FA-Patienten im International Fanconi Anemia Registry (IFAR) ist in der Abbildung 1.2. dargestellt. Dabei fällt auf, dass der Komplementationsgruppe FA-A die meisten Patienten angehören (65%), gefolgt von der Gruppe FA-C mit 15% und FA-G mit 10%. Die restlichen Komplementationsgruppen sind in der Größenordnung von 0,2 bis 2% vertreten (Kutler et al., 2003). Wie oben erwähnt wird die FA mehrheitlich autosomal rezessiv vererbt, die Ausnahme bildet die Komplementationsgruppe FA-B, deren Gen FANCB X-chromosomal kodiert wird und daher einem X-chromosomal erbgen folgt.

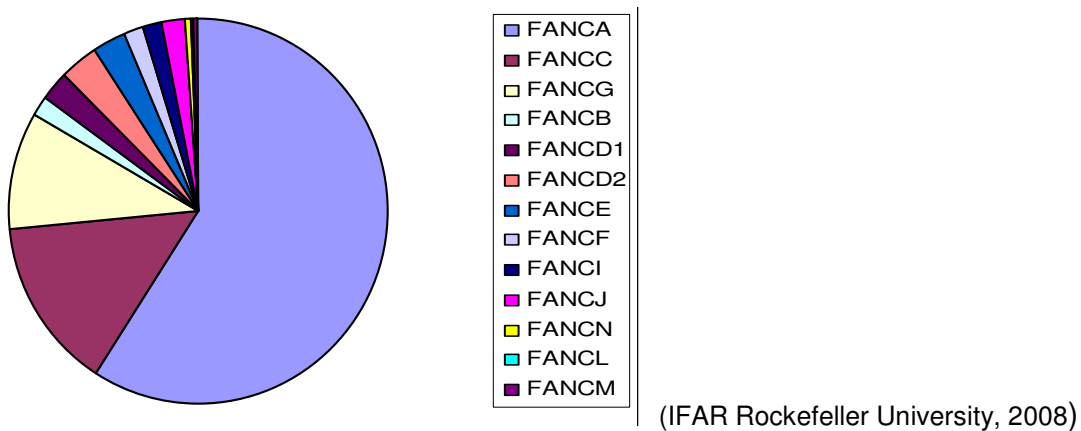


Abb. 1.2.: Verteilung der Komplementationsgruppen unter FA-Patienten

Die Fanconi Anämie ist eines der genetischen Instabilitätssyndrome, zu denen ebenfalls die Ataxia teleangiectasia, das Nijmegen-Breakage-Syndrom sowie das Bloom-Syndrom und das Werner-Syndrom zählen. Gemeinsam ist diesen Krankheiten, dass die ihnen zugehörigen Gene (FANC-Gene, ATM, NBS, BLM, WRN) zur Gruppe der „Caretaker“-Gene gehören (Joenje et al., 2001; Levrán et al., 1997). Diese so genannten „Caretaker“-Gene sind für die Identifizierung und Reparatur von DNA-Schäden verantwortlich. Sie sorgen für die genetische Stabilität in den Zellen unseres Körpers (Kienzler et al., 1997). DNA-Schäden können prinzipiell durch endogene (z.B. Sauerstoffradikale, Temperatur) oder exogene Noxen (z.B. ionisierende Strahlung, klastrogene Substanzen) bedingt sein.

Charakteristischerweise liegt bei der Fanconi Anämie eine chromosomale Instabilität und eine Hypersensitivität gegenüber DNA-schädigenden Agentien wie Mitomycin C oder Diepoxybutan vor (D'Andrea et al., 2003; Thompson et al., 2005). Funktionelle Untersuchungen zeigen, dass acht der FA-Proteine (FANC-A, -B, -C, -E, -F, -G, -L, -M) einen Kernkomplex bilden, der die Aktivierung der von FANC-D2 und FANC-I kodierten Proteine durch Monoubiquitinierung bewirkt (Garcia-Higuera et al., 2001; Taniguchi et al., 2006; Sims et al., 2007; D'Andrea et al., 2003). Durch diese Aktivierung entsteht ein FANC-I-FANC-D2 (ID)-Komplex, der sich zur Stelle des DNA-Schadens bewegt und dort mit BRCA1, FANC-D1/BRCA2, FANC-N/PALB2, FANC-J/BRIP1, RAD51 und anderen Proteinen der DNA-Reparatur interagiert (Xia et al., 2006; Wang et al., 2004). Defekte in diesem FA-Pathway resultieren in einem verlängerten S/G2-Phase-Arrest im Zellzyklus (Dutrillaux et al., 1982; Seyschab et al., 1993) sowie in einer fehlerhaften DNA-Reparatur während der homologen Rekombination. Die Exposition der FA-Zellen gegenüber DNA-schädigenden Agentien zeigt den charakteristischen zellulären Phänotyp mit einem Anstieg der Chromosomenbruchrate, der S/G2-Phase des Zellzyklus sowie einer erhöhten Apoptose-Rate der Zellen. Normale Zellen hingegen tolerieren eine solche Exposition. Diese Chromosomenbruchanalyse (German et al., 1987) sowie z.B. Zellzyklusanalysen mittels Durchflusszytometrie nach Exposition der Lymphozyten mit DEB oder MMC (Schindler et al., 2005; Seyschab et al., 1993) haben sich als zuverlässige Diagnostikverfahren etabliert.

Bei einer Mutation in einem der FA-Gene kommt es zur Beeinträchtigung des oben beschriebenen FA/BRCA-Pathways. Fällt ein Protein des Kernkomplexes aus, so ist die Monoubiquitinierung von FANC-I und FANC-D2 gestört. Tritt z.B. eine Mutation in FANC-I auf, so kann der DNA-Schaden nicht mehr lokalisiert werden. Daraus wird ersichtlich, dass es durch verschiedene Mutationen in verschiedenen FA-Genen zu einer genetischen Instabilität durch Defekte in der DNA-Reparatur kommen kann. Die genetische Instabilität manifestiert sich u.a. in den klinischen Symptomen, jedoch vor allem in der stark erhöhten Neoplasie-Rate der FA (Vogelstein et al., 2004).

Die Heterogenität der Symptome und die Variabilität der klinischen Verläufe führen nicht selten zu differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten, speziell bei älteren Patienten.

Auch wenn die FA-Proteine an verschiedenen Stellen des FA/BRCA-Pathways angreifen, kann man Patienten unterschiedlicher Komplementationsgruppen klinisch nicht voneinander differenzieren. Ausnahmen von dieser Regel sind zwei Komplementationsgruppen (FA-D1 und FA-N), die sich in ihrem klinischen Verlauf besonders hervorheben. Der Phänotyp dieser Subtypen ist durch eine besonders schwere Symptomatik und das Auftreten von hoch malignen Neoplasien bereits im Kindesalter gekennzeichnet. Normalerweise ist der Großteil der bi-allelischen Mutationen im FANCD1/BRCA2-Gen bereits intrauterin letal. Der Grund für das Überleben eines bi-allelischen Mutationsträgers scheint das Vorhandensein von Restprotein zu sein (Howlett et al., 2002). Das wäre eine Erklärung für das extrem seltene Vorkommen von FA-Patienten der Komplementationsgruppe FANCD1.

Wie bereits erwähnt treten bei der Fanconi Anämie über 600 verschiedene Mutationen auf. Jedes der FA -Gene zeigt multiple Arten von Mutationen (siehe Abb.1). Am häufigsten treten unter FA-Patienten so genannte „private“ Mutationen in compound heterozygoter Form auf. Das bedeutet, dass der Betroffene eine andere Mutation im maternalen als im paternalen Allel aufweist, die sonst in keiner anderen Familie vorkommt. Erwähnenswert ist eine Häufung von Mutationen innerhalb bestimmter ethnischer Gruppen. Solche Phänomene werden durch so genannte Founder („Gründer“)-Effekte bedingt. Demnach kommt die Nonsense-Mutation 313G>T (E105X) bei ca. 44% der deutschen FA-G-Patienten vor (Demuth et al., 2000). Unter den Ashkenazi-jüdischen Patienten findet man fast ausschließlich die Spleißmutation IVS4+4A>T im FANCC-Gen (Verlander et al., 1994). Letztere Mutation ist durch einen schwereren klinischen Verlauf gekennzeichnet als beispielsweise die kleine Deletion c.322delG in demselben Gen, die überwiegend in den Niederlanden und Norddeutschland vorkommt und mit einem milderem Verlauf der Erkrankung assoziiert ist (Gillio et al., 1997). Dies zeigt, dass die Art der Mutation im Gegensatz zur Zugehörigkeit zu einer Komplementationsgruppe einen größeren Einfluss auf Phänotyp und Krankheitsverlauf zu haben scheint (Yamashita et al., 1996; Faivre et al., 2000).

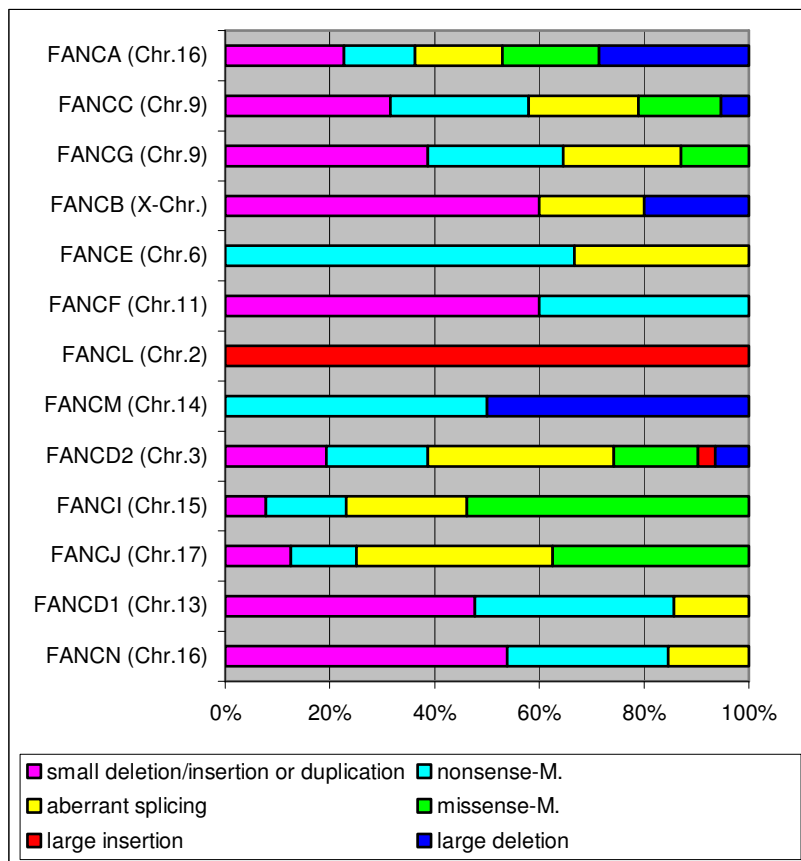


Abb. 1.3.: Die Abbildung zeigt das breite Mutationsspektrum in den einzelnen FA-Genen. Daraus wird die große genetische Heterogenität der FA ersichtlich. („Fanconi Anemia-a paradigmatic disease for the understanding of cancer and aging“; Schindler, Hoehn, 2007; Seite 45, Fig.2)

1.3. Die Diagnostik der Fanconi Anämie

1.3.1. Chromosomenbruchanalyse

Wie bereits erwähnt, zeigen Lymphozyten des peripheren Blutes eines FA-Patienten eine erhöhte spontane Chromosomenbrüchigkeit, welche durch typische Chromatidbrüche und Reunionsfiguren gekennzeichnet ist (Schroeder et al., 1964). Diese nehmen durch die Behandlung mit alkylierenden, DNA-vernetzenden Agentien wie Mitomycin C oder Diepoxybutan in ihrer Häufigkeit zu (Sasaki et al., 1973; Auerbach, 1993) und bestätigen somit die Sensitivität der FA-Zellen gegenüber bestimmten klastogenen Substanzen, insbesondere bifunktionellen Alkylantien.

1.3.2. Durchflusszytometrie

Charakteristisch sind ebenfalls Zellzyklus-Störungen in der S- und G2-Phase bei FA-Zellen, die als eine Manifestation von DNA-Schäden interpretiert werden können (Dutrillaux et al., 1982; Kubbies et al., 1985; Berger et al., 1993; Seyschab et al., 1993). Diese Störungen weisen darauf hin, dass die Reparatur von DNA-Schäden und die Replikation im Verlauf der S-Phase nicht Regel gerecht durchgeführt werden kann (Akkari et al., 2001). Zur Vorbereitung der Durchflusszytometrie werden isolierte mononukleäre Blutzellen (Lymphozyten) zuerst mit Phytohämagglutinin (PHA) stimuliert und danach 72 Stunden kultiviert. Im Anschluss daran werden die Zellen gefärbt und die Zellkerne durchflusszytometrisch gemessen. In der elektronisch ausgewerteten Zellverteilung kann man den typischen G2-Phase-Arrest durch die entsprechende Akkumulation von Zellen im G2-Phase-Anteil des DNA-Histogramms nachweisen, was eine eindeutige Differenzierung zwischen betroffenen und nicht-betroffenen Individuen erlaubt (Miglierina et al., 1991).

Das gleichzeitige Vorliegen von funktionell defekten sowie intakten Zellen in einem FA-Patienten, also eine Mosaikkonstellation, kann ebenfalls mittels dieses Verfahrens beurteilt werden. Die Mosaikbildung hat eine somatische Reversion eines der mutierten Allele zur Grundlage, bei der sich die rückmutierten Zellen hinsichtlich Chromosomenbrüchigkeit, MMC-Sensitivität und Zellzyklus wie die Zellen gesunder Personen verhalten (Lo Ten Foe et al., 1997). Liegt ein komplettes Mosaik vor, sind nahezu 100% der Zellen korrigiert und entziehen sich dadurch einer Diagnose durch die Durchflusszytometrie anhand von Blutzellen. In diesem Fall ist die Untersuchung von Hautfibroblasten auf MMC-Sensitivität für die Bestätigung der Verdachtsdiagnose unerlässlich (Joenje et al., 1998).

1.3.3. Die Komplementationsgruppen-Analyse

Die Zuordnung von FA-Patienten zu einer Komplementationsgruppe erfolgte zunächst durch Fusion und nachfolgende Selektion somatischer Zellen (Zakrezewski et al., 1980, Joenje et al., 1995, 2000), welches ein sehr aufwendiges Verfahren darstellt. Ein weniger aufwendiges Verfahren ist die retrovirale Transduktion (Hanenberg et al., 2002). Bei der in vitro Transduktion wird ein FA-

Gen durch einen retroviralen Vektor in eine Zelle eingebracht und anhand der MMC-Sensitivität analysiert, ob dieses Gen das mutierte Gen komplementiert. Im Falle einer Komplementation resultiert aus dieser eine Resistenz der Zellen gegenüber MMC.

1.3.4. Die Mutationsanalyse

Wie bereits erwähnt ist die Art der Mutation entscheidender für den klinischen Verlauf und die Prognose eines FA-Patienten als die Komplementationsgruppe. Auch die eventuelle Entstehung eines somatischen Mosaiks beeinflusst den klinischen Verlauf (Gillio et al., 1997; Faivre et al., 2000). Mutationsanalysen dienen der Beratung und Betreuung von Patienten und Familien sowie von den Ehepaaren mit Fragen nach dem Wiederholungsrisiko oder der Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik. Ein Fernziel der Mutationsanalyse ist die Etablierung von stringenten Genotyp-Phänotyp Korrelationen, welche prognostische Aussagen über den voraussichtlichen Krankheitsverlauf gestatten.

1.4. Die Therapie der Fanconi Anämie

Die Hauptursache der erhöhten Morbidität und Mortalität der FA sind Knochenmarkversagen und das Neoplasie-Risiko. Das Knochenmarkversagen tritt bei mehr als 50% der Patienten bereits in der ersten Lebensdekade auf. Auch wenn FA-Patienten nahezu ebenso häufig von nicht-hämatologischen Komplikationen betroffen sind (solide Tumoren oder somatische Malformationen), so ist und bleibt das Knochenmarkversagen der Hauptgrund für die hohe Morbidität und Mortalität, zumindest im Kindesalter. Im Erwachsenenalter treten hingegen Schleimhautkarzinome als Hauptursache von Morbidität und Mortalität in den Vordergrund. Myelodysplastische Syndrome und AML entstehen auf dem Hintergrund einer Panmyelopathie, obwohl auch Fälle berichtet wurden, in denen dies nicht der Fall war.

Gegenwärtige Optionen für die Behandlung des Knochenmarkversagens beinhalten die hämatopoietische Stammzelltransplantation, sowie alternativ die Behandlung mit Blutersatzprodukten und Medikamenten, vor allem Androgene,

Cortison und Wachstumshormon. Eine Therapie ist indiziert sobald der Hb unter 8 g/dl bzw. die Leukozyten unter 1000/ μ l oder die Thrombozyten unter 30.000/ μ l gefallen sind (Alter BP, 2005). Die einzige hinsichtlich des Knochenmarkversagens kurative Langzeittherapie stellt jedoch die hämatopoetische Stammzelltransplantation dar.

1.4.1. Androgentherapie

Androgene haben einen positiven Effekt auf die Blutbildung, jedoch nur, wenn sie in einem nicht zu fortgeschrittenen Stadium gegeben werden. Das heißt, es muss eine gewisse restliche autologe Hämatopoese vorhanden sein um diese stimulieren zu können. Trotz allem sprechen ca. 75% der FA-Patienten auf Androgene an. Der gewünschte Effekt tritt jedoch langsam ein (binnen 2 bis 12 Monaten). Unter Androgentherapie kommt es zu einer Verbesserung der Erythropoese, während Neutrophile und Thrombozyten weniger gut reagieren. Als gravierende Nebenwirkungen zeigen sich eine Virilisierung sowie Leberadenome. Zudem besteht die Gefahr einer Arzneimittelabhängigkeit. Dennoch ist das Gesamtüberleben mit Androgen-Therapie besser (20 Jahre) als ohne Androgen-Therapie (14 Jahre). Die Kombination mit Prednison hilft die Dosis an Androgenen zu verringern sowie das Risiko der Lebertoxizität durch die Therapie zu senken. Wie bereits ausgeführt, beinhalten die Nebenwirkungen der Androgentherapie eine Maskulinisierung, Wachstumshemmung, Leberadenome sowie hepatozelluläre Karzinome. Abschließend lässt sich zu den Androgenen sagen, dass sie durchaus in Betracht kommen, wenn kein passender Stammzellspender zur Verfügung steht. Wegen ihrer vielfachen Nebenwirkungen ist sie als Langzeittherapie jedoch nicht geeignet (Alter BP, 2003; Guardiola et al, 2000; de Medeiros et al., 2006).

1.4.2. Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktoren wie z.B. EPO, G-CSF oder GM-CSF haben nur einen teilweisen und unvollständigen Effekt bei FA-Patienten (Alter BP, 2003). Ebenso können Wachstumsfaktoren die Entwicklung einer klonalen Hämatopoese

(Myelodysplastisches Syndrom, AML) beschleunigen. Zur Zeit sind Wachstumsfaktoren daher keine Option für eine längere Therapie. Bei neutropenischen Patienten können sie jedoch zur Bekämpfung von akuten Infektionen eingesetzt werden und die Wirkung von Antibiotika unterstützen.

1.4.3. Hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSZT)

Die hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSZT) von einem HLA-identischen Geschwister stellt die Therapie der ersten Wahl bei Knochenmarksversagen dar. Die beste Langzeitprognose haben Patienten mit möglichst wenig vorausgehenden Transfusionen. Das Auftreten eines zytogenetisch aberranten Zellklons, insbesondere Aberrationen der Chromosomen 1, 3 oder 7 stellen eine akute Indikation zur HSZT dar. Das Gleiche gilt für das Auftreten eines MDS oder einer AML. Da die GvHD den wichtigsten wesentlichen Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Malignoms darstellt, ist es wichtig, die Konditionierungsschemata auf die FA-Patienten abzustimmen. Nach den bisher vorliegenden Daten ist das Konditionierungsschema, welches Fludarabin und niedrig-dosiertes Cyclosporin beinhaltet, hinsichtlich der Überlebensrate etwa gleich effektiv wie die Konditionierung mit niedrig-dosiertem Cyclosporin und Ganzkörperbestrahlung. Die weniger myoablative Konditionierung durch Fludarabin hat jedoch eine niedrige GvHD-Rate bzw. eine niedrigere Früh-/Spätkomplikationsrate. HSZT mit einem gesunden HLA-identischen Fremdspender ist aufgrund der genetischen Vielfalt unserer Spezies nur schwer zu realisieren. In der Vergangenheit war das Outcome nach einer Femdspender-HSZT eher infaust. Verantwortlich dafür waren vor allem eine akute GvHD, Infektionen oder die Toxizität der Konditionierungsschemata. Durch den Einsatz von Fludarabin wurde das Engraftment jedoch deutlich verbessert. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben verbesserte sich nach Fludarabin von 30 auf 53%. Weiterhin wird ein Rückgang der akuten GvHD beobachtet, wenn die T-Zellen des Spenders entfernt werden. Die Inzidenz der GvHD ist noch niedriger, wenn die T-Zell Depletion mit Fludarabin kombiniert wird (Gluckman et al., 1995; Zanis-Neto, 2005; Socie et al., 1998; Rosenberg et al., 2005). Fludarabin ist zweifellos ein wichtiger Bestandteil der Konditionierungsschemata vor HSZT mit einem Fremdspender. Dafür sprechen die

deutlich erhöhte Überlebensrate und die geringere Toxizität. Weiterhin stellte sich heraus, dass die T-Zell-Depletion entscheidend zur Prävention einer GvHD beiträgt (Huck et al, 2008).

1.4.4. Somatische Mosaikbildung und somatische Gentherapie

Mosaikbildung wird einerseits als ein Risikofaktor für ein ausbleibendes Engraftment bei der HSZT betrachtet, da im Körper des Transplantatempfängers funktionell heterozygote statt homozygot defekte Zellen auftreten. Die funktionell heterozygoten Zellen zeigen wie die Zellen von gesunden Probanden eine erhöhte Resistenz gegenüber Substanzen wie Zyklophosphamid, sodass möglicherweise keine vollständige Myoablation erreicht wird.

Andererseits stellt die Mosaikbildung im übertragenen Sinne so etwas wie eine „natürliche“ Gentherapie dar. Durch die somatische Reversion einer der beiden konstitutionellen Mutationen kommt es zur funktionellen Heterozygotie. Die revertierten Zellen zeigen wie die Zellen von gesunden Probanden keine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit, keine Zellzyklus-Defekte und keine Überempfindlichkeit gegenüber MMC. Zudem wurde beobachtet, dass die selbst-korrigierten Zellen im Verlaufe von drei bis sechs Jahren die defekten FA-Zellen im Knochenmark der Patienten ersetzen, so dass es zu einer spontanen Verbesserung der Blutbildung kommt. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass die somatische Reversion in einer frühen Vorläuferzelle der Blutbildung, am besten in einer hämatopoietischen Stammzelle stattfindet.

Die bisherigen Versuche zur somatischen Gentherapie bei FA waren leider nicht von Erfolg gekrönt (Übersicht bei Höfling, 2008). Dafür gibt es verschiedene Erklärungen, wobei sicher Probleme des Gentransfers in Stammzellen, immunologische Probleme, sowie Probleme des Knochenmarkmilieus eine Rolle spielen.

1.5. Fragestellung

Die Fanconi Anämie weist eine hohe genetische Heterogenität sowie eine starke klinische Variabilität auf, sodass bis heute keine sicheren Aussagen über den Krankheitsverlauf und die Prognose eines Patienten möglich sind. In der Literatur wird die Fanconi Anämie als eine Krankheit beschrieben, bei der die durchschnittliche Lebenserwartung nur wenig über dem 20. Lebensjahr liegt. In den letzten Jahren kam es jedoch zu einer deutlichen Zunahme von Patienten, welche das Alter von 20 Jahren erheblich überschreiten. Einer der Hauptfaktoren für die Verbesserung der Lebenserwartung dürfte die Verbesserung der Erfolgsaussichten der HSZT seit der Einführung der neuen Konditionierungsprotokolle sein. Nicht nur Geschwistertransplantationen sondern auch haploidentische Transplantationen zwischen Familienangehörigen sowie Fremdspendertransplantationen werden zunehmend erfolgreich durchgeführt. Allerdings erhöht sich mit diesem Erfolg leider auch das Risiko der Tumorentstehung im weiteren Lebensverlauf (Rosenberg et al., 2003). Dies ist insbesondere für Patienten mit FA ein schwerwiegendes Problem, da ihre genetische Instabilität in der Gesamtheit ihrer Körperzellen (außer dem Knochenmark) fortbesteht.

Neben der erheblichen Verbesserung der Lebenserwartung durch den zunehmenden Erfolg der HSZT gibt es zwei weitere eindeutige Erklärungen für das verbesserte Überleben von Patienten ohne hämatologische Komplikationen. Wie bereits erwähnt besteht zum einen die Möglichkeit einer natürlichen Reversion einer vererbten Keimbahn-Mutation in einer frühen hämatopoietischen Stammzelle. Diese korrigierte Stammzelle ist in der Lage funktionell heterozygote Tochterzellen in allen hämatopoietischen Linien hervorzubringen. Die Entwicklung von genetisch korrigierten Zellen kann den weiteren Verlauf der Erkrankung entscheidend beeinflussen, da die funktionell heterozygoten Zellen einen Wachstumsvorteil gegenüber den ursprünglichen FA-Zellen erlangen. Zum anderen besteht die Möglichkeit für ein längeres Überleben von FA-Patienten durch das Vorhandensein einer in ihren Auswirkungen eher milden Mutation. Hierbei wird zwar ein verändertes Protein gebildet, welches jedoch ausreichend stabil ist und eine Rest-Aktivität besitzt (Huck et al, 2005).

In der Fachliteratur und im medizinischen Bewusstsein wird die Fanconi Anämie bisher fast ausschließlich als eine Erkrankung des Kindesalters betrachtet und behandelt. Inzwischen ist der Anteil der Patienten, welche das Erwachsenenalter erreichen, aber deutlich gestiegen, ohne dass die Besonderheiten einer FA des Erwachsenenalters medizinische Beachtung gefunden hätten. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Behebung dieses Informationsdefizits leisten. Spezielles Ziel der Arbeit ist es daher, anhand einer retrospektiven Untersuchung von eigenen und Literaturdaten die vermutlichen Hauptursachen für ein Überleben von FA-Patienten bis ins Erwachsenenalter systematisch zu erfassen und zu dokumentieren. Die Krankheitsverläufe werden dabei zunächst arbiträr in vier Untergruppen eingeteilt: Vorhandensein einer milden Mutation, Bildung eines somatischen Mosaiks, erfolgreiche hämatopoietische Stammzelltransplantation sowie sonstige derzeit unbekannte Ursachen. Für jede dieser Gruppen sollen entsprechende Fallbeispiele dokumentiert und diskutiert werden. Darüber hinaus soll erstmals versucht werden, eine Genotyp-Phänotyp Korrelation hinsichtlich der Altersverteilung von erwachsenen FA-Patienten zu etablieren. Letztlich beleuchtet diese Arbeit das Problem der modifizierten Behandlungsstrategien für FA-Patienten und die damit verbundenen Auswirkungen auf den Verlauf der Erkrankung.

2. Material und Methoden

Die Grundlage der retrospektiven Untersuchung beruht auf den Krankenunterlagen des Instituts für Humangenetik an der Universität Würzburg sowie auf meiner persönlichen Korrespondenz mit verschiedenen Autoren. Ausgewertet wurden ferner die Informationen über Veröffentlichungen von FA-Patienten im Erwachsenenalter aus der PubMed Central Datenbank. Veröffentlichungen des US-amerikanischen Fanconi Anemia Research Fund („FARF“) dienten ebenfalls als Grundlage für eine detaillierte Beschreibung von Patienten.

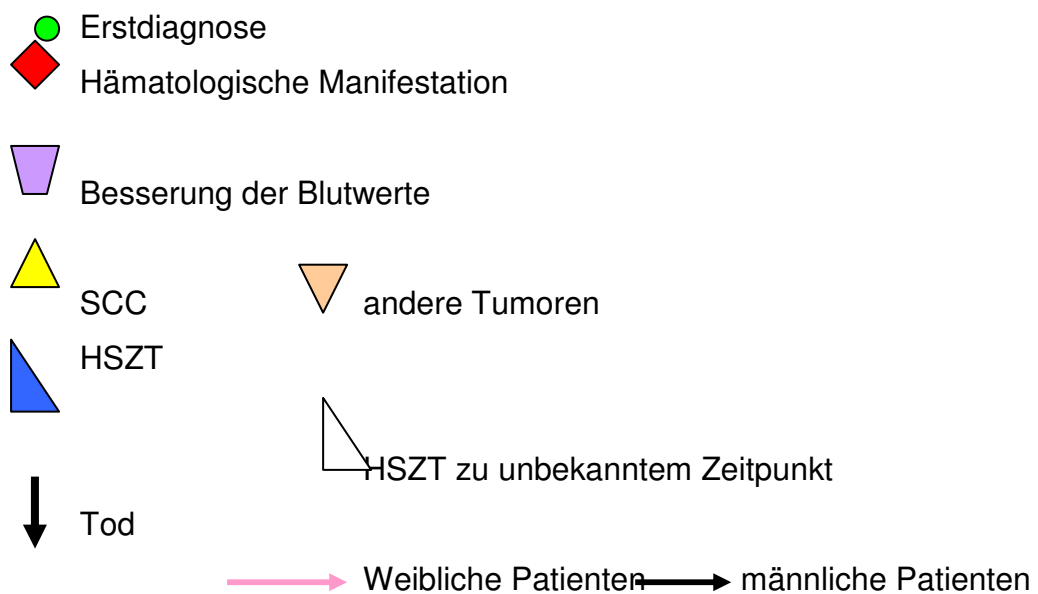
Die Daten wurden aus den verschiedenen Quellen zusammen getragen und geordnet nach einzelnen relevanten Aspekten, wie z.B. die Komplementationsgruppe, die hämatologische Manifestation, eventuell stattgefundenen HSZT bzw. identifizierte Mosaikkonstellation, Androgentherapie oder milde Mutation. Das Alter der Patienten bezieht sich einerseits auf das aktuelle Alter der Patienten aus den eigenen Akten und andererseits auf das Alter im zugrunde liegenden Bericht. Bei einigen Literaturfällen ist der weitere Krankheitsverlauf nicht bekannt, deshalb wird das zuletzt erwähnte Alter und das laut Bekanntmachung neueste Ereignis im Krankheitsverlauf verwendet.

Danach erfolgt eine statistische Auswertung der Informationen bezüglich der FA-Patienten und unterschiedlicher Parameter um eine grafische Darstellung verschiedener Fragestellungen zu ermöglichen. Die getroffenen Aussagen stützen sich auf Ausführungen in der Literatur und beziehen die eigenen Ergebnisse in der Auswertung der Patientenfälle ein.

Für diese Arbeit wurden aus der Literatur und eigenen Akten sowie durch persönliche Korrespondenz mit Ärzten und Betroffenen die Daten von 131 Patienten im Alter von über 20 Jahren zusammengetragen. Davon stammen 42 Patientenbeispiele aus Literaturberichten von 1964 bis 2008. Aus Veröffentlichungen der Deutschen Fanconi Anämie Hilfe sowie des US-amerikanischen Fanconi Anemia Research Fund wurden die Informationen über 36 erwachsene FA Patienten entnommen. Die dritte Gruppe von 53 erwachsenen FA-Patienten fand sich im diagnostischen Archiv des Instituts für Humangenetik.

3. Ergebnisse

In der folgenden Übersicht kommen die klinischen Verläufe der 131 FA-Patienten in vereinfachter schematischer Form zur Darstellung. Dabei werden die Hauptmerkmale der Krankheitsverläufe mit folgenden Symbolen auf den jeweiligen Zeitachsen angezeigt:

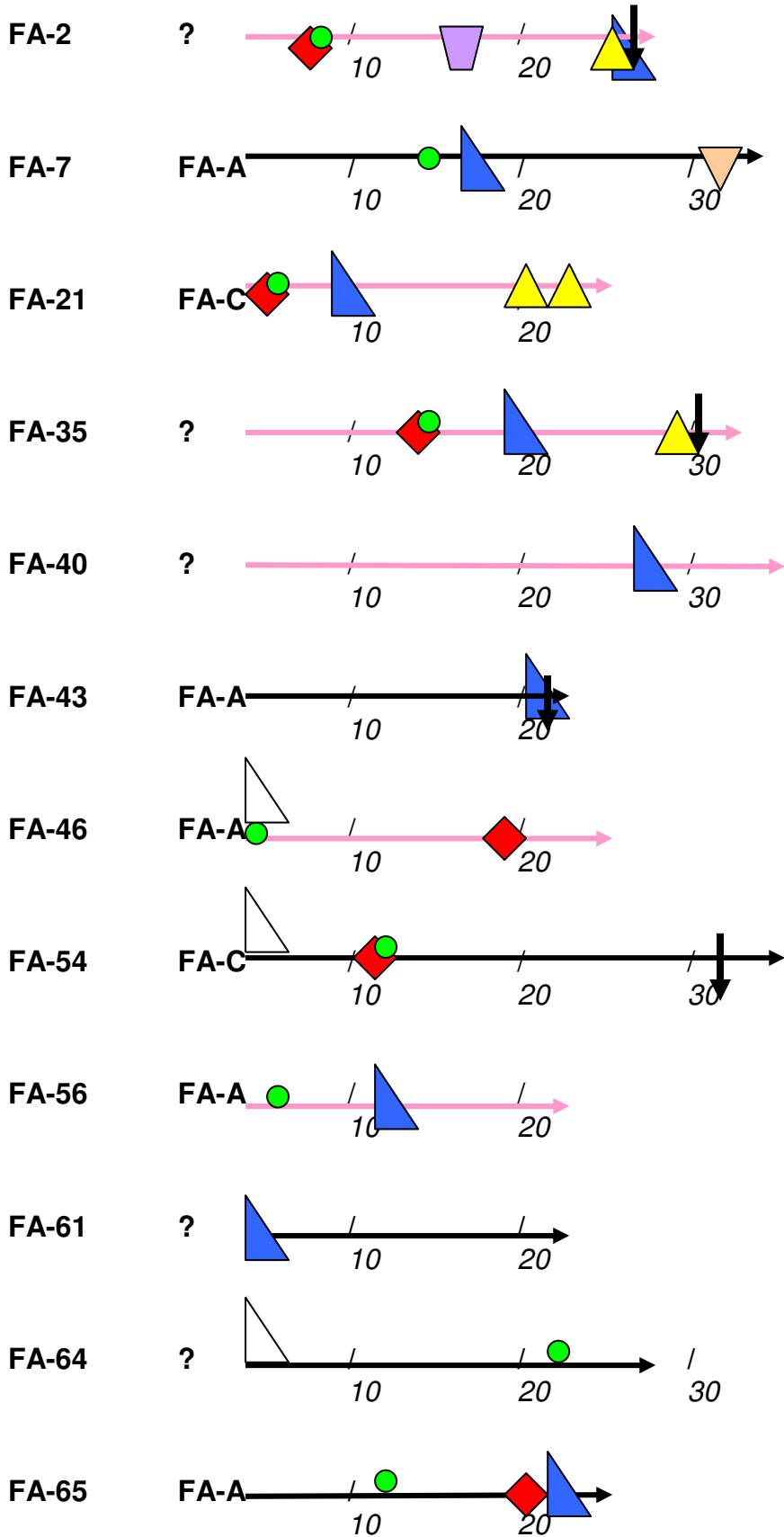


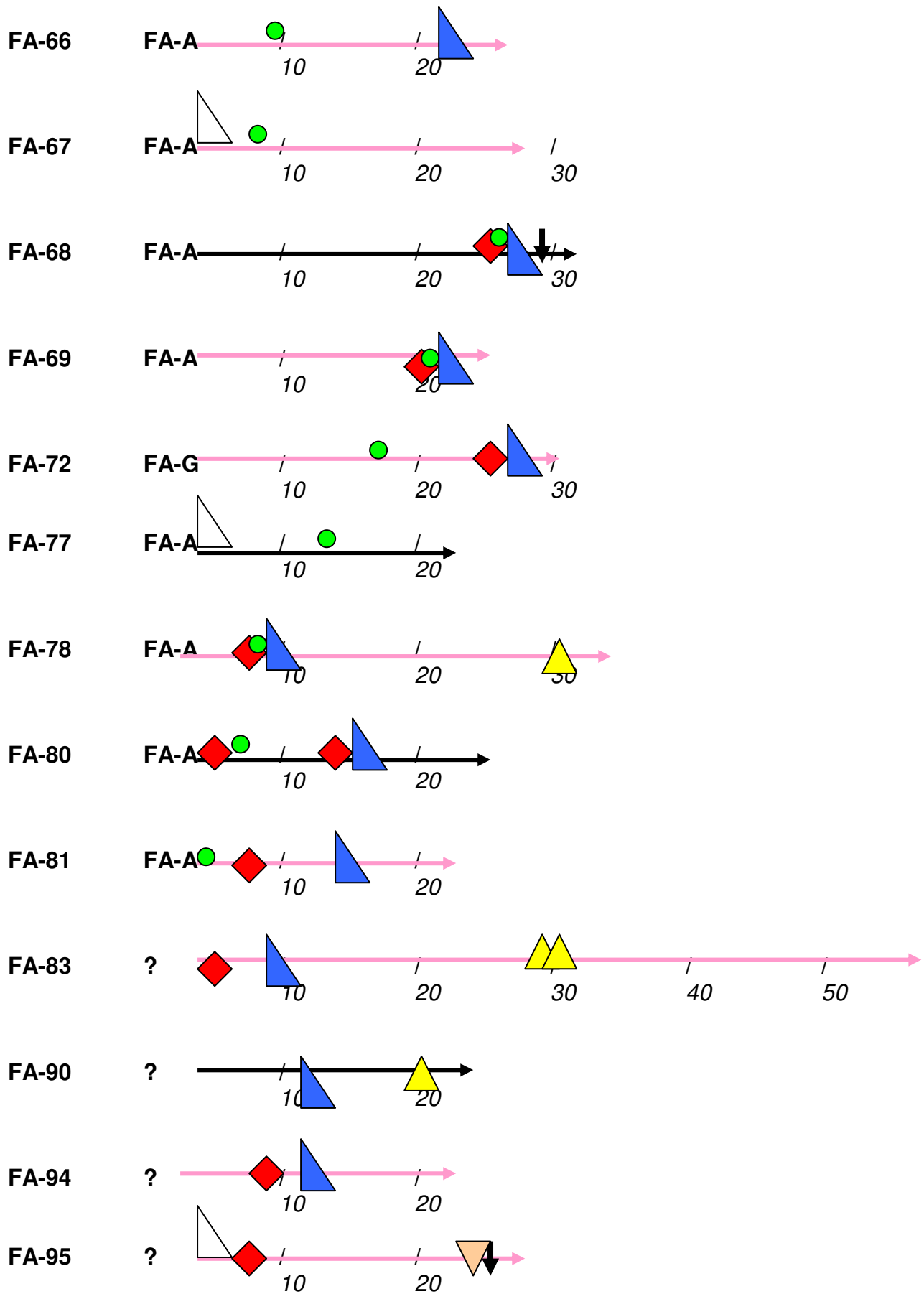
Aufgrund fehlender Informationen können bei einzelnen Patienten möglicherweise keine der aufgeführten Zeichen vergeben sein.

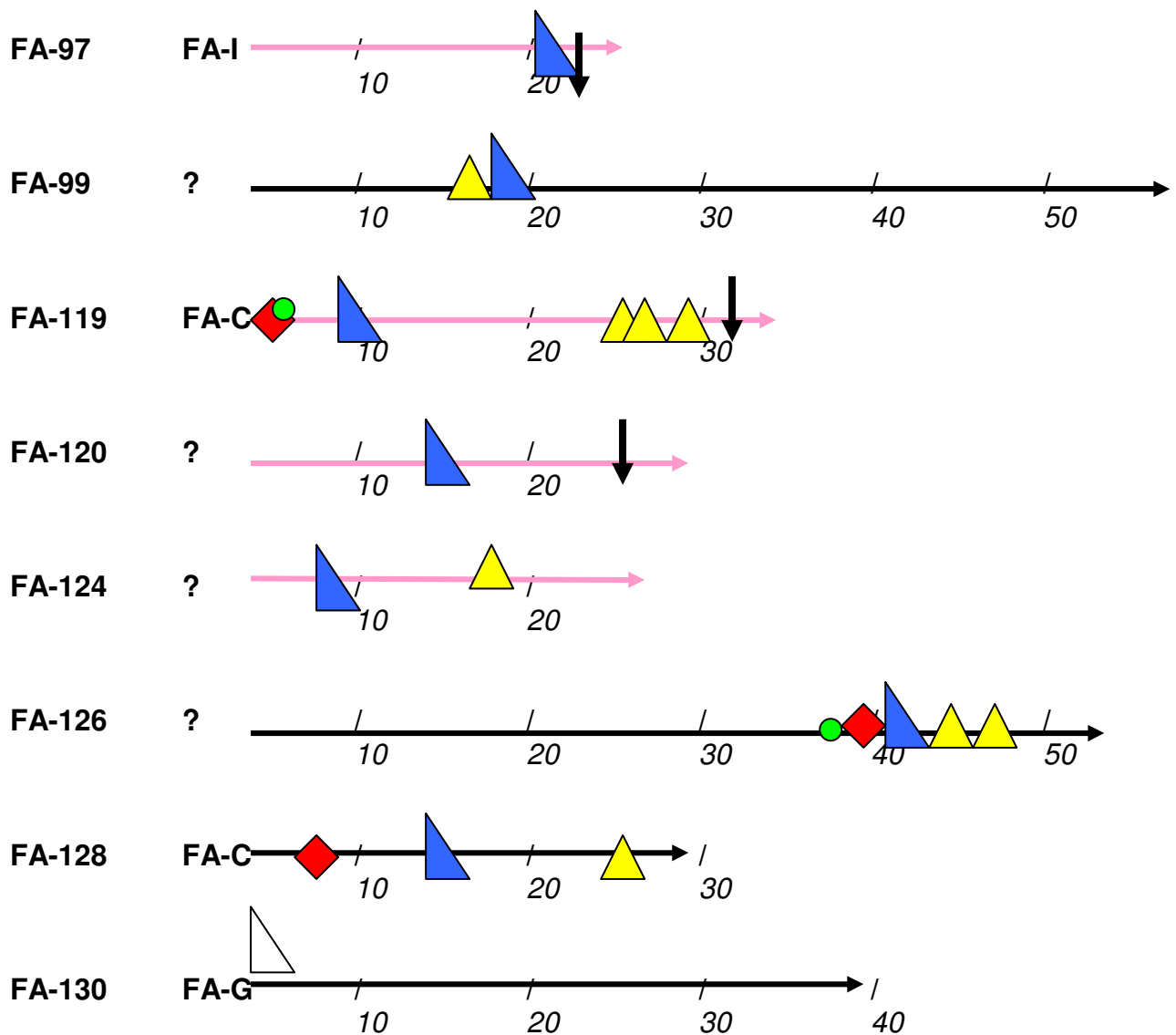
Die vermutlichen Hauptursachen für ein Überleben von FA-Patienten werden im Folgenden nach der Häufigkeit ihres Auftretens dargestellt.

Die Einteilung der Patienten erfolgt in die Gruppen (A) Stammzelltransplantation (B) Mosaikbildung, (C) Milde Mutation, sowie (D) andere Ursachen

(A) Stammzelltransplantation







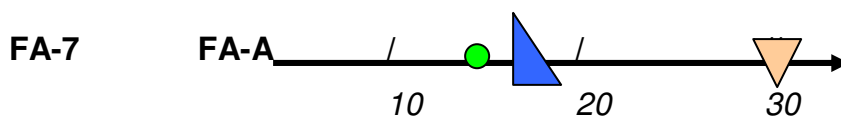
3.1. Gruppe der erfolgreichen hämatopoietische Stammzelltransplantation

Wie in der Abbildung 3.4 gezeigt, stellt die Gruppe der erfolgreich transplantierten FA-Patienten die zahlenmäßig größte Gruppe der erwachsenen FA-Patienten dar. Die HSZT kann daher ohne Zweifel als kurativ hinsichtlich des Knochenmarkversagens bzw. der Entstehung einer Panzytopenie angesehen werden. Bei den erfolgreich transplantierten Patienten steigt jedoch das Risiko einen soliden Tumor zu entwickeln weiter an, da die Wahrscheinlichkeit an einer aplastischen Anämie zu sterben durch erfolgreiche HSZT immer geringer wird. In den letzten 10 Jahren findet sich eine verbesserte Lebenserwartung nach HSZT durch angepasste/spezifische Konditionierungsprotokolle. Die Konditionierung für die Transplantation wurde dahin gehend verändert, dass die Dosen

Cyclophosphamid sowie die Radiatio reduziert wurden. Mit diesem modifizierten Protokoll resultiert eine 2-Jahresüberlebensrate von 70% nach Transplantation mit einem HLA-identischen Geschwister. Die Ergebnisse von Fludarabin-basierten Protokollen mit reduzierter oder ohne Radiotherapie ergeben eine 2-Jahresüberlebensrate bei Transplantationen zwischen unverwandten Individuen von 65-90% (Dokal et al., 2008).

3.1.1. Kasuistik 1: FA-7: Transplantation Komplementationsgruppe FA-A

Quelle: Dudek et al., 2008



Erst im Alter von 15 Jahren wurde bei Patient FA-7 die Fanconi Anämie entdeckt. Der Patient konnte der Komplementationsgruppe FA-A zugeordnet werden. Seine Mutter wies die gleiche Mutation auf. Der Patient zeigte typische Skelettanomalien, wie z.B. kurze Vorderarme aufgrund von Radialstrahldefekten und fehlende Daumen beidseits. In mehreren Operationen wurde jeweils ein Finger versetzt, um die Funktion des Daumens zu übernehmen. Mit 17 Jahren erhielt er eine allogene T-Zell-depletierte Knochenmarktransplantation von einem unverwandten Spender. Die Konditionierung bestand aus einer Ganzkörperbestrahlung mit insgesamt 450 cGy ohne Abschirmung sowie einer Gesamtdosis Cyclophosphamid von 40mg/kg. Zur immunsuppressiven Therapie erhielt der Patient Cyclosporin A und Methotrexat. Zwei Jahre später entwickelte der junge Mann eine avaskuläre Nekrose der Femurepiphyse und erhielt deswegen auf beiden Seiten eine künstliche Hüfte. Mit 28 Jahren wurde bei ihm zusätzlich ein Diabetes mellitus diagnostiziert, der jedoch diätetisch eingestellt ist. Wegen zunehmender Hustenanfälle stellte der Patient im Alter von 31 Jahren das Rauchen nach insgesamt 10 pack-years ein.

Im Oktober 2006, mit 30 Jahren, fiel der Patient das erste Mal durch Husten und Verschattungen in der rechten Thoraxhälfte auf. Das Krankheitsbild verschlimmerte sich rasch, sodass er bereits einen Monat später eine Hämoptysis entwickelte. Der

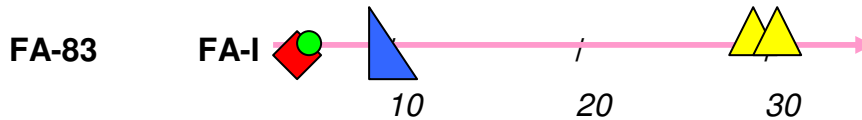
Patient berichtete weder von Symptomen einer B-Symptomatik noch von früheren Lungenerkrankungen. Die Lungenfunktionstests erbrachten keine pathologischen Ergebnisse. Eine bronchoskopische Biopsie des Tumors zeigte, dass es sich um ein mäßig differenziertes Plattenepithel-Karzinom handelte. Da der Tumor beim Hilum sowie in der Nähe der Pulmonalarterie und Pulmonalvenen lokalisiert war, wurden bei dem Patienten zwei Zyklen neoadjuvante Chemotherapie verabreicht. Das Ziel der Behandlung mit zwei 21-Tages-Zyklen mit Carboplatin am Tag 1 und Gemcitabin am Tag 1 und 8 war, es die Tumorgröße zu reduzieren und eventuell eine Pneumektomie rechts zu vermeiden. Auf diese Behandlung hin entwickelte sich der Tumor deutlich zurück, sodass eine Lobektomie des mittleren und unteren rechten Lungenlappens vorgenommen werden konnten.

Wegen der Hypersensibilität von FA-Zellen gegenüber DNA-schädigenden Agentien wurde die Carboplatin-Dosis so weit wie möglich reduziert um die Toxizität der Behandlung zu reduzieren. Zum Zeitpunkt des Berichtes im Jahre 2007 gab es keinen Hinweis auf Metastasen in der kontralateralen Lunge, im Abdomen, im Gehirn oder den Knochen.

Dieser Fall ist der einzige mir bekannte veröffentlichte Fall eines Plattenepithel-Karzinoms in der Lunge bei einem FA-Patienten. In diesem Fall ist ersichtlich, dass bei Auftreten des malignen Lungentumors der Patient deutlich jünger war als dies in der Durchschnittsbevölkerung der Fall ist. Dennoch entwickelte der Mann im Vergleich zu anderen FA-Patienten relativ spät ein Plattenepithel-Karzinom, trotz der vorangegangenen 10 pack-years. Damit stellt der Patient ein gutes Beispiel für einen Krankheitsverlauf eines FA-Patienten nach erfolgreicher hämatopoietischen Stammzelltransplantation dar. Erst 16 Jahre nach der Transplantation kam es zur Entwicklung eines malignen Tumors, der jedoch relativ schnell gewachsen zu sein schien, da sich die Symptome des Patienten innerhalb weniger Wochen nach der Erstmanifestation verschlimmerten. Weiterhin wird hier deutlich, dass sowohl bei der Konditionierung für eine hämatopoietische Stammzelltransplantation als auch bei der späteren Behandlung von Karzinomen die Fanconi Anämie berücksichtigt werden muss. Denn zu Gunsten des Langzeitüberlebens ist es wichtig die Behandlungsleitlinien den FA-Patienten speziell anzupassen, da ihre Zellen bekanntermaßen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber genotoxischen Agentien besitzen (Huck et al., 2005).

3.1.2. Kasuistik 2: FA-83: Transplantation Komplementationsgruppe FA-?

Quelle: Braun, Alter et al., 2006



Die Patientin fiel im Alter von fünf Jahren das erste Mal durch eine persistierende Thrombopenie und eine progressive Anämie auf. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Diagnose FA gestellt. Die Patientin wies typische Anomalien auf, wie z.B. ein geringes Geburtsgewicht, Kleinwuchs, Hautpigmentationsstörungen. Weiterhin waren nicht nur ein Mikrozephalus sondern durch eine Daumen- und Radiusaplasie auffällig. Da sich ihr Blutbild trotz einer Therapie mit Androgenen und Prednison nicht erholte, erhielt sie mit neun Jahren eine Knochenmarktransplantation von ihrem Bruder. Sie überstand die Transplantation gut. Mit 12 Jahren fand man heraus, dass ihr nicht nur Wachstumshormon fehlte, sondern das Mädchen zudem an einer Schilddrüsenunterfunktion litt. Kurz darauf entwickelte sie plötzlich einen erhöhten Hirndruck, welcher durch ein Lipom verursacht wurde. Nachdem sie einen ventrikuloperitonealen Shunt erhielt, verliefen die nächsten Jahre komplikationslos. Im Erwachsenenalter wurde bei der Patientin zusätzlich ein Hypogonadismus, eine Hyperlipidämie, ein Diabetes mellitus Typ 2 sowie ein Katarakt diagnostiziert. In einer Leberbiopsie aufgrund erhöhter unklarer Leberwerte fand man außerdem eine nonalkoholische Steatohepatitis und eine sekundäre Zirrhose.

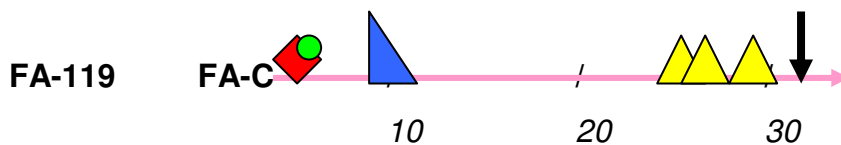
Die Patientin entwickelte in der 2. Lebensdekade multiple Plattenepithel-Karzinome der Zunge und eine Carcinoma in situ der Kopfhaut. Außerdem litt sie an einer vulvaren Papillomatosis sowie einem Plattenepithel-Karzinom der Vulva. Mit 30 Jahren präsentierte sie erneut Leukoplakien in der Mundhöhle sowie rezidivierende Karzinome der Tonsillenregion. Die Auffälligkeiten wurden alle resiziert.

Weitere Maßnahmen bestanden in einer engmaschigen Kontrolle der Patientin, um erneut auftretende oder rezidivierende Karzinome sofort entfernen zu können, um eine Metastasierung zu vermeiden.

Die eben beschriebene Patientin wurde zu einem für die Fanconi Anämie typischen Zeitpunkt auffällig. Die erfolgreiche Stammzelltransplantation von ihrem Bruder rettete ihr das Leben und ermöglichte es ihr, älter als 20 Jahre zu werden. Aus diesem Grund zählen Patienten wie diese zu Hochrisikogruppen für die Entwicklung eines Malignoms, meistens Plattenepithel-Karzinome der Haut und Schleimhaut. Anders als bei der Kasuistik 1 musste die Patientin früher transplantiert werden und erkrankte auch früher und schwerer an Tumoren, da sich in kürzester Zeit Rezidive oder auch Sekundärmalignome entwickelten.

3.1.3. Kasuistik 3: FA-119: Transplantation Komplementationsgruppe FA-C

Quelle: FARF



Der Minderwuchs, die fehlenden Daumen sowie eine Radiusaplasie der Patientin suggerierten die Verdachtsdiagnose einer Fanconi Anämie. Diagnostiziert wurde sie nachdem sie im Alter von fünf Jahren eine Panzytopenie entwickelte. Auf Androgene zeigte sie leider keinerlei Reaktion. Eine Stammzelltransplantation erhielt das Mädchen mit 10 Jahren von einem ihrer Geschwister. Aus unbekanntem Gründen wurde die Patientin mit einer Hochdosis Chemotherapie konditioniert, welche für FA-Patienten aufgrund hoher Dosen genotoxischer Substanzen sehr schädlich ist. Im Alter von 20 Jahren wurde ein Diabetes mellitus entdeckt und mit 23 kam es zu einer Makuladegeneration.

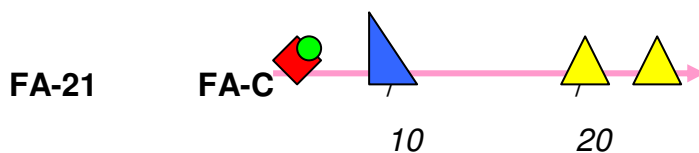
Schon 12 Jahre nach der Transplantation musste sich die Patientin mehreren chirurgischen Exzisionen im genitalen Bereich wegen präkanzerösen Läsionen unterziehen. Drei Jahre später, mit 25 Jahren, wurde ein Plattenepithel-Karzinom der Zunge entdeckt und entfernt. Doch es kam in diesem Bereich zu mehrfachen Rezidiven. Im Alter von 28 Jahren trat bei der Patientin erneut ein Plattenepithel-Karzinom, diesmal der Vulva, auf. Auch die Karzinome der Kopf- und Halsregionen traten immer wieder erneut auf, sodass sie mit 30 Jahren eine Bestrahlung der

Halsregion erhielt. Aufgrund der aggressiven Malignome verstarb sie im Alter von 31 Jahren.

Diese Patientin entwickelte ebenfalls typischerweise relativ früh nach der hämatopoietischen Stammzelltransplantation Malignome. Diese waren sehr aggressiv wachsend und rezidierten häufig. Somit stellen die Kasuistiken 2 und 3 den typischen, öfters beschriebenen Verlauf eines FA-Patienten dar, der durch eine erfolgreiche Transplantation älter als 20 Jahre wird. Diese Fälle verdeutlichen wie wichtig es ist, bei erfolgreich transplantierten FA-Patienten frühzeitig und regelmäßig Vorsorgeuntersuchungen vorzunehmen. Denn durch teilweise sehr unterschiedliche Verläufe von transplantierten Patienten lässt sich der Zeitpunkt der Erkrankung an soliden Tumoren nicht präzise vorhersagen.

3.1.4. Kasuistik 4: FA-21: Transplantation Komplementationsgruppe FA-C

Quelle: Jansisyanont et al., 2000



Die Patientin wurde nach einer unauffälligen Schwangerschaft in der 42. Schwangerschaftswoche mit einem Gewicht von 2000g geboren. Zum Zeitpunkt des Berichtes präsentierte sie einen Kleinwuchs und Mikrophthalmie beidseits, weiß-blasser Haut, Café-au-lait-Flecken und Hypopigmentierungen. Fehlbildungen des Skelettsystems beinhalteten eine Aplasie der Daumen beidseits, Kontraktionen der dritten, vierten und fünften Finger sowie eine Kyphose der Wirbelsäule. Wegweisend für eine FA-Diagnostik war, neben diversen Fehlbildungen, die Entwicklung einer Thrombozytopenie im Alter von fünf Jahren. Sie wurde der Komplementationsgruppe FA-C zugehörig identifiziert. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine Therapie mit Androgenen für die nächsten vier Jahre eingeleitet. Im neunten Lebensjahr erhielt die Patientin eine hämatopoietische Stammzelltransplantation von ihrem HLA-identischen Bruder, welche beide Geschwister gut überstanden. Mit

zwölf Jahren entwickelte sie ein Lipom im Ventrikelsystem, was die Anlage eines Ventrikuloperitonealen Shunts notwendig machte. Im selben Jahr wurde eine Therapie mit Protoprin begonnen, jedoch ohne signifikante Verbesserung des Wachstums. Weiterhin wurde ein Hypothyroidismus mit Synthroid medikamentös eingestellt. Schon ab dem 15. Lebensjahr machten zervikale Atypien regelmäßige Untersuchungen erforderlich. In den folgenden Lebensjahren wurden weitere Stoffwechselstörungen diagnostiziert, unter anderem ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, der schon im Alter von 19 Jahren bei der Patientin zu einer diabetischen Retinopathie führte. Seit ihrem 20. Lebensjahr wird sie wegen malignomverdächtigen Läsionen der Zunge regelmäßig untersucht. Verschiedene Biopsien ergaben benigne Befunde, wie Hyperkeratosis, Akanthosis oder Parakeratose. Die letzte Biopsie mit 24 Jahren zeigte ein Plattenepithel-Karzinom der Zunge ohne Beteiligung zervikaler Lymphknoten.



Abb.3.1.: Läsion nach Färbung mit Toluidin-Blau

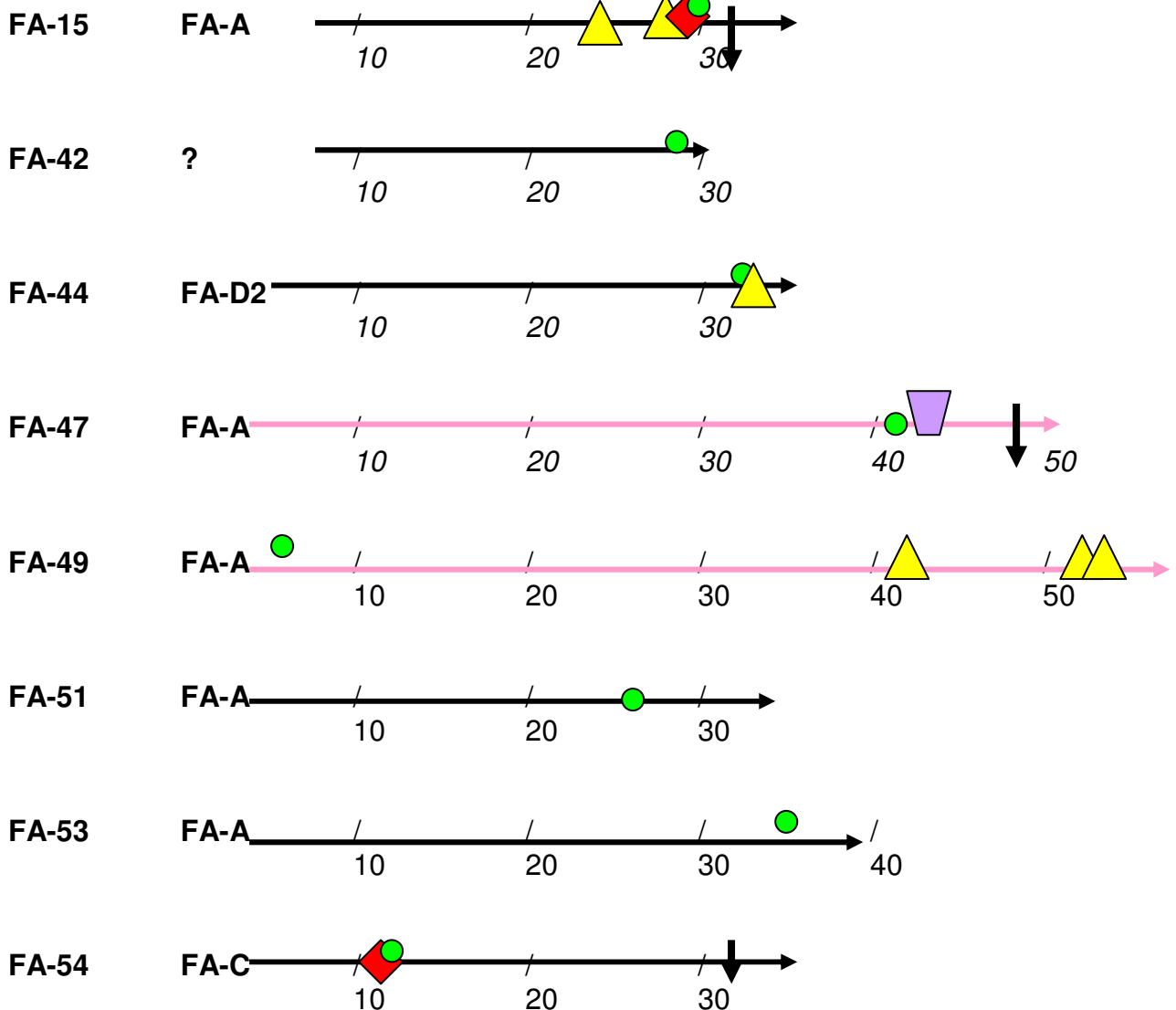
Die Patientin wurde daraufhin einer partiellen Glossektomie zugeführt und war 6 Monate nach der Operation frei von Rezidiven oder Metastasen. Über den weiteren Krankheitsverlauf ist der Autorin nichts bekannt.

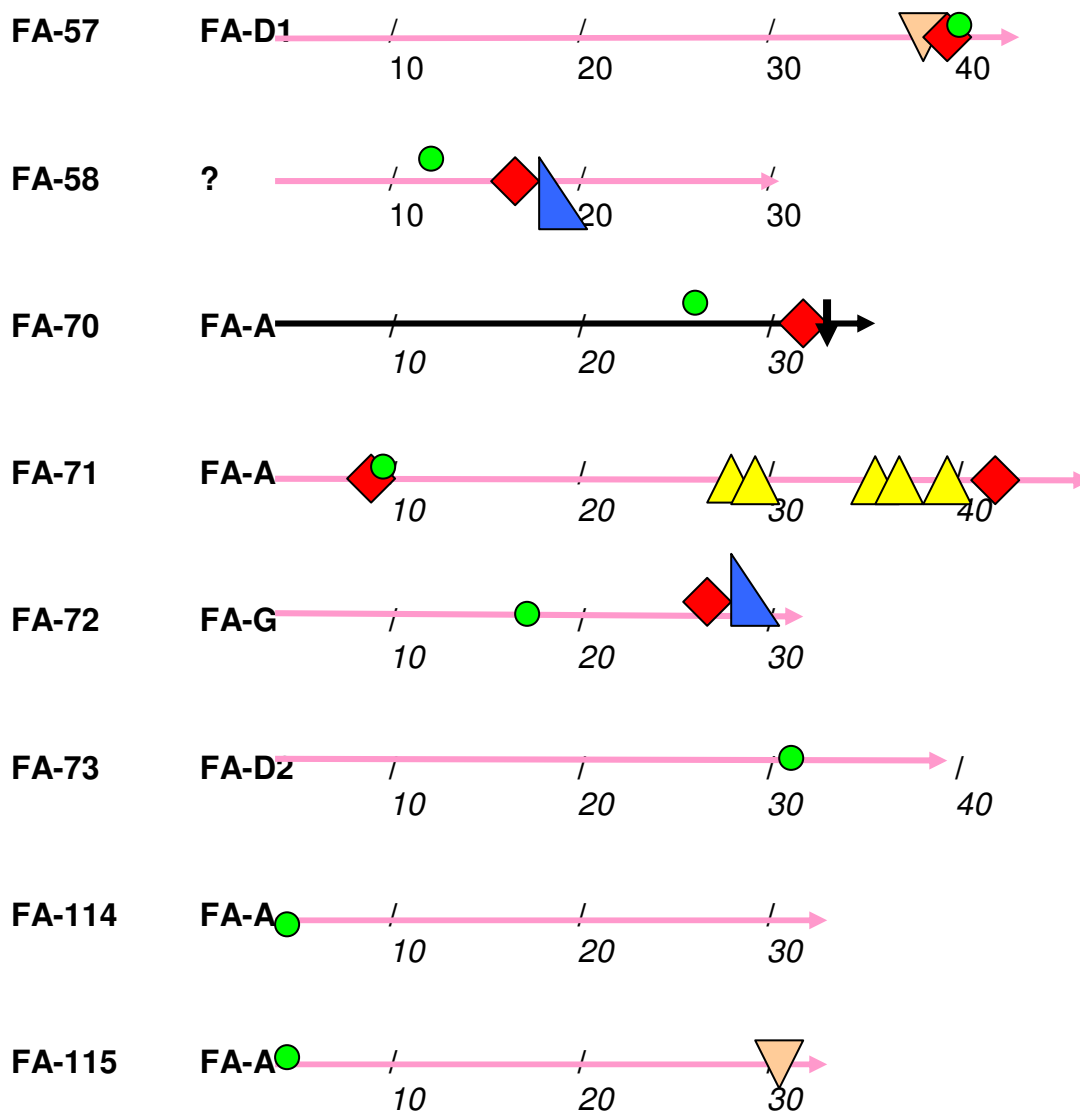
Die eben berichtete Patientin wurde mindestens drei zusätzlichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines soliden Tumors ausgesetzt. Zum einen erhielt sie zur Konditionierung vor der Transplantation eine Ganzkörperbestrahlung und eine Cyclophosphamid-Gabe. Zum anderen litt die Patientin an einer chronischen GvHD und erhielt eine immunsuppressive Therapie nach der Transplantation. Sowohl das Ausmaß der GvHD als auch der Immunsuppression scheinen eine entscheidende Rolle bei der Malignomentstehung zu spielen (Demarosi et al., 2005).

Im Allgemeinen kann man sagen, dass die HSZT von einem HLA-identischen Geschwister die Therapie der Wahl bei hämatologischer Manifestation bei FA-Patienten darstellt. Durch eine charakteristischerweise erhöhte

Chromosomenbrüchigkeit in allen Zellen betroffener FA-Patienten, hat die HSZT keinen positiven Einfluss auf eine spätere Malignomentstehung. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die kein Knochenmarkversagen entwickeln oder dieses überleben durch eine erfolgreiche HSZT, eine deutlich erhöhte Inzidenz solider Tumoren aufweisen (Rosenberg et al., 2003). Deshalb sind transplantierte FA-Patienten ebenfalls Hochrisiko-Patienten und benötigen ein individuell angepasstes Management um die Prognose für das Langzeitüberleben zu verbessern (Rosenberg et al., 2004).

(B) Mosaikbildung





3.2. Mosaikbildung als Ursache für das Überleben bis ins Erwachsenenalter

Durch eine spontan auftretende Reversion einer Keimbahnmutation in einer hämatopoietischen Stamm- oder Vorläuferzelle können eine oder auch alle hämatopoietischen Linien korrigiert werden. Die Manifestation einer somatischen Reversion ist variabel. Nur ein Beispiel für eine intrauterine Mosaikbildung bei Zwillingen ist bekannt (FA-114, FA-115); ebenso gibt es Beispiele für die Ausbildung eines Mosaiks in der 1. Lebensdekade (FA-2). Das Vorliegen einer Mosaikkonstellation wird durch den MMC-Test nachgewiesen. Liegt ein Mosaik vor, dann sind sowohl die Spontanbruchraten der Chromosomen in Lymphozyten als auch die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber MMC verringert. Somit stellt die Mosaikbildung eine Art natürliche Gentherapie bei FA-Patienten dar und ermöglicht

ihnen ein längeres Überleben ohne hämatologische Komplikationen. Da die Reversion nur eine hämatopoietischen Stamm- bzw. Vorläuferzelle betrifft, wird das erhöhte Tumor-Risiko für diese Patienten nicht grundsätzlich reduziert (Rosenberg et al., 2004). Wie eine erfolgreiche HSZT ist auch die Mosaikbildung für das Ausbleiben einer aplastischen Anämie verantwortlich und erhöht somit die Wahrscheinlichkeit der Patienten alt genug zu werden um ein Malignom zu entwickeln. Aus diesem Grund sind Mosaik-Patienten ebenfalls abhängig von einem speziellen Management um solide Tumoren frühzeitig diagnostizieren und behandeln zu können.

3.2.1. Kasuistik 5: FA-71: Mosaikbildung Komplementationsgruppe FA-A



Bei der heute 43-jährigen Patientin wurde aufgrund einer aplastischen Anämie (bzw. Panmyelopathie) im Alter von acht Jahren zum ersten Mal der Verdacht auf eine Fanconi Anämie geäußert. Zu diesem Zeitpunkt (1973) lagen ihre Werte für Thrombozyten bei 25.000/ μ l, Erythrozyten bei 1,8 Mio./ml, der Hb bei 6,5g/dl und die Leukozyten bei 1.800/ μ l (siehe Abb. 1-4). Doch der weitere Verlauf ihres Lebens gleicht nicht mehr der typischen Klinik der FA. Somit stellt die heute 43-Jährige eine Minderheit von FA-Patienten dar, welche nach anfänglicher schwerer Beeinträchtigung des hämatopoietischen Systems ohne eine KMT das Erwachsenenalter erreichen.

Die Patientin wurde im Alter von acht Jahren von ihrem vesikalen Refluxleiden durch eine Operation nach Gregoir befreit und unterzog sich mit 15 Jahren einer Korrektur des rechten Daumens. In den folgenden Jahren war sie wegen eines Lymphödems am rechten Arm mehrmals in Behandlung. Erstaunlicherweise haben sich die Blutwerte der Patientin ab dem 25. Lebensjahr stabilisiert, teilweise sind die Werte sogar kontinuierlich angestiegen. So sind zum Beispiel ab dem Jahr 1990 die Thrombozyten stabil über 60.000/ μ l geblieben, sowie ab 1992 die Erythrozyten stabil über 3 Mio./ml und der Hb bei fast normwertigen 10 g/dl. Die

Leukozyten erholten sich erst später, blieben jedoch ab 2001 konstant über 2.000/ μ l. Bis ins Jahr 2004 erholten sich der Hb auf 14g/dl und die Erythrozyten auf 4,6 Mio./ml, was beides Normalwerten entspricht (siehe Abb. 3.2.-3.5.). Behandelt wurden die anfänglich niedrigen Werte mit diversen Transfusionen, mit Decortin während des Krankenhausaufenthalts in der Kindheit sowie mit Androgenen und Antibiotika. Die Therapie mit Androgenen und Decortin mit 12 Jahren beschränkte sich auf 6 Monate. Im Alter von 27 Jahren wurden bei der Patientin Kondylome der Vulva sowie eine Infektion mit HPV Typ 16 und 18 entdeckt. Ein paar Monate später wurde durch eine Biopsie und anschließende Probeexzision ein invasives Plattenepithel-Karzinom der Vulva gesichert. Mit 28 und 30 Jahren erhielt sie jeweils eine Laservaporisation eines M.Bowen an der Vulva. Zwei Jahre später fällt durch eine gezielte Untersuchung eine leichte Vergrößerung der Schilddrüse auf. In den folgenden Jahren erkrankte die Patientin zusätzlich an einem Plattenepithel-Karzinom der Mundschleimhaut und entwickelte immer wieder Dysplasien im Bereich der Vulva sowie der Mundschleimhaut. Aktuell wurden in einer Knochenmarkpunktion Zellklone mit chromosomalen Aberrationen entdeckt, welche ebenfalls im peripheren Blut nachweisbar waren. Dies deutet auf den Beginn einer AML bei der Patientin mit 43 Jahren hin.

Bei zuletzt gemessenen Blutwerten lagen die Thrombozyten bei 137.000/ μ l, der Hb bei 12,8 g/dl und die Erythrozyten über 4 Mio. Die Leukozyten stellten mit Werten zwischen 1.000 und 2.000/ μ l in der letzten Zeit das vordergründige hämatologische Problem dar.

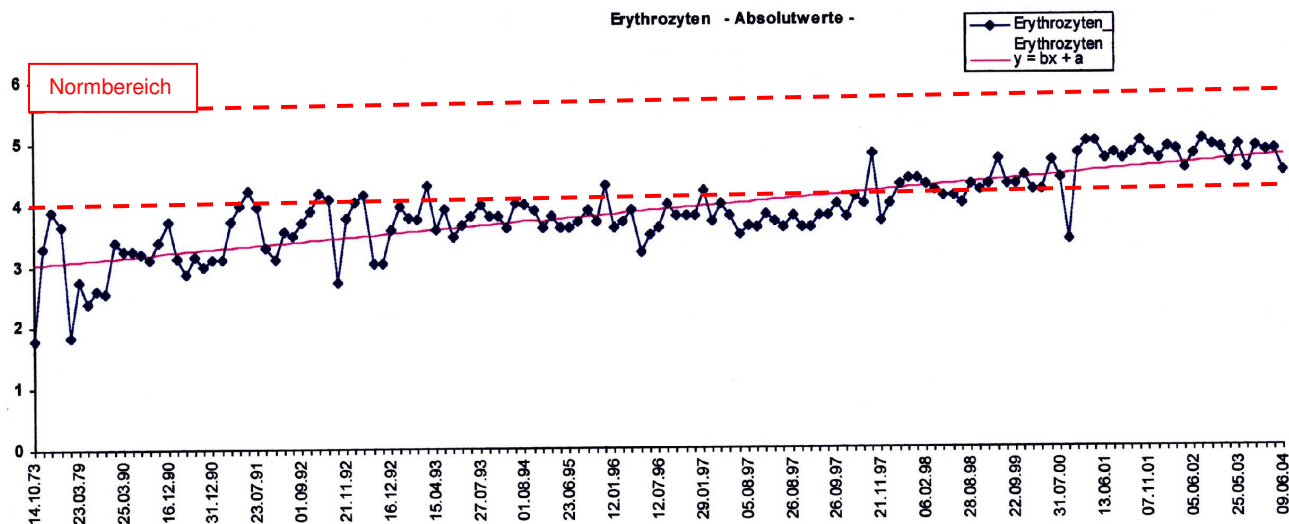


Abb. 3.2.: Erythrozytenwerte 1973 – 2004 (entspricht dem Altersabschnitt von 8 bis 39 Jahren)

Neben starken Oszillationen der Werte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Alter von 8 Jahren findet sich ein kontinuierlicher Anstieg der Erythrozytenwerte, die im Alter von ca. 34 Jahren die untere Grenze der Normwerte erreichen.

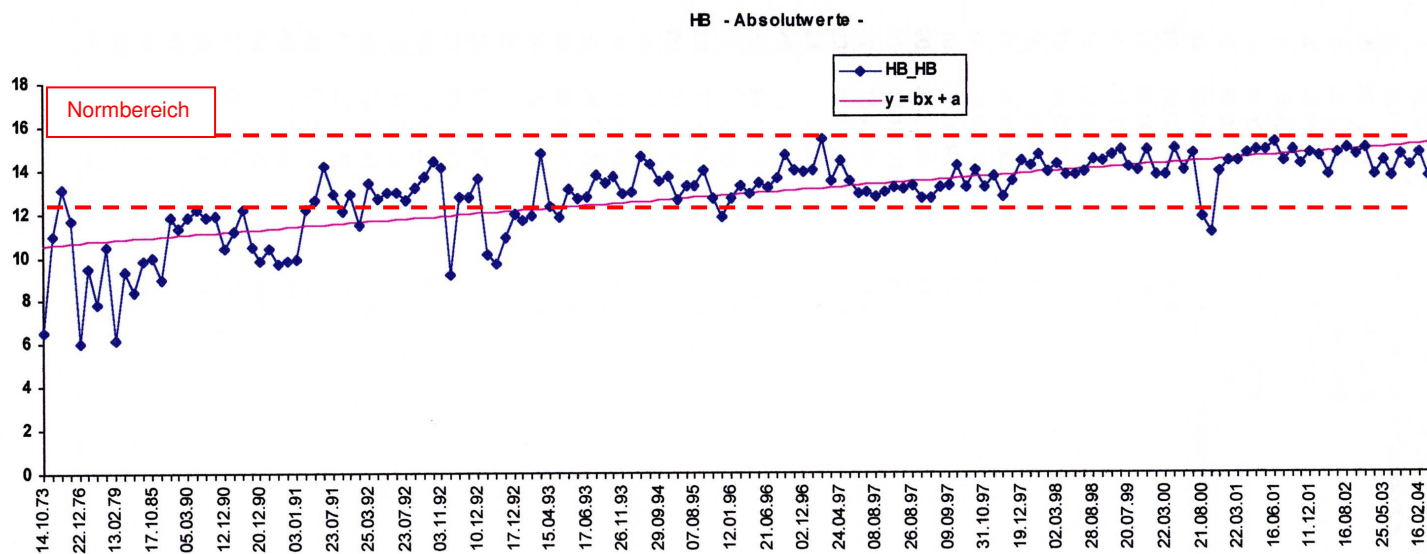


Abb. 3.3.: Hb-Werte 1973 – 2004 (entspricht dem Altersabschnitt von 8 bis 39 Jahren)

Auch die Hb-Werte waren anfänglich starken Schwankungen unterlegen, was durch die Manifestation einer aplastischen Anämie und mit Therapieversuchen durch Transfusionen erklärt werden kann. Im Alter von 27 Jahren lagen die Werte bereits im Normbereich.

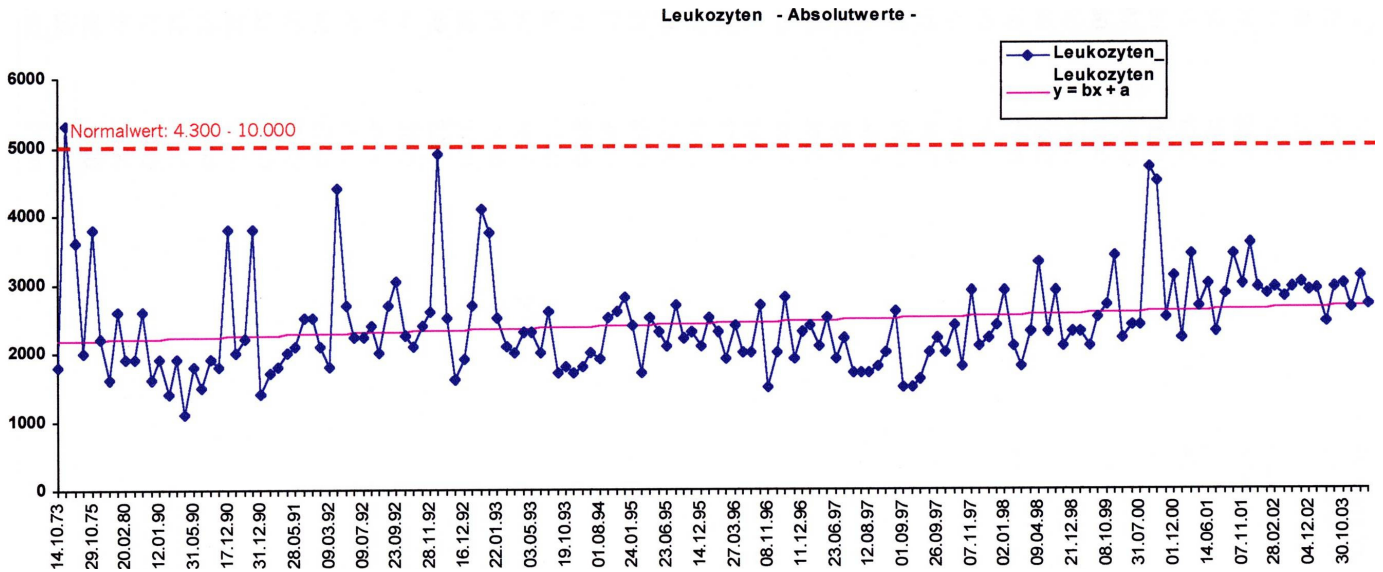


Abb. 3.4.: Leukozytenwerte 1973 – 2003 (entspricht dem Altersabschnitt von 8 bis 38 Jahren)

Starkes Absinken der Leukozyten zu Beginn der Erkrankung. Bis zum ca. 30. Lebensjahr sind die Werte durch einzelne Oszillationen gekennzeichnet, danach dann allmähliche Stabilisierung auf dennoch niedrigem Niveau. Seit dem 32. Lebensjahr wiederum leichter Anstieg der Leukozyten, jedoch weiterhin im Bereich einer mittelschweren Leukopenie. Mit 27 Jahren, zum Zeitpunkt der größten Schwankungen, erfolgte die Abtragung der Kondylome und die OP des Vulva-Karzinoms.

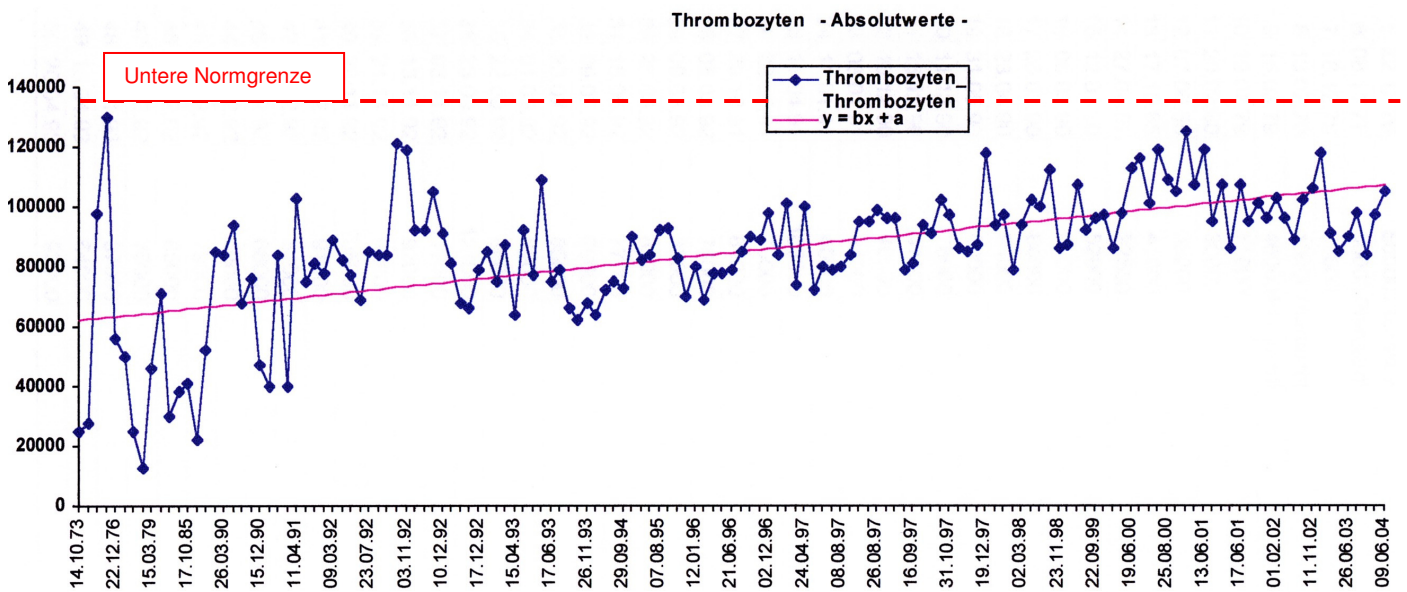


Abb. 3.5.: Thrombozytenwerte 1973 – 2004 (entspricht dem Altersabschnitt 8 bis 39 Jahre)

Bei Ausbruch der Krankheit starke Schwankungen mit niedrigstem Wert um ca. 1.000/ μ l. Nach wenigen, aber starken Oszillationen Stabilisierung der Thrombozytenzahlen ab dem ca. 28. Lebensjahr, jedoch mit Werten einer milden Thrombopenie. Ab einem Alter der Patientin von ca. 35 Jahren sinken die Thrombozytenwerte wieder leicht ab.

Es ist bekannt, dass Patienten mit relativ geringen Fehlbildungen und eher milden und atypischen Verläufen der Erkrankung häufiger Karzinome entwickeln, als solche mit typischem Verlauf (Alter et al 2003, Huck et al 2005; Rosenberg et al, 2008). Im Gegensatz dazu erreichen Patienten mit multiplen Fehlbildungen und frühzeitigem Knochenmarksversagen weniger häufig das Erwachsenenalter und damit auch seltener das Manifestationsalter der soliden Tumoren.

Eine interessante Frage ist nun, warum sich die Blutwerte der Patientin über die Jahre so kontinuierlich verbesserten. Dies könnte einerseits durch den Erfolg der Androgentherapie ab dem 8. Lebensjahr erklärt werden. Andererseits käme auch die Entwicklung einer Mosaikkonstellation aufgrund einer somatischen Reversion einer der beiden konstitutionellen Mutationen der Patientin in Frage. Letztlich könnte es sich bei dieser Patientin auch um ein Beispiel einer milden Mutation handeln, bei der das Vorhandensein von Restprotein zu einem protrahierten und mitigierten Krankheitsverlauf führt.

Untersuchung der Patientin auf Mosaikkonstellation (August 2008):

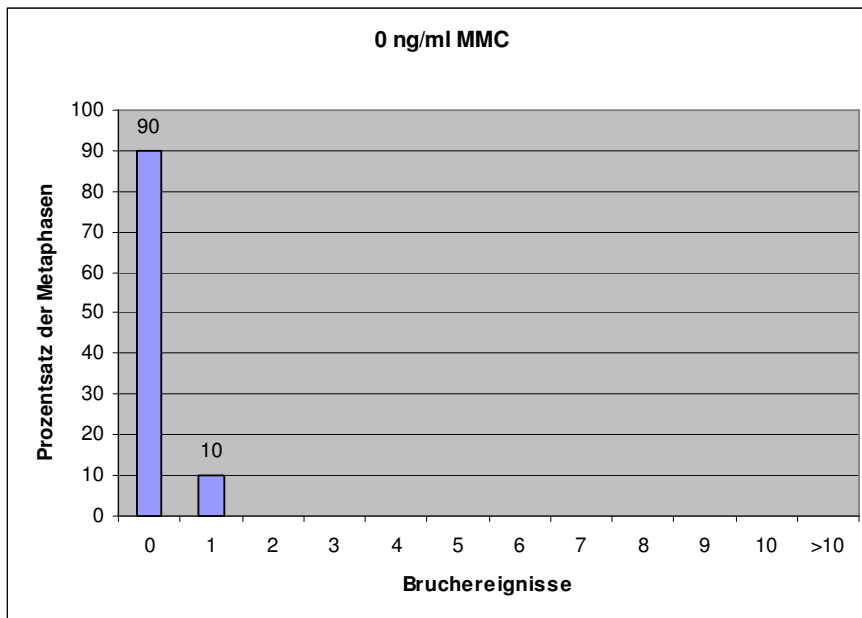


Abb. 3.6.: Darstellung der Bruchereignisse in der Metaphase ohne Zugabe von Mitomycin C: Diese Abbildung zeigt die für FA-Patienten relativ untypische hohe Stabilität der Metaphasen in den untersuchten Zellen. Zu erwarten wäre, dass die spontane Bruchrate wesentlich höher ist.

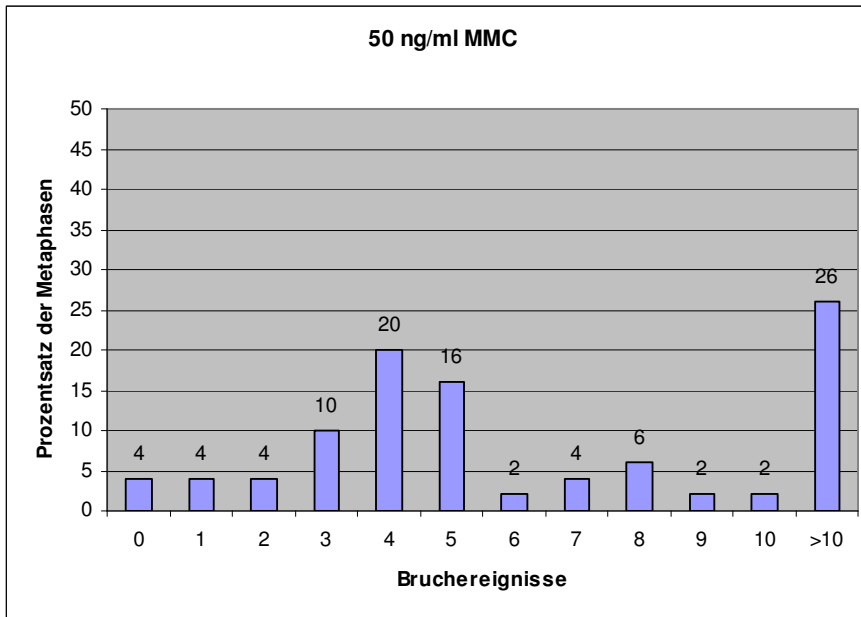


Abb. 3.7.: Darstellung der Bruchereignisse in der Metaphase nach Zugabe von 50ng/ml Mitomycin C:

Hier wird sichtbar, dass die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber MMC charakteristischerweise gestiegen ist. Ca. ein Viertel aller untersuchten Zellen weisen mehr als 10 Bruchereignisse auf. Auffällig ist die Häufung von Metaphasen mit 3-5 Bruchereignissen pro Zelle. Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer Mosaikkonstellation sind die 4 Metaphasen, in denen es trotz MMC-Exposition nicht zu Chromosomenbrüchen gekommen ist. Das bedeutet, dass diese Zellen resistent gegenüber MMC sind. Andererseits finden sich 26 Zellen mit mehr als 10 Brüchen pro Zelle, die als typische FA-Zellen zu werten sind.

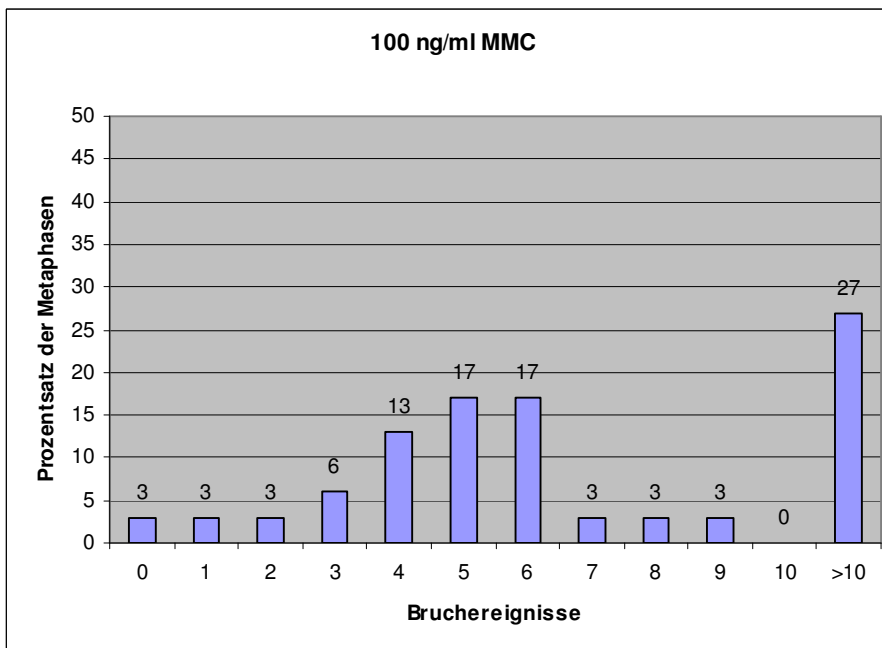


Abb. 3.8.: Darstellung der Bruchereignisse in der Metaphase unter Zugabe von 100ng/ml Mitomycin C:

Abb. 3.8.: Darstellung der Bruchereignisse in der Metaphase unter Zugabe von 100ng/ml Mitomycin C:

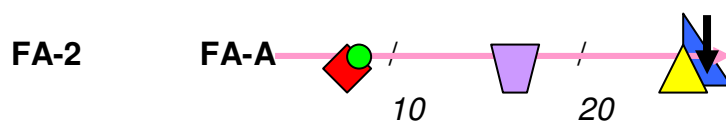
Auch hier ist eine deutlich erhöhte Empfindlichkeit der Zellen gegenüber dem DNA-schädigenden Agens MMC durch erhöhte Bruchereignisse in mehr als einem Viertel der Zellen erkennbar. Doch von größter Relevanz in Hinblick auf die Frage der Mosaikkonstellation sind die drei Zellen ohne jegliche DNA-Brüche bei hoher MMC-Konzentration. Dies lässt auf die Ausbildung eines inkompletten Mosaiks schließen.

Der vorliegende Fall zeigt exemplarisch, dass FA-Patienten, welche das Erwachsenenalter erreichen, ein hohes Risiko für die Entwicklung von Plattenepithel-Karzinomen haben. Deshalb ist es wichtig ein adäquates Screening für Schleimhautveränderungen anzuwenden, welches gynäkologische Untersuchungen schon ab der Menarche einschließt. Denn es handelt sich hier, wie an diesem Beispiel ersichtlich ist, um schnell wachsende Tumoren, die frühzeitig erkannt und effizient behandelt werden müssen (Roginsky R., Thurman AR, Underwood PB Jr, Smith MT).

Eine Reihe von Literaturberichten weisen darauf hin, dass eine Anzahl von FA-Patienten mit milden Mutationen oder einer frühen Mosaikentwicklung erst dann diagnostiziert wird, wenn in der Behandlung von Malignomen Komplikationen auftreten, wie z.B. Panzytopenie. Dies verdeutlicht die Kasuistik 12 (unter Punkt 3.3.3.).

3.2.2. Kasuistik 6: FA-2: Mosaikbildung Komplementationsgruppe FA-A

Quelle: Manoharan, Hopkins *et al* (1991), Manoharan *et al* (2006)



Bei der Patientin wurde im Alter von 7 Jahren die Fanconi Anämie diagnostiziert. Sie präsentierte typische Skelettfehlbildungen und Veränderungen der Haut, sowie

eine Panzytopenie und hypoplastisches Knochenmark. Die Familienanamnese war unauffällig, ihre Eltern und Geschwister sind gesund. Mit 16 Jahren stabilisierten sich ihre Blutwerte spontan und mit 20 Jahren zeigte sie einen normalen Hb von 14,6g/dl, Leukozyten von 5.300/ μ l und eine Thrombozytenzahl von 92.000/ μ l. Diese Werte begründen den Verdacht auf eine somatische Reversion mit der Entwicklung eines Mosaik-Status.

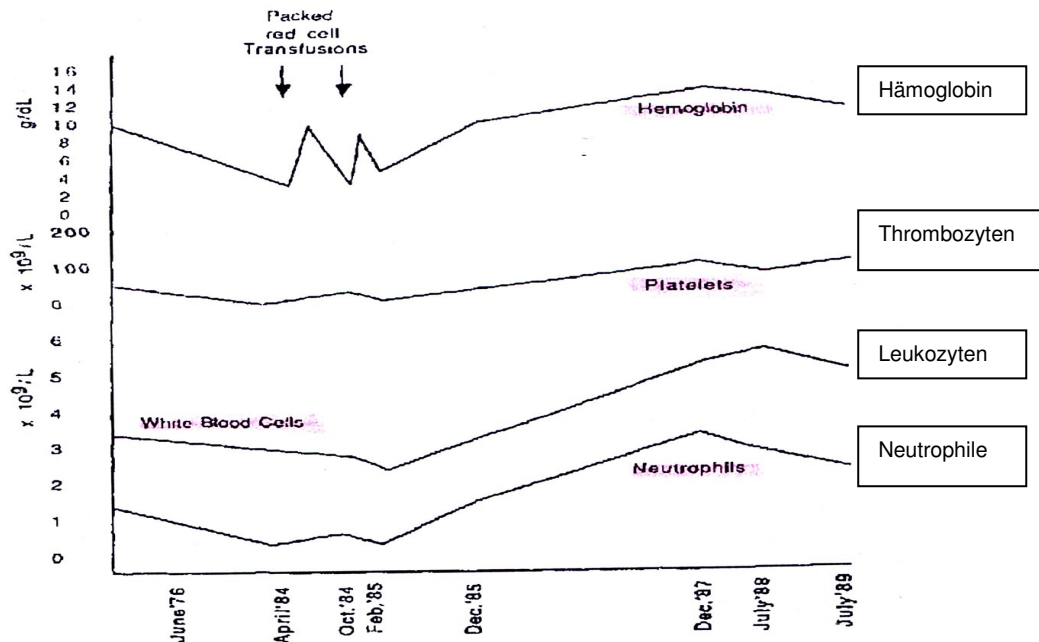


Fig. 1. Serial blood counts.

Quelle: Hopkins et al (1991)

Abb. 3.9.: Schematische Darstellung der Blutwerte von 1976 bis 1989 (entspricht 6. bis 19. Lebensjahr der Patientin).

Sichtbar ist ein stetiges Absinken der Blutwerte bis zu einem Alter von 15 Jahren, zwei Peaks der Hämoglobin-Kurve zeigen den kurzfristigen Erfolg zweier Transfusionen. In der Folge ist ein kontinuierlicher Anstieg der Zellzahlen bis zum 20. Lebensjahr erkennbar.

Erst im Alter von 24 Jahren wurden die Blutwerte der Patientin wieder auffällig. So lagen der Hb bei 11,9 g/dl, die Leukozyten bei 2.900/ μ l und die Thrombozyten bei 28.000/ μ l. Außerdem zeigte die Knochenmarkspunktion eine Myelodysplasie. Zu diesem Zeitpunkt war die Frau im dritten Monat schwanger. Trotz einer Komplikation (HELLP-Syndrom) während der Schwangerschaft brachte sie in der 28. Woche gesunde Zwillinge zur Welt. Bereits sieben Monate später entwickelte die Patientin ein invasives Vulva-Karzinom, welches eine radikale Vulvektomie und perioperative Thrombozyten-Transfusionen sowie eine antibiotische Abdeckung

erforderlich machte. Während der nächsten zwölf Monate erlitt die Patientin mehrere Infekte und eine schwere Panzytopenie (Hb 8,4 g/dl, Leukozyten 950/ μ l und Thrombozyten 6.000/ μ l).

Mit 26 Jahren (im August 2005) erhielt die Frau eine allogene Stammzelltransplantation, die sie relativ gut überstand. Nach der Transplantation erholten sich ihre Blutwerte wieder (Hb 10,2 g/dl, Leukozyten 6.900/ μ l und Thrombozyten 31.000/ μ l). Allerdings entwickelte sie eine Graft-versus-Host-Reaktion und zwei Monate später erkrankte sie an einer schweren Staphylokokken-Pneumonie. Trotz intensivmedizinischer Betreuung verstarb die junge Frau zwei Wochen später.

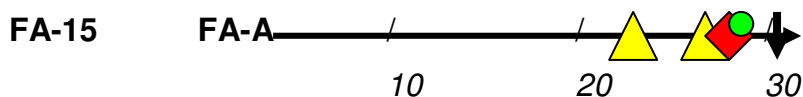
Diese sehr eindrückliche Krankengeschichte zeigt, dass die Verbesserung der Blutwerte durch eine vermutliche Mosaikbildung nicht auf Dauer aufrechterhalten wurde. Eine permanente „Heilung“ des Knochenmarkdefektes durch Mosaikbildung ist daher nicht in jedem Fall zu erwarten.

Betrachtet man den Krankheitsverlauf dieser jungen Frau, liegt die Vermutung nahe, dass sich unerkannte FA-Patienten unter onkologischen Patienten des jungen Erwachsenenalters befinden. Jedoch werden sie nicht früh genug als solche identifiziert, da sie mitunter die Erstmanifestation nur unter einer Therapie, beispielsweise Chemotherapie oder Radiatio, entwickeln. Von Bedeutung sind hierbei wiederum einerseits fehlende oder spontan rückläufige hämatologische Manifestationen im Kindesalter und andererseits gering ausgeprägte bis nicht vorhandene Fehlbildungen. Besonders bei Patienten mit blanden Verläufen, die bereits in der Kindheit diagnostiziert wurden, ist es sinnvoll trotzdem Behandlungspläne aufzustellen. Wie sich in mehreren Literaturfällen gezeigt hat, entwickeln solche Patienten später ein Knochenmarkversagen, an dessen Folgen sie meistens versterben. Deshalb wurden viele Kasuistiken von Patienten über dem 20.Lebensjahr eingesehen, um eventuell Aussagen über einen effizienten und individuellen Behandlungsplan treffen zu können. Von großer Bedeutung ist die Frage nach der Planung des Transplantationszeitpunktes. Für FA-Patienten würde sich eine rechtzeitige Stammzelltransplantation mit großer Sicherheit positiv auf den weiteren Verlauf der Krankheit auswirken. Ein anderer Punkt ist, dass die

Suche nach einem geeigneten Stammzellspender wesentlich früher gestartet werden muss und somit viel effektiver ist.

3.2.3. Kasuistik 7: FA-15: Mosaikbildung Komplementationsgruppe FA-A

Quelle: Bremer et al., 2002



Trotz verschiedener somatischer Anomalien (z.B. Kleinwuchs, Café-au-lait-Flecken, Daumenaplasie links) wurde der Patient im Alter von 24 Jahren das erste Mal klinisch auffällig durch ein inoperables Plattenepithel-Karzinom der Zungenbasis mit bilateralen zervikalen Lymphknotenmetastasen. Zu diesem Zeitpunkt wurden keinerlei hämatologische Auffälligkeiten gefunden (Hb 14,8 g/dl, Leukozyten 9.200/ μ l und Thrombozyten 333.000/ μ l). Als erste Maßnahme erhielt der Patient eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit zeitgleicher Gabe eines Zyklus Carboplatin. Der zweite Zyklus wurde wegen der Entwicklung einer Panzytopenie drei Wochen nach dem ersten Zyklus ausgelassen. Die Blutparameter hatten sich zu diesem Zeitpunkt verschlechtert (Hb 8,4 g/dl, Leukozyten 1.700/ μ l und Thrombozyten 88.000/ μ l). Während der Radiotherapie litt der Patient unter einer schweren Mucositis, weshalb zeitweise eine parenterale Ernährung vorgenommen werden musste. Durch die anhaltende Mucositis wurde weiterhin eine konventionell fraktionierte Bestrahlung verabreicht und der Patient erholte sich von der Mucositis nach Ende der Therapie. Durch die Radiotherapie konnte eine komplette Remission des Primärtumors erreicht werden. Daraufhin wurden die persistierenden Lymphknotenmetastasen 14 Tage nach Ende der Radiatio in einer Neck-Dissektion entfernt. In den nächsten fünf Jahren konnte kein Rezidiv oder Zweittumor in dieser Region festgestellt werden. Allerdings kam es zu Spätfolgen der Behandlung, wie einer moderat ausgeprägten Hautfibrose und einer retromandibulären Depigmentation.

Fünf Jahre nach der Erstdiagnose präsentierte der Patient ein Plattenepithel-Karzinom des Analkanals im Anfangsstadium. Nach einer Sphinkter-erhaltenden

lokalen Exzision wurde eine postoperative Bestrahlung vorgenommen. Diese Behandlung wurde gut toleriert, doch zeigten sich leichte Hautreaktionen. Nach vier Monaten wurde bei dem Patienten ein operables Plattenepithel-Karzinom des Mundbodens diagnostiziert, welches als Zweittumor gedeutet wurde. Der Patient wurde zum wiederholten Mal mit einer Radio-Chemotherapie behandelt, welche er gut tolerierte. Als Begleiterscheinung trat eine moderate Mucositis auf. Hämatologische Symptome (Thrombozyten 63.000/ μ l, Hb 9,5 g/dl) verschwanden eigenständig nach Ende der Therapie.

Nach einer stabilen Phase von drei Monaten verstarb der Patient aufgrund einer rasant verlaufenden Tumorprogression.

Das Vorliegen einer Fanconi Anämie bei diesem Patienten wurde trotz körperlicher Auffälligkeiten bis zum Auftreten eines Zweittumors nicht bedacht. Zytogenetisch wurde der Verdacht auf das Vorliegen eines Mosaiks erst nach Diagnose des dritten Primärtumors bestätigt.

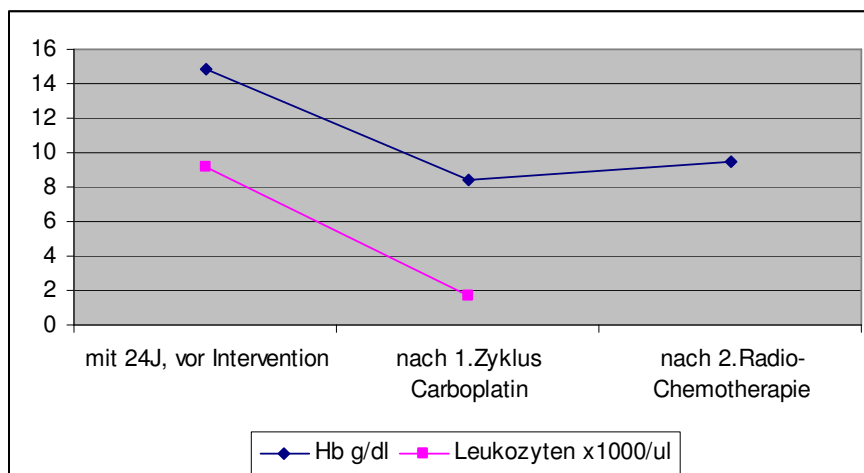


Abb. 3.10.: Darstellung der Schwankungen des Hb und der Leukozyten unter der Therapie des Patienten. Ersichtlich wird die Abnahme der Blutzellen durch Chemotherapeutika.

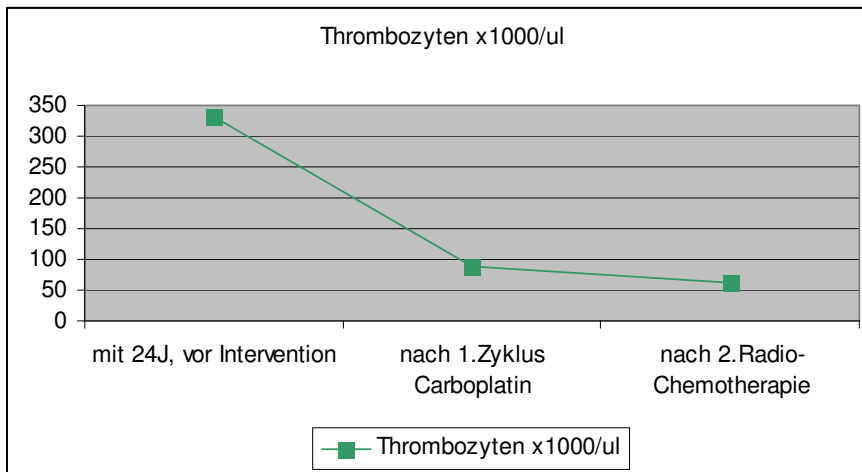
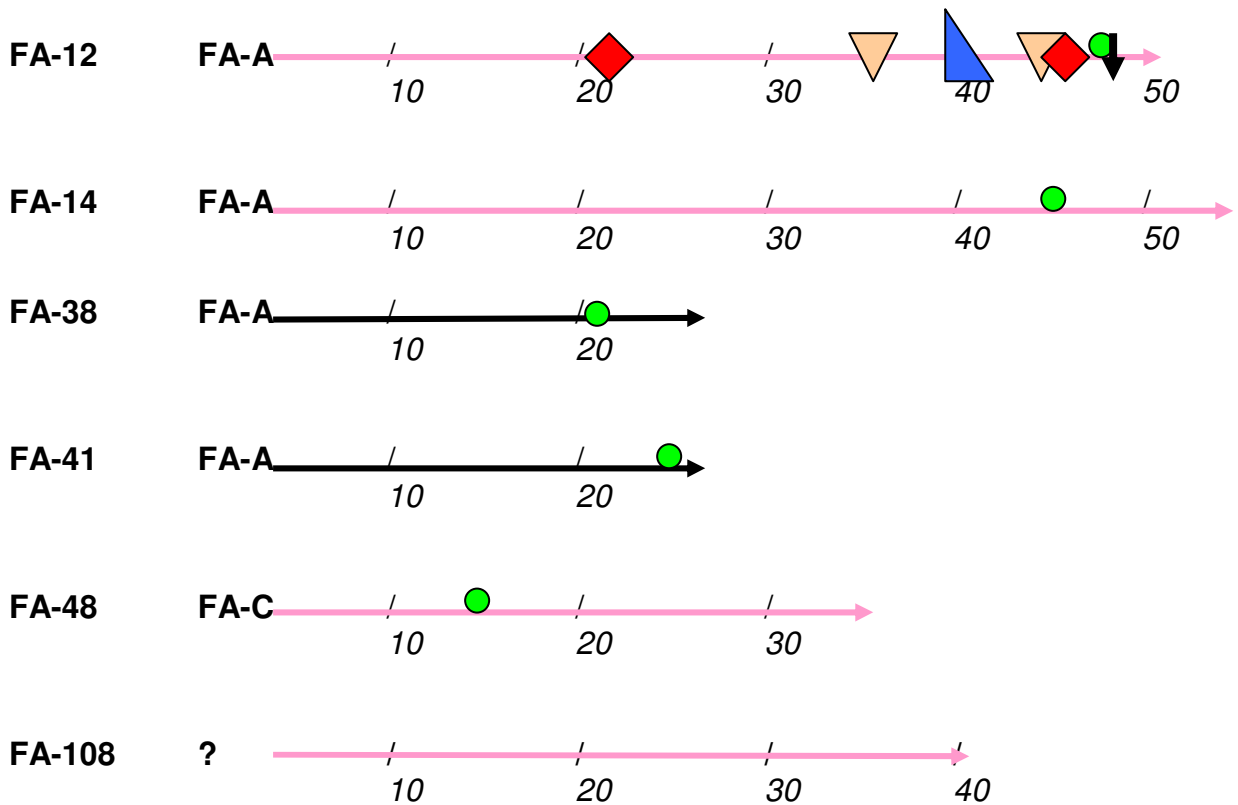


Abb. 3.11.: Darstellung der Schwankungen der Thrombozyten-Werte während der Therapie des Patienten. Auch hier fällt eine deutliche Abnahme der Blutplättchen durch die erfolgten Chemotherapien auf.

Aus dem Krankheitsverlauf des eben beschriebenen Patienten lässt sich exemplarisch der Krankheitsverlauf eines FA-Patienten mit relativ frühzeitiger Bildung einer Mosaikkonstellation ablesen. Durch fehlende hämatologische Manifestation in der Kindheit wird der Patient erst nach einem Zweittumor diagnostiziert. Eine Mosaikbildung ist in der Regel verantwortlich für fehlende hämatologische Symptome durch suffiziente Hämatopoese. Trotzdem haben diese Patienten weiterhin ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen, da Reversionen lediglich hämatopoietische Zellen betreffen. Daher ist es notwendig einen Patienten mit einem Malignom in einem frühen Erkrankungsalter, auch wenn lediglich gering ausgeprägte körperlichen Auffälligkeiten vorliegen, einer zytogenetischen Untersuchung zu unterziehen. Im Falle eines kompletten Mosaiks ist die FA nur durch die Untersuchung kultivierter Hautfibroblasten nachweisbar. Das bedeutet, dass bei dringendem Verdacht auf das Vorliegen der FA im Falle eines negativen MMC-Tests an Blutlymphozyten eine weitere Diagnostik an Hautfibroblasten vorgenommen werden sollte.

(C) Milde Mutation



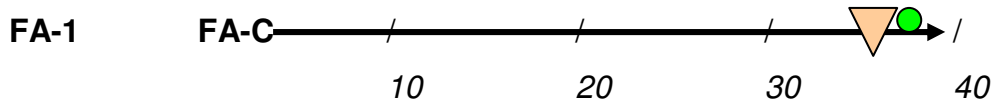
3.3. Milde Mutationen als vermutliche Ursache des Überlebens ins Erwachsenenalter

Eine milde Mutation beschreibt das Vorliegen einer Mutation in einem FA-Gen, die weniger schwerwiegende Auswirkungen für den Betroffenen hinsichtlich des Krankheitsverlaufes und der Ausprägung hat. Ursächlich für einen milderen Verlauf ist das Vorhandensein eines zwar veränderten, aber ausreichend stabilen Proteins, das eine suffiziente Restaktivität aufweist. Dadurch sind die Zellen von Betroffenen ausreichend stabil, sodass sich hämatologische Komplikationen deutlich später manifestieren.

3.3.1. Kasuistik 8: FA-1: Milde Mutation

Komplementationsgruppe C

Quelle: Rubinstein et al., 1997



Der Patient wurde von einer 35jährigen Mutter nach einer komplikationslosen Schwangerschaft mit einem Gewicht von 2600g zur Welt gebracht. Mit zwei Monaten fiel er wegen zunehmendem Gewichtsverlust auf. Es bestand eine Mikrozephalie mit einem Kopfumfang <2.Perzentile; Länge und Gewicht waren unterhalb der 3.Perzentile. Weiterhin fanden sich eine Aplasie der Mittelhandknochen beidseits und eine Hypoplasie des linken Daumens. Der rechte Daumen fehlte völlig, ebenso die linke Niere. Im Alter von 5 Jahren wurde ein ventrikuloseptaler Defekt entdeckt. Es bestand ein Rechtsschenkelblock, welcher im Alter von 30 Jahren die Implantation eines Herzschrittmachers erforderlich machte. Der Patient wies folgende zusätzliche Fehlbildungen auf: ein cross-over der Vena cava inferior, eine penile Hypospantie, eine Anomalie der 3.Rippe, eine milde Thoraxskoliose und einen kongenital verengten Gehörgang beidseits. Das Blutbild war stets unauffällig. Im Erwachsenenalter ist der Patient weiterhin kleinwüchsig, hat eine Mikrophthalmie, zeigt hyperpigmentierte Hautareale, eine Gynäkomastie, sowie eine bilaterale kutane Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe.

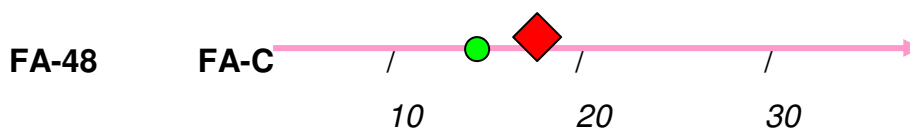
Mit 20 Jahren litt der Patient an immer häufiger auftretender Dyspnoe und mit 25 Jahren konnte man radiologisch bereits Veränderungen des Lungenparenchyms erkennen. Aufgrund der Verschlechterung der Lungensituation stellte er im Alter von 32 Jahren, nach einem Zeitraum von 21 pack-years, das Rauchen endgültig ein.

Mit 38 Jahren bietet der Patient eine vorgealterte Erscheinung sowie trockener Husten, deutliche Rasselgeräusche und Petechien. Das Labor ist normwertig, die Erythrozyten sind lediglich etwas makrozytär. Nach einer initialen Therapie mit TMP-SMX kam es zu einem rapiden Abfall der Blutwerte, die sich erst nach Absetzen der Therapie erholten. Vier Monate später kam es nach einer mit Antibiotika behandelten Bronchitis zu einer Panzytopenie. Erst zu diesem

Zeitpunkt, im Alter von 38 Jahren, wurde die Fanconi Anämie diagnostiziert. Der Patient gehört zur Untergruppe FA-C.

Dieser Patient illustriert die Problematik der verspäteten Diagnosestellung. Einige der erwachsenen FA-Patienten werden häufig erst bei einem fehlenden Ansprechen auf eine Therapie diagnostiziert. Deshalb ist es wichtig, bereits bei Kindern mit kongenitalen Fehlbildungen die Möglichkeit einer FA durch eine Zellzyklusanalyse auszuschließen, selbst wenn bei diesen Patienten keinerlei hämatologische Manifestationen im Sinne einer FA vorliegen.

3.3.2. Kasuistik 9: FA-48: Milde Mutation Komplementationsgruppe FA-C



Bei der heute fast 35 Jahre alten Patientin wurde mit 14 Jahren die Fanconi Anämie aufgrund der Diagnose bei ihrer jüngeren Schwester diagnostiziert. Diese zeigte hämatologische Auffälligkeiten und verstarb ein Jahr nach Diagnosestellung, im Alter von 10 Jahren, an Knochenmarkversagen. Die Patientin wurde mit einem Gewicht von 3950 g und einer Größe von 55cm geboren und zeigte bis auf einen offenen Ductus Botalli und eine Beckenriere links keine körperlichen Auffälligkeiten. Die Blutwerte der Patientin waren relativ stabil, sie benötigte nur zeitweilig eine Androgentherapie. Sie erhielt lediglich zwei Erythrozytentransfusionen, die aufgrund einer Darmblutung erforderlich waren. Mit 18 Jahren entwickelte die Patientin eine durch die Gabe von ASS ausgelöste Hämolyse, die mit Cortison behandelt wurde. Daraufhin manifestierte sich ein Diabetes mellitus.

Das weitere Leben der Patientin gestaltete sich komplikationsarm. Die zuletzt gemessenen Blutwerte präsentierten sich wie folgt: Hb 8-10 g/dl, Thrombozyten ca. 40.000/ μ l und Leukozyten ca. 1.800/ μ l.

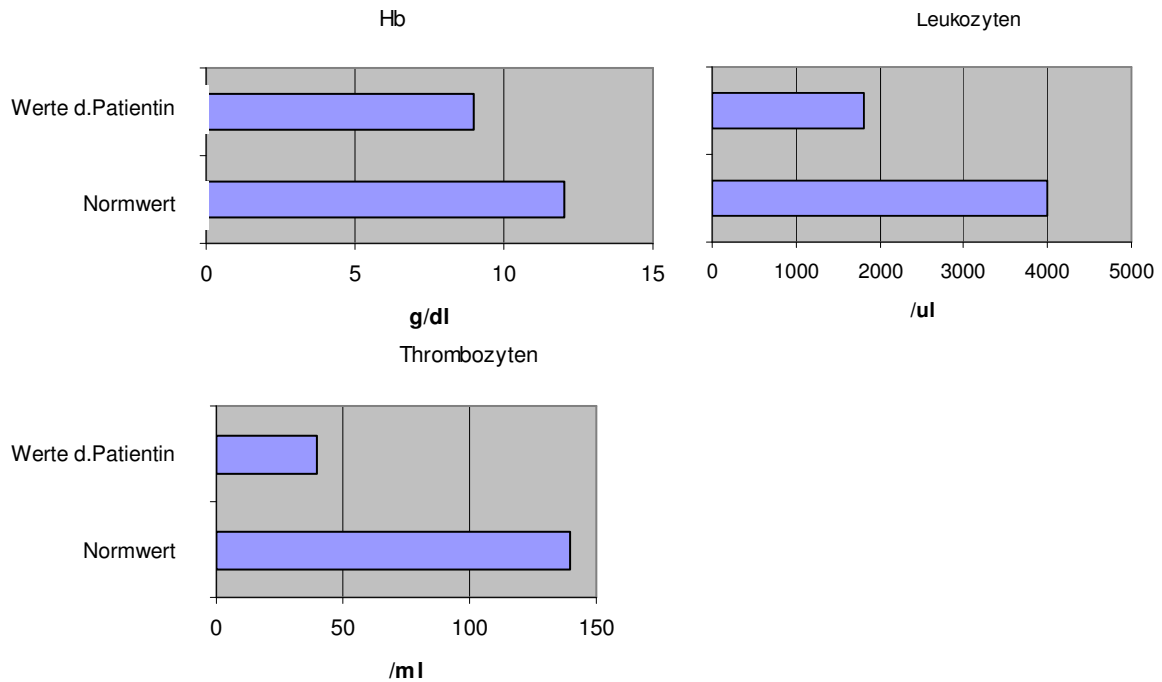


Abb. 3.12.: Grafische Darstellung der zuletzt gemessenen Blutwerte der Patientin im Vergleich zur unteren Grenze des Normbereiches.

Zwar sind die Blutwerte der beschriebenen Patientin seit Jahren stabil, doch zeigt die Abbildung, dass die Zellzahlen zum Teil deutlich unter der Norm liegen und somit eine hämatologische Manifestation vorliegt, wenn auch moderat ausgeprägt.

Die Patientin ist letzten Angaben zufolge wohlauf und führt ein normales Leben. Sie absolvierte eine Ausbildung zur Krankenschwester und bildet derzeit selber Krankenschwestern aus.

Sie stellt somit ein Beispiel für den klassischen Verlauf der Fanconi Anämie mit einer milden Mutation dar. Es sind weder auffällige körperliche Fehlbildungen, noch ein früher Beginn einer Panzytopenie zu finden. Eine hämatologische Manifestation ist bei der Patientin aufgrund ihrer niedrigen Blutwerte dennoch vorhanden, doch die relative Stabilität der Zellzahlen gewährleistet ihr ein normales Leben führen zu können. Bei der Patientin wurde nachgewiesen, dass im FANCC-Gen die Mutation c.67delG homozygot (im kodierenden Exon 1 und 2) vorliegt.

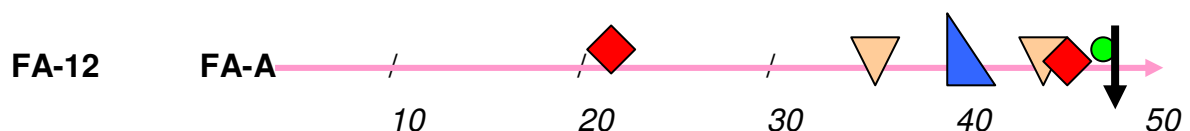
Die Mutation der Patientin FA-48 ist die häufigste Mutation im FANCC-Gen in Norddeutschland bzw. Nordeuropa und in den Niederlanden (Joenje et al., 1996).

Zwei Mutationen, eine im Exon 1 (c.67delG) und eine im Exon 4 (IVS4+4A>T) stellen 90% der bekannten Mutationen im FA-C-Gen dar. Die Mutation c.67delG resultiert in einem milden Phänotyp, wo hingegen IVS4+4A>T mit einem schweren Phänotyp korreliert. Alle Zelllinien mit einer c.67delG Mutation exprimieren ein Polypeptid, FRP-50 (FAC related protein), welches in allen Zellreihen mit der Spleißmutation fehlt. Generell scheinen Mutationen in Exon 1 einen milden Phänotyp zu verursachen. Im Gegensatz dazu bedingen Mutationen in Exon 4, 6 oder 14 einen schwereren Krankheitsverlauf. Für die milde Form der FA könnte die Expression einer spezifischen Isoform eines FAC-Polypeptides verantwortlich sein, welche eine partielle Restfunktion des Wildtyp-Proteins beibehält. Es wurde gezeigt, dass eine ektopische Überexpression des FRP-50-Proteins die MMC Empfindlichkeit von FA-C-Zellen teilweise korrigiert. Das bedeutet, dass das Vorhandensein des Proteins FRP-50 über die Ausprägung des Phänotyps bei FA-C-Patienten entscheidet. Eine Mutation in Exon 1 des FANCC-Genes stellt demzufolge eine milde Mutation dar. Patienten mit der c.67delG Mutation zeigen selten Skelettanomalien und entwickeln hämatologische Komplikationen erst später.

Es ist daher denkbar, dass die Inzidenz von FA aktuell höher ist als angenommen. DEB-Tests haben eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität, die als zusätzliche Diagnostik bei Patienten mit aplastischer Anämie oder Leukämie durchaus bedacht werden sollten, selbst wenn diese Patienten keinerlei kongenitale Fehlbildungen aufweisen (Yamashita et al., 1996).

3.3.3. Kasuistik 10: FA-12: Milde Mutation Komplementationsgruppe FA-A

Quelle: Huch et al, 2006; Höhn K., 2009



Bei der Patientin wurde im Alter von 23 Jahren erstmals eine Leukopenie diagnostiziert, nachdem Kindheit und Jugend hinsichtlich hämatologischer Komplikationen unauffällig verliefen. Bemerkbar machte sich die Leukopenie durch

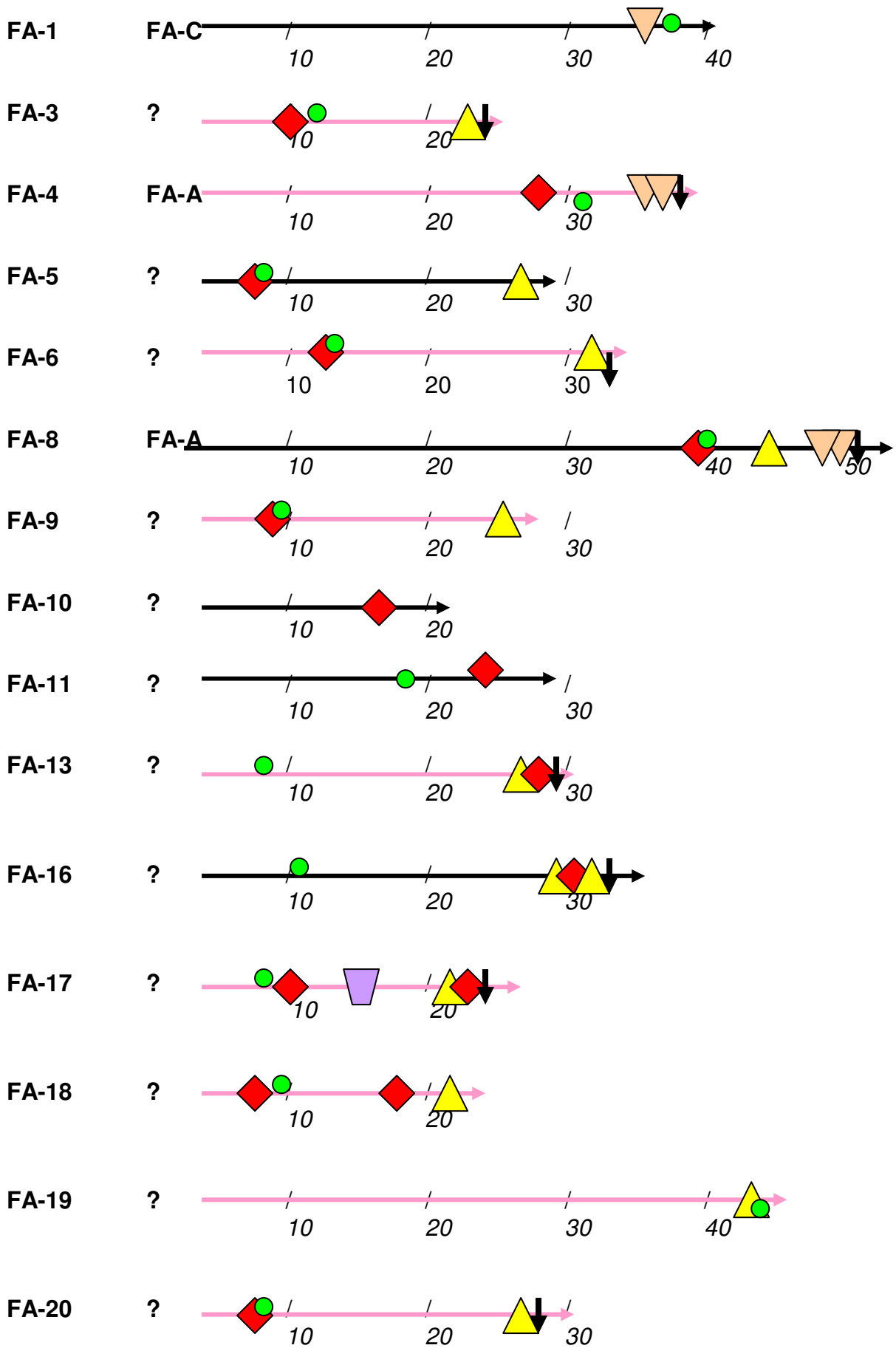
eine vermehrte Infektanfälligkeit der jungen Frau. Mit 33 Jahren kam es zusätzlich zu einem Abfall der Thrombozytenzahlen. Untersuchungen des Knochenmarks jedoch blieben unauffällig. Bereits im Alter von 37 Jahren erkrankte die Patientin an einem rechtsseitigen Brustkrebs. Die anschließende operative Entfernung und adjuvante Bestrahlung der Brust überstand sie mit niedrigen, aber stabilen Blutwerten. Doch schon mit 45 Jahren kam es zu einem ebenfalls bösartigen Zweittumor in der linken Brust. Obwohl man sich nach der Knochenmarkbiopsie für eine Chemotherapie entschied, kam es schon nach dem ersten Zyklus zu gravierenden Nebenwirkungen. Erst nach einer fünfmonatigen Therapie mit Wachstumsfaktor G-CSF und Thrombozytenkonzentraten, konnte eine Bestrahlung der linken Brust vorgenommen werden. Im 49. Lebensjahr kam es zu einer progredienten Verschlechterung des Blutbildes, welche ein Myelodysplastisches Syndrom als Ursache hatte. Aufgrund der bisherigen Krankengeschichte wurde nun eine genetische Testung der Patientin vorgenommen. Im Rahmen einer zellanalytischen Untersuchung wurde die Fanconi Anämie diagnostiziert. Die Patientin gehörte der Komplementationsgruppe A an. Weiterhin konnten zwei Mutationen in diesem Gen identifiziert werden: in einem Allel eine Stop-Mutation (1230G>A in Exon 14) und im anderen Allel eine Missense-Mutation (1549C>T in Exon 16). Diese Missense-Mutation resultiert in einem Wildtyp-FA-Protein, welches in der Lage ist den Ausfall im FA/BRCA-Pathway weitestgehend zu korrigieren. Diese seltene Missense-Mutation, die in nicht mehr als 100 Allelen in Deutschland gefunden wurde, repräsentiert eine milde Mutation bestehend aus einem milden zellulären und klinischen Phänotyp.

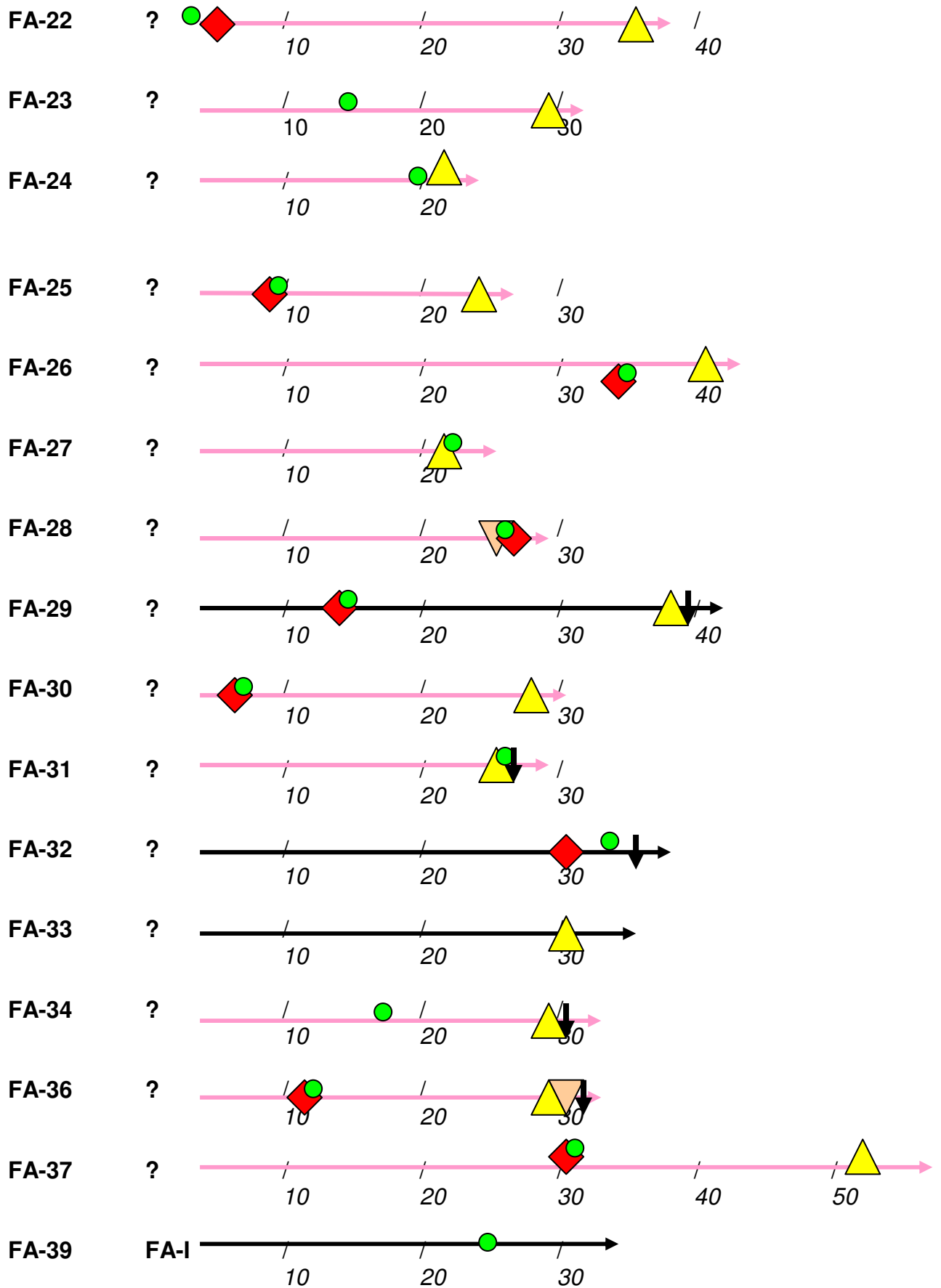
Als die Patientin kurze Zeit nach der Diagnosestellung eine sekundäre AML entwickelte, entschied sie sich schließlich für eine hämatopoietische Stammzelltransplantation. Im weiteren Verlauf entwickelte sie leider schwere Komplikationen und verstarb ca. zwei Monate nach der Transplantation an einer schweren Pneumonie und intrazerebralen Läsionen.

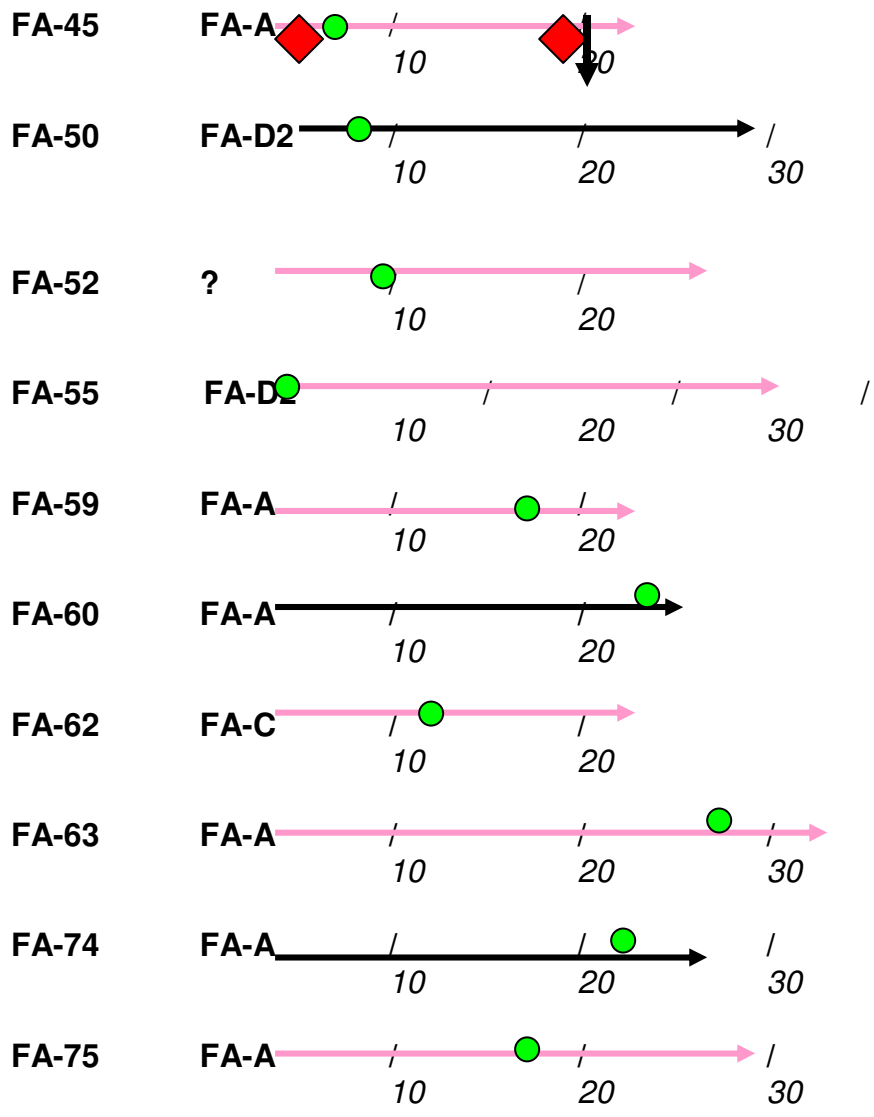
Diese Patientin FA-12 ist ein Beispiel dafür, dass gerade FA-Patienten mit fehlenden hämatologischen Symptomen in ihrer Kindheit oder Jugend und geringen bzw. fehlenden Anomalien nicht rechtzeitig diagnostiziert werden. Das hat eine fehlende adäquate Behandlung dieser Patienten zur Folge. Es zeigte sich,

dass in höherem Alter bei FA-Patienten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit maligne Tumoren auftreten, die einer rechtzeitigen Erkennung und speziellen adjuvanten Behandlung bedürfen. So ist es wichtig FA-Patienten mit niedrigeren Dosen zu bestrahlen und niedrigere Dosen an Chemotherapeutika zu verwenden. Da die Fanconi Anämie ein Chromosomeninstabilitäts-Syndrom ist, können zu hoch dosierte adjuvante Therapien den Patienten mehr schaden als Nutzen bringen. (Rosenberg et al, 2004;) Bei der beschriebenen Patientin FA-12 wurde eine milde Mutation nachgewiesen. Dies spiegelt sich auch in ihrem Krankheitsverlauf und in ihrer geringen Ausprägung von Fehlbildungen wider. Denn im Gegensatz zur Patientin FA-71 entwickelte sie deutlich später hämatologische Auffälligkeiten (Vergleich FA-71 Panzytopenie mit acht Jahren, FA-12 Leukopenie mit 23 Jahren). Auch der Entstehungszeitpunkt von Malignomen unterscheidet sich deutlich um 10 Jahre und in der Art der Tumoren. Die Patientin FA-71 erleidet Rezidive und einen oralen Zweittumor, hingegen entwickelt FA-12 einen Zweittumor erst nach acht Jahren. Hierdurch wird der Unterschied zwischen einer milden Mutation und einer Mosaikbildung deutlich. Diese Fälle stellen nur Beispiele für einen möglichen Krankheitsverlauf bei entsprechender Genetik dar. Das lange Zeit stabile Blutbild und das relativ späte Auftreten von Malignomen spricht für eine milde Mutation, denn es sind nicht nur hämatopoietische Zellen betroffen, sondern auch alle anderen Zellen im Körper. Die frühe Verringerung der Zellzahlen und das charakteristische Auftreten von Tumoren speziell der Schleimhaut in der 2. Lebensdekade deutet auf eine Mosaikbildung hin. Denn die Patientin FA-71 präsentiert einen typischen klinischen Verlauf der Fanconi Anämie mit früher Panzytopenie bzw. aplastischer Anämie. Doch ab etwa dem 20. Lebensjahr stabilisieren sich die Blutwerte und beginnen ab Mitte 20 stetig anzusteigen. Dies ist am besten durch eine Mosaikbildung zu erklären, welche bei der Patientin 2008 in geringer Ausprägung nachgewiesen wurde. Das bedeutet, dass die hämatopoietischen Stammzellen nun einen suffizienten/normalen Genotyp besitzen. Doch die restlichen Körperzellen sind nicht von einer Reversion betroffen, weshalb z.B. Fibroblasten immer noch sehr Mitomycin-empfindlich sind. Das erklärt das typische frühe Auftreten von Plattenepithel-Karzinomen speziell der Schleimhaut im genitalen sowie im oralen Bereich.

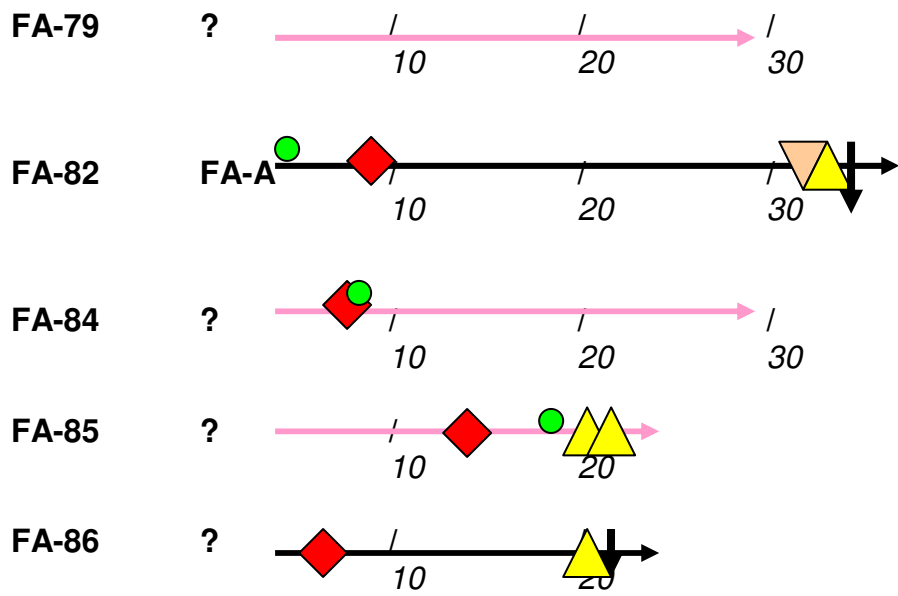
(D) Andere Ursachen

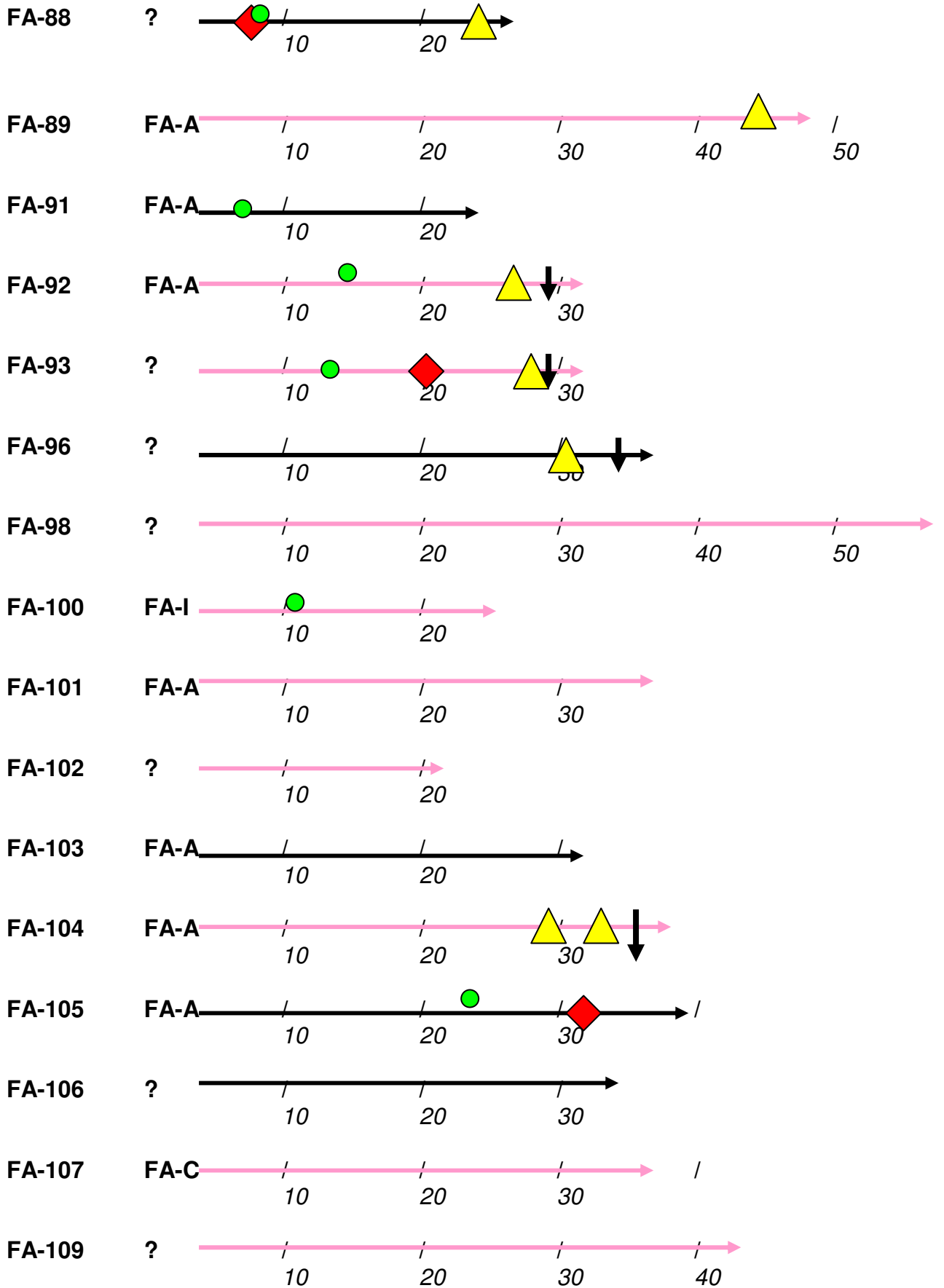


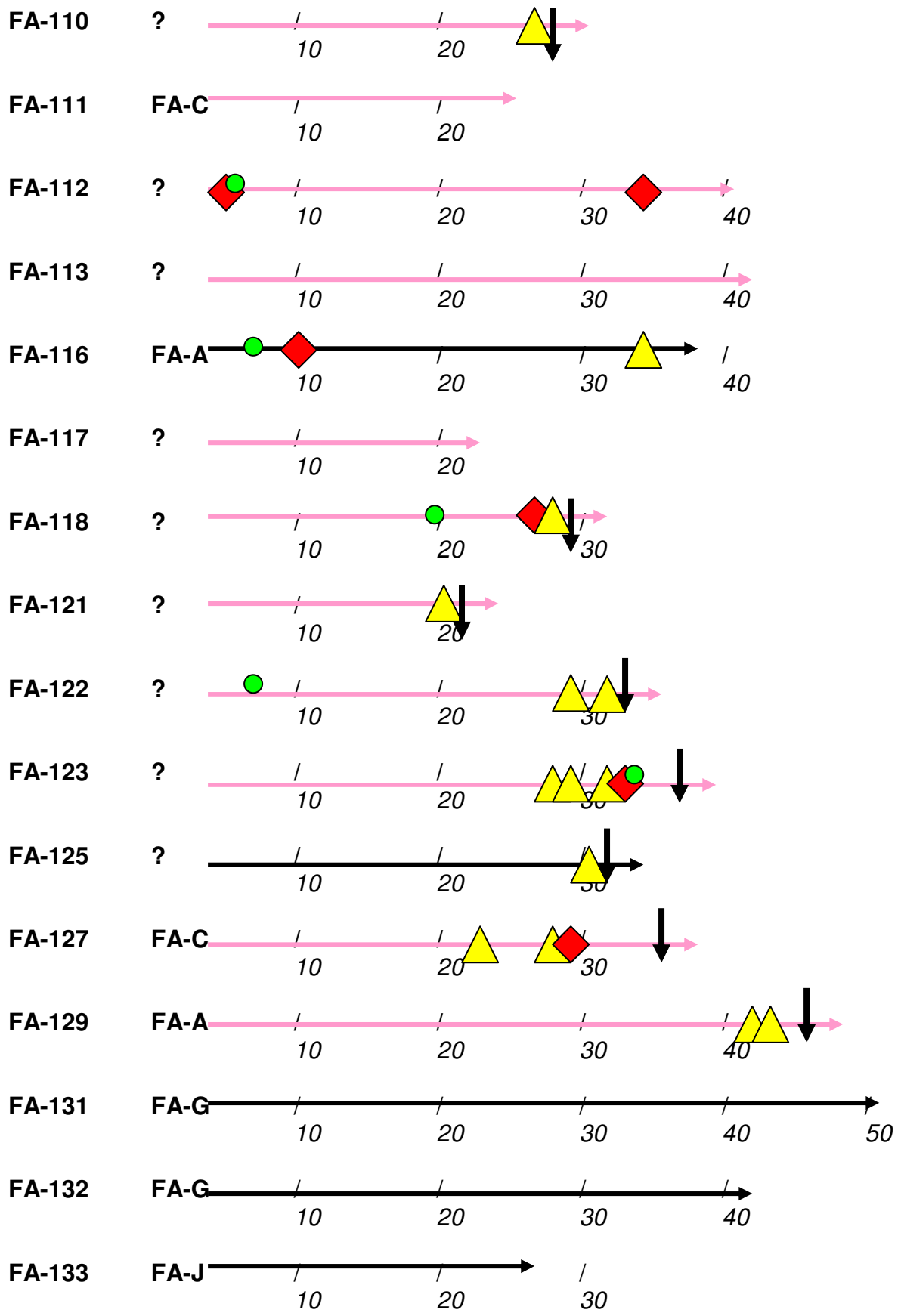




FA-76 = FA-12







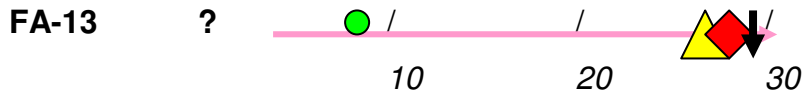
3.4. Andere, nicht eindeutig zuordenbare Ursachen für das Erreichen des Erwachsenenalters

Wie bereits erwähnt lassen sich 53% der erwachsenen FA-Patienten keiner der drei bisher genannten Gruppen zuordnen. Daher liegt die Vermutung nahe, dass es möglicherweise noch weitere Faktoren gibt, die eine kausale Rolle spielen für ein Überleben der FA-Patienten. Aus der Auswertung der Patienten geht hervor, dass bei etwa einem Viertel aller erwachsenen Betroffenen eine vorausgegangene Androgentherapie als einzige Ursache für das Erreichen des Erwachsenenalters erkennbar ist. Inwiefern die Androgentherapie per se ein weiterer wichtiger Faktor ist, lässt sich aufgrund fehlender konkreter zytogenetischer Informationen noch nicht sagen. Zukünftige Studien werden nötig sein, um die genaue Rolle der Androgentherapie bezüglich ihres möglichen positiven Einflusses auf die Mosaikbildung zu untersuchen. Es ist denkbar, dass eine alleinige Androgentherapie in der Lage ist, hämatologische Komplikationen zu verhindern oder aufzuschieben. Jedoch trifft dies nur bei einem Teil der Patienten zu, da lediglich 75% auf eine Therapie mit Steroiden ansprechen. Zusätzlich kommt es unter dieser Therapie zu teilweise gravierenden Nebenwirkungen in Form von Maskulinisierung bis hin zur Entwicklung von Leberadenomen, welche die zweithäufigste Komplikation bei FA-Patienten darstellen (Reinhard et al., 2007).

3.4.1. Kasuistik 11: FA-13: Andere Ursache

Komplementationsgruppe: ?

Quelle: Oksüzoglu, Yalcin, 2002



Im Alter von acht Jahren wurde bei der Patientin türkischer Abstammung die Fanconi Anämie diagnostiziert. Sie ist das zweite Kind konsanguiner Eltern. Ihre Schwester starb im Alter von acht Jahren durch eine schwere Hämorrhagie. Die Patientin selber präsentierte einen Kleinwuchs, Mikrozephalie und Fehlbildungen des rechten Daumens. Auf ihrer Haut zeigten sich Hyperpigmentierungen und sie neigte zur Petechienbildung. Weiterhin bestanden ein persistierender Ductus Arteriosus und urogenitale Fehlbildungen. Der weitere Verlauf in den folgenden Jahre gestaltete sich unauffällig hinsichtlich hämatologischen Manifestationen. Im Alter von 28 Jahren entwickelte sie ein nicht-verhornendes Plattenepithel-Karzinom der Zunge. Daraufhin wurde sie einer partiellen Glossektomie und einer rechtsseitigen radikalen Neckdissektion unterzogen. Wegen eines anschließenden Lokalrezidivs erhielt die Patientin für 1,5 Monate eine Radiotherapie. Neun Monate später wurde sie erneut vorstellig aufgrund einer schweren Thrombozytopenie und neutropenischem Fieber. Zu dieser Zeit lagen der Hb bei 10,6 g/dl, die Thrombozyten bei 9.000/ μ l und die Leukozyten bei 700/ μ l. Die körperliche Untersuchung zeigte einen Blutdruck von 99/60 mmHg, einen Puls von 128 bpm und eine Körpertemperatur von 38,5 Grad Celsius. Bei der anschließenden Computertomografie wurden multiple bilaterale Knoten in der Lunge entdeckt. Therapieversuche mit Wachstumsfaktor G-CSF sowie Antibiotika und Transfusionen brachten keine Besserung der Symptomatik, sodass die Patientin fünf Tage nach ihrer Aufnahme an einem septischen Schock verstarb.

Die Erstmanifestation dieser Patientin bestand in einem Plattenepithel-Karzinom der Zunge und stellt somit einen ungewöhnlichen Krankheitsverlauf eines FA-Patienten dar.

Der Krankheitsverlauf der Patientin FA-13 lässt entweder das Vorliegen einer milden Mutation oder die Entwicklung eines Mosaiks vermuten. Da die jüngere

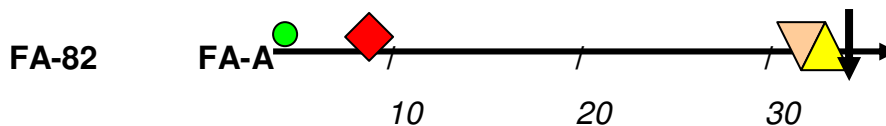
Schwester bereits im Kindesalter an hämatologischen Komplikationen verstorben ist, könnte eine milde Mutation theoretisch ausgeschlossen werden. Man geht davon aus, dass beide Schwestern die gleichen Mutationen trugen und daher einen ähnlich schweren Verlauf präsentieren müssten. Aufgrund dieser Tatsache wäre eine Mosaikbildung bei der Patientin am wahrscheinlichsten. Informationen über zytogenetische Untersuchungen diesbezüglich lagen mir bedauerlicherweise nicht vor.

Auch ist ein weiterer ähnlicher Fall bekannt: FA-45, FA-46. Hier handelt es sich ebenfalls um zwei erkrankte Schwestern mit derselben nachgewiesenen Mutation, jedoch vollkommen unterschiedlichen Verläufen. In diesem Fall konnte kein Mosaik entdeckt werden.

Die Ursache des relativ milden Verlaufs bei der Patientin FA-13 bleibt deshalb spekulativ.

3.4.2. Kasuistik 12: FA-82: Andere Ursachen Komplementationsgruppe FA-A

Quelle: Dietrich, Velleuer



Der Patient wurde mit einem niedrigen Geburtsgewicht termingerecht geboren. Er präsentierte FA-typische Stigmata: bilaterale Radialstrahldefekte sowie fehlende Daumen, ein Kolobom des rechten Auges und eine rechtsseitige Inguinalhernie. Eine ösophageale membranöse Engstelle wurde im Säuglingsalter operiert. Trotzdem war der Patient bis zum 23. Lebensjahr lediglich in der Lage flüssige oder halb feste Nahrung zu sich zu nehmen. Mit vier Jahren wurde die Fanconi Anämie mittels Chromosomenbruchanalyse diagnostiziert. Der Kleinwuchs blieb weiterhin bestehen trotz normalem Wachstumshormonspiegel im Blut. Im Alter von 9 Jahren machten sich eine Blutungsneigung und eine Zytopenie bei dem Patienten bemerkbar. Eine anschließende Therapie mit Cortison wurde nicht toleriert. Aufgrund mehrfacher ösophagealer Blutungen wurden mit 23 Jahren Ösophagusvarizen sowie eine Leberfibrose entdeckt. Die Sklerosierung der

Varizen war jedoch nur partiell erfolgreich. In einem Alter von 24 Jahren wurden bei dem Patienten dann eine Hypophysendysfunktion, ein Hypogonadismus und eine Hypothyreose diagnostiziert. Eine Therapie mit Androgenen, Wachstumshormon und Thyroxin wurde eingeleitet. Mit 28 Jahren präsentierte er einen Kleinwuchs mit einer Größe von 152 cm und einem Gewicht von 46 Kilogramm. Der Patient entwickelte einen Diabetes mellitus, der mittels oraler Medikation eingestellt werden konnte. Seine Blutwerte stabilisierten sich relativ unter der Androgentherapie: Hb 10,9 g/dl, Thrombozyten 93.000/ μ l. Er benötigte etwa zwölf Erythrozytenkonzentrate in seinem Leben.

Im Alter von 31 Jahren musste sich der Patient einer bilateralen Katarakt-Operation sowie einer chirurgischen Resektion eines malignen Knochentumors des Kiefers unterziehen. Ein Jahr später wurde aufgrund zunehmender Halsschmerzen ein Plattenepithel-Karzinom der lateralen und posterioren Oropharynxwand in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Nach der Resektion des Tumors erhielt der Patient eine anschließende Radiotherapie. Diese wurde nach Applikation einer Dosis von nur 8 Gy unterbrochen, da der Patient eine unkontrollierbare Thrombozytopenie entwickelte. Der Patient verstarb im Alter von 32 Jahren an den Folgen der Operation, der Radiotherapie und einer Pneumonie.

Trotz seiner Krankheit und der damit verbundenen Komplikationen war der Patient gut in der Schule, erreichte einen Abschluss und erlangte die Fahrerlaubnis. Er beendete seine Ausbildung erfolgreich und war als verwaltungstechnischer Mitarbeiter der Staatsoper tätig.

Der Patient FA-82 präsentierte typische Stigmata der FA in Form der körperlichen Auffälligkeiten und der intermittierenden Zytopenien. Bemerkenswert in diesem Fall ist die Tatsache, dass die hämatologischen Auffälligkeiten mittels Androgenen gut therapierbar waren. Somit erreichte er ein Alter von 32 Jahren, bevor er ein Plattenepithel-Karzinom entwickelte, an dessen Folgen er im selben Jahr verstarb. Auch hier ist die Möglichkeit einer milden Mutation oder einer Entwicklung eines Mosaiks im Hintergrund nicht auszuschließen.

3.4.3. Kasuistik 13: FA-88: Andere Ursachen

Komplementationsgruppe ?

Quelle: Reed et al., 1983



Im Alter von acht Jahren wurden bei dem Patienten aufgrund einer länger andauernden Episode mit Epistaxis, Fatigue und allgemeiner Blutungsneigung eine Panzytopenie und im weiteren Verlauf die Fanconi Anämie diagnostiziert. Er erhielt Androgene sowie bedarfsweise Transfusionen für die nächsten sieben Jahre. Der Patient war kleinwüchsig und präsentierte außer einer Hyperpigmentation der Haut keine Auffälligkeiten, wie Skelettanomalien.

Mit 25 Jahren wurde der Patient vorstellig wegen zunehmender Heiserkeit und Dysphagie. Die Beschwerden hatten etwa neun Monate vor der stationären Aufnahme in eine Klinik begonnen. Es zeigte sich, dass es sich um ein Plattenepithel-Karzinom des Sinus piriformis handelte. Fragen bezüglich Alkohol- oder Nikotinkonsum sowie vorherige Strahlenexposition oder Kontakt zu giftigen Chemikalien wurden verneint. Der Patient wurde einer totalen Pharyngolaryngoesophagektomie mit rechtsseitiger radikaler Neckdissektion unterzogen und erhielt ein permanentes Tracheostoma.

Der weitere Krankheitsverlauf ist der Autorin nicht bekannt.

Im eigenen Patientenkollektiv kommen viele Fälle von Patienten über 20 Jahren mit vorheriger HSZT ebenso wie Fälle von Patienten mit alleiniger Androgentherapie vor. Der eben beschriebene Patient verdeutlicht nochmals die bestehende Problematik erwachsene FA-Patienten genau in eine der aufgestellten Gruppen einordnen zu können. Durch eine Androgentherapie werden die Hämatopoiese stimuliert und die Blutwerte stabilisiert. Es sprechen ca. 75% der Patienten auf Androgene an (Dufour et al., 2008).

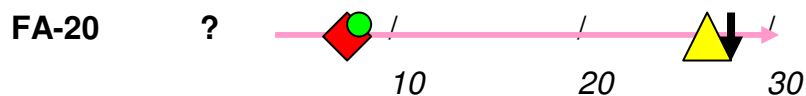
Da der Patient FA-88 außer einem Kleinwuchs und einer Pigmentstörung der Haut keine weiteren Fehlbildungen präsentiert, bestünde die Möglichkeit, dass eine milde Mutation für den mitigierten Krankheitsverlauf ursächlich ist. Aus der Literatur

sind selten Fälle mit identifizierten Mutationen bekannt. Das liegt zum einen am Zeitpunkt des Berichtes (1983), da Mutationsanalysen erst in späteren Jahren standardisiert durchgeführt wurden. Ein anderer Grund ist das immer noch fehlende Wissen über zugrunde liegende Ursachen und Faktoren, die einen milderen Krankheitsverlauf bedingen. Es ist denkbar, dass Patienten, die mit Hilfe einer Androgentherapie das Erwachsenenalter erreichen, unter dieser Therapie ein Mosaik entwickelt haben könnten. Das würde die spontane Besserung des Blutbildes in Kasuistik 14 erklären. Eine unentdeckte milde Mutation könnte, wie bereits erwähnt, eine weitere Ursache für ein promptes Ansprechen der Patienten auf Androgene und ein Überleben bis ins Erwachsenenalter ohne HSZT sein.

3.4.4. Kasuistik 14: FA-20: Andere Ursachen

Komplementationsgruppe ?

Quelle: Hersey et al., 1981



Im Alter von sieben Jahren wurde bei der Patientin die Fanconi Anämie diagnostiziert. Sie präsentierte zu diesem Zeitpunkt einen Kleinwuchs, eine Hyperpigmentation der Haut und eine kongenitale Taubheit. Weiterhin fielen ein persistierender Ductus Arteriosus sowie eine Hufeisenniere auf. Aufgrund der Panzytopenie wurde eine Therapie mit Androgenen begonnen, welche zu einer effektiven Stabilisierung des Blutbildes führte. In ihrer Kindheit und in der ersten Lebensdekade durchlief sie intermittierende Neutropenie-Episoden. Die nächsten 15 Jahre profitierte sie von einer Androgentherapie, die mit 22 Jahren durch das Eintreten einer spontanen Remission abgesetzt wurde. Die weiteren zwei Jahre gestalteten sich unauffällig hinsichtlich hämatologischer Komplikationen. Im 24. Lebensjahr wurden multiple Warzen sowie ein Morbus Bowen der vulvo-vaginalen und zervikalen Region entdeckt. Eine Biopsie der Zervix zeigte eine deutliche Dysplasie der Zellen und ein Carcinoma in situ. Zwei Jahre später musste sich die Patientin zwei Resektionen eines Plattenepithel-Karzinoms im Bereich der Morbus Bowen, im Anal- und Vulva-Bereich unterziehen. Während der zweiten Operation

fand man Metastasen in Inguinal-Lymphknoten links. Zu diesem Zeitpunkt litt die Patientin erneut an einer ausgeprägten Neutropenie, welche mit ihren kanzerösen Veränderungen in Verbindung gebracht wurde. Mit 27 Jahren fielen bei der Patientin Metastasen des Plattenepithel-Karzinoms im Skelettsystem auf, die biopsiert wurden. Durch das schnelle Wachstum des Tumors verstarb sie kurz nach der Entdeckung der Metastasierung im Alter von 27 Jahren.

Die spontane Besserung des Blutbildes der Patientin FA-20 korreliert sicherlich mit dem rechtzeitigen Start der Androgen-Therapie. Auffällig ist, dass die Patientin trotz 15jähriger Therapiedauer keine Leberadenome entwickelte, welche häufig im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Steroiden zu beobachten sind (Dufour et al., 2008). Die spontane Remission im Erwachsenenalter könnte als Hinweis auf die Entwicklung einer Mosaikkonstellation gewertet werden. Bestätigt wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen Androgentherapie und Entwicklung eines somatischen Mosaiks bis jetzt jedoch noch nicht. Dazu liegen noch nicht genügend Daten über Patienten, ihre Mutation und ihren Krankheitsverlauf vor. Ersichtlich aus dem eben genannten Beispiel wird aber, dass die Patientin im Vergleich zu anderen FA-Patienten relativ komplikationsarm das Erwachsenenalter erreichte. Der einzig derzeit erkennbare Grund hierfür ist die suffiziente Androgentherapie über 15 Jahre ohne hepatische Nebenwirkungen in Form von Adenomen.

Die vier dokumentierten Beispiele zeigen deutlich, wie schwer es ist einerseits den Verlauf der Krankheit bei FA-Patienten vorherzusagen und andererseits die Ursache für ein Erreichen des Erwachsenenalters zu ergründen.

Wie aus den Kasuistiken ersichtlich wird, gibt es bereits drei Gründe, deren kausaler Zusammenhang mit dem Überleben von FA-Patienten belegt wurden. Doch auch Patienten derselben Gruppe weisen unterschiedliche Verläufe hinsichtlich hämatologischer Manifestation und Entwicklung von soliden Tumoren auf. Es lassen sich durch die Auswertung des Patientenkollektivs lediglich Tendenzen aufzeigen, die Rückschlüsse auf Behandlungsstrategien für FA-Patienten zulassen. So ist es nicht nur wichtig bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen oder frühen malignen Erkrankungen immer an eine genetische Ursache zu denken, sondern auch auf unauffällige Kinder mit körperlichen Fehlbildungen zu achten. Je früher ein Patient mit FA diagnostiziert wird, desto

früher kann man ihn einer entsprechenden Ursachengruppe zuordnen und so weitere Behandlungsschritte planen. Ein Kind kann demzufolge rechtzeitig einer Androgentherapie oder bestenfalls einer HSZT mit einem kompatiblen Spender zugeführt werden. Weitere Studien zu Krankheitsverläufen von FA-Patienten sind, hinsichtlich der Möglichkeit den Zeitpunkt der Transplantation optimal planen zu können, unerlässlich. Die Suche nach einem eventuellen Vorliegen einer FA kann ebenfalls im Erwachsenenalter sinnvoll sein, da diese Patienten meistens durch Karzinome, jedoch auch durch verspätete hämatologische Komplikationen auffallen. Bei der Behandlung dieser Erkrankung muss die Grunderkrankung, die FA, berücksichtigt werden, da sich Therapieschemata für FA-Patienten deutlich von anderen unterscheiden und somit das Langzeitüberleben der Patienten beeinflussen.

Die FA-Patienten wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt, um einen Überblick über die Verteilung hinsichtlich des Geschlechtes, der Komplementationsgruppen und der verschiedenen Komplikationen sowie ihrem eventuellen Zusammenspiel zu erhalten.

3.5. Ursachen für das Erreichen des Erwachsenenalters

Der Abbildung 3.3. ist zu entnehmen, dass die Patienten mit einer milden Mutation mit 4% den kleinsten Anteil aller erwachsenen FA-Patienten darstellen. Etwa 17% aller Betroffenen weisen eine somatische Mosaikkonstellation auf. Jeweils ungefähr ein Viertel der Patienten hat durch eine erfolgreiche hämatopoietische Stammzelltransplantation oder eine suffiziente Androgentherapie das Erwachsenenalter erreicht. Das bedeutet, dass ein großer Teil (ca.53%) der Patienten älter als 20 Jahre wird ohne dass er einer der drei Gruppen und damit bekannten Ursachen zugeordnet werden kann/konnte. Weiterhin ist aus der Darstellung ersichtlich, dass Patienten mit einer somatischen Reversion bzw. einer milden Mutation bis ins hohe Alter (über 40 Jahre) vertreten sind. Die Patienten mit erfolgreicher HSZT hingegen konzentrieren sich in der Altersgruppe von 20 – 39 Jahren. Ihre Zahl nimmt mit zunehmendem Alter rapide ab. Bei den (sehr wenigen) über 50Jährigen sind Mosaik sogar am häufigsten vertreten.

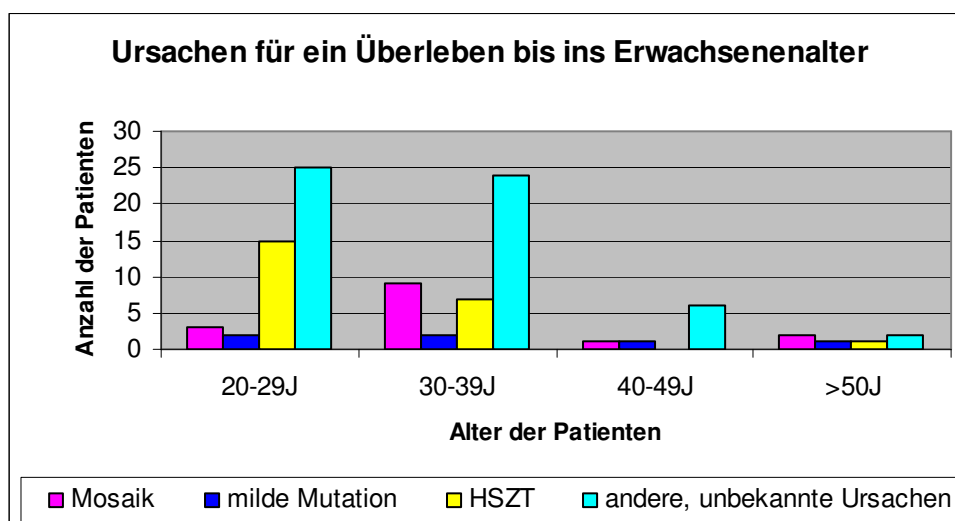


Abb. 3.13.: Die Abbildung zeigt die Verteilung der angenommenen Hauptursachen für ein Überleben von FA-Patienten bis ins Erwachsenenalter.

Eine Mosaikkonstellation wurde selten nachgewiesen, häuft sich aber in der Altersgruppe von 30-39 Jahren. Das Vorkommen einer milden Mutation ist dagegen sehr selten. Die HSZT spielt eine große Rolle für das Überleben der Patienten, jedoch nimmt die Anzahl der überlebenden FA-Patienten mit zunehmendem Alter ab. Der Hauptteil der Patienten konnte keiner bekannten Ursache zugeordnet werden. Hier ist die Rolle einer milden Mutation oder der Entwicklung eines Mosaiks im Hintergrund noch nicht geklärt.

3.6. Erhöhte Anzahl weiblicher Patienten im Alter von über 20 Jahren

Aus Abbildung 3.1 wird ersichtlich, dass sich die Geschlechterverteilung im Erwachsenenalter zugunsten der weiblichen Patienten von Männer:Frauen 1 : 1 zu Männer:Frauen 1 : 2 verschiebt. Die Lebenserwartung sinkt erwartungsgemäß mit steigendem Alter ungeachtet des Geschlechtes. Ursachen für die sinkende Patientenzahl mit zunehmendem Alter stellen lebensterminierende Komplikationen dar, unter denen insbesondere das Auftreten von soliden Tumoren eine dominierende Rolle spielt. Malignome betreffen beide Geschlechter gleichermaßen häufig, jedoch ist bei Frauen ein zusätzliches Risiko für genitale Tumoren aufgrund ihrer Anatomie gegeben. Trotz dieser zusätzlichen Prädilektionsstelle und der dadurch steigenden Wahrscheinlichkeit eine maligne Neoplasie nicht nur des Oropharyngeal- sondern auch Genitaltraktes zu entwickeln, erreichen doppelt soviel Frauen wie Männer das Erwachsenenalter. Ein längeres Überleben von Frauen ist ebenfalls in der Normalbevölkerung anzutreffen, demnach haben Frauen eine um ca. fünf Jahre verlängerte Lebenserwartung als Männer. Diese Beobachtung kann man zum einen durch biologische Grundlagen und zum anderen durch einen unterschiedlichen Lebensstil beider Geschlechter erklären. Da FA-Zellen durch fehlende Reparaturmechanismen einer vorzeitigen Alterung ausgesetzt sind, besteht die Möglichkeit, dass die Geschlechterverteilung von Männer:Frauen 1 : 2 das Resultat einer zeitgerafften Darstellung des Alterns ist. Andere Faktoren wie Lebensstil oder Sozialverhalten könnten ebenfalls eine Rolle spielen, jedoch eher eine untergeordnete. Der Großteil der erwachsenen, männlichen FA-Patienten präsentiert Plattenepithel-Karzinome des Oropharyngealtraktes, doch nur in Einzelfällen liegen lebensstilabhängige Risikofaktoren wie Nikotin- oder Alkoholabusus vor. Die Mehrheit der weiblichen FA-Patienten mit einem Plattenepithel-Karzinom weist eine HPV-Infektion mit

mutagenen Subtypen auf (Kutler et al., 2003). Inwieweit diese Feststellung ein Resultat des Lebensstils der Frauen oder der verminderten Immundefizienz darstellt, ist bisher zwar nicht vollständig geklärt worden, doch da der überwiegende Teil der FA-Patientinnen betroffen ist, lässt dies wahrscheinlich eher auf eine Folge des geschwächten Immunsystems bei FA schließen. Daneben ist ein Einfluss der Androgentherapie auf das verringerte Überleben der männlichen FA-Patienten zwar noch nicht sicher belegbar, aber nicht auszuschließen. Unter Androgentherapie kommt es bei ca.75% der Patienten zu einer Verbesserung des Blutbildes, doch wird die Therapie aufgrund ihrer Nebenwirkungen speziell bei weiblichen FA-Patienten frühzeitiger beendet.

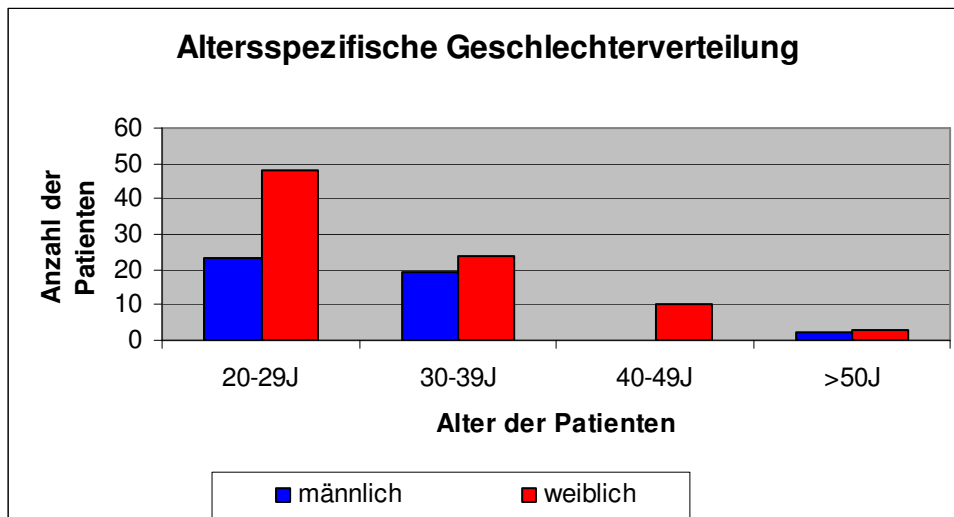


Abb. 3.14.: Darstellung der altersspezifischen Geschlechterverteilung unter FA-Patienten.

Es ist eine deutliche Dominanz der weiblichen Patienten in der 2. Lebensdekade zu erkennen, welche in der 3. Lebensdekade geringer ausgeprägt ist. Männliche FA-Patienten in der 4. Lebensdekade wurden nicht gefunden. Unter den sehr wenigen Patienten, die ein Alter von über 50 Jahren erreichten, sind sowohl Männer als auch Frauen mit annähernd gleicher Häufigkeit zu finden.

3.7. Auftreten von Plattenepithel-Karzinomen bei erwachsenen FA-Patienten

Durch Defekte in den DNA-Reparatur-Mechanismen kommt es bei FA-Patienten zu einem verfrühten und erhöhten Auftreten von Malignomen, solide Tumoren einerseits und hämatologische Neoplasien (AML) andererseits. Diese

konstitutionelle Suszeptibilität ist nicht durch eine hämatopoietische Stammzelltransplantation korrigierbar (Guardiola et al., 2004). Die definitive Therapie der hämatologischen Manifestation stellt die HSZT dar, doch diese hat keinen positiven Einfluss auf die erhöhte Wahrscheinlichkeit einen soliden Tumor zu entwickeln. Sie erhöht zudem die Inzidenz von soliden Tumoren (Rosenberg et al., 2005). Die häufigste Prädilektionsstelle für primäre Tumoren ist dabei die Mundhöhle (68%). Bei der Mehrheit der Patienten werden diese Tumoren erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert (Kutler et al., 2003). Die meisten Patienten präsentieren ein Plattenepithel-Karzinom (SCC) der Haut und der Schleimhäute, vornehmlich im Oropharyngealtrakt, im Ösophagus sowie im anogenitalen Bereich (Reinhard et al., 2007). Die geschätzte kumulative Wahrscheinlichkeit einen soliden Tumor zu entwickeln beträgt ca. 76% mit 45 Jahren (Alter et al., 2003).

Die Auswertung meines Patientenkollektivs erbrachte etwa gleiche Werte. Die Wahrscheinlichkeit ein Plattenepithel-Karzinom zu entwickeln beträgt in der 2. Lebensdekade 40%, in der 3. Lebensdekade bereits ca.55% und mit über 50 Jahren 80%. Dieser Befund impliziert einen erheblichen Anstieg der Inzidenzrate gegenüber der Normalbevölkerung. Bis jetzt sind Patienten der Komplementationsgruppe FA-A die ältesten Patienten mit der spätesten Entwicklung eines Malignoms unter allen ausgewerteten Fällen. Das könnte durch die Tatsache erklärt werden, dass FA-A-Patienten am häufigsten ein Mosaik entwickelten (siehe Abb. 4.5.). Auch könnte dies eine Folge der deutlichen Mehrheit der Patienten der Gruppe FA-A sein.

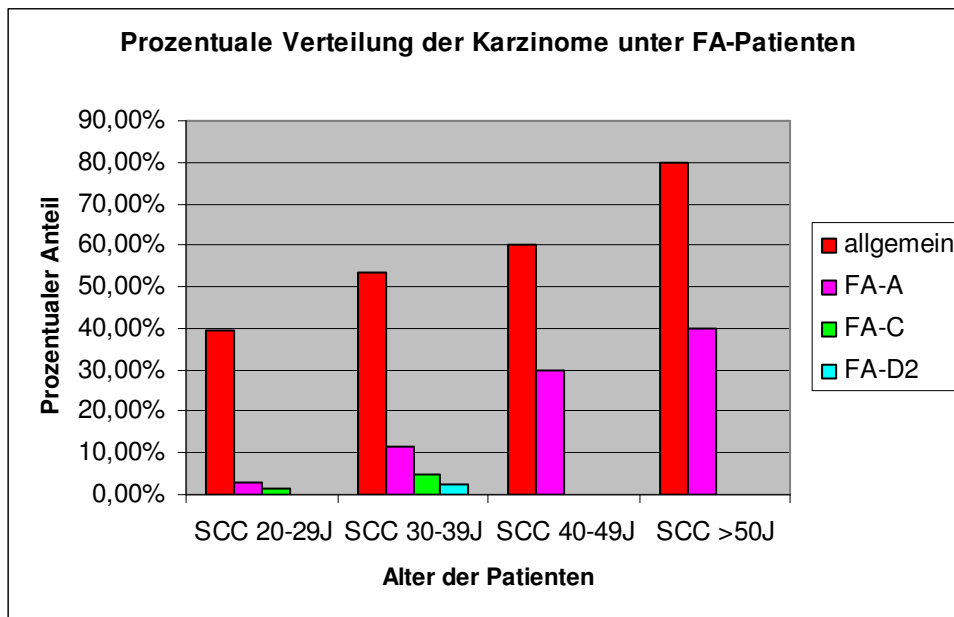


Abb. 3.15.: Zu sehen ist die Inzidenzrate der Plattenepithel-Karzinome für FA-Patienten über 20 Jahren in Abhängigkeit ihrer Komplementationgruppe.

Die Inzidenz eines Plattenepithel-Karzinoms verdoppelt sich von 40% in der 2. Lebensdekade auf 80% im Alter von über 50 Jahren. Der Anteil der Patienten der Gruppe FA-A unter allen erkrankten Patienten steigt mit zunehmendem Alter an. Die Patienten der Gruppe FA-C mit einem Malignom sind zwischen 20 und 39 Jahren alt. Ein kleiner Teil der erkrankten Patienten mit FA-D2 ist ausschließlich im Bereich der 3. Lebensdekade angesiedelt.

(Quelle: Patienten aus eigenen Akten, FARF, DFAH und der Literatur)

4. Diskussion

Die Fanconi Anämie ist ein Chromosomeninstabilitätssyndrom, das durch Mutationen in einem der 13 bisher bekannten FA-Gene verursacht wird. Zu den typischen Symptomen der FA gehören verschiedene kongenitale Anomalien sowie eine charakteristischerweise frühe Entwicklung eines Knochenmarkversagens. Zusätzlich ist durch die genetische Instabilität der FA-Zellen das Malignomrisiko für FA-Patienten deutlich erhöht. Zu den Malignomen gehören an erster Stelle die akute myeloische Leukämie (AML), am zweithäufigsten finden sich (überwiegend benigne) Lebertumore, die durch die Gabe von Androgenen in ihrer Entwicklung begünstigt sind. An dritter Stelle stehen hochaggressive Plattenepithel-Karzinome der Haut und Schleimhäute, vorwiegend des Oropharyngealtraktes, des Ösophagus und des anogenitalen Bereiches (Reinhard et al., 2007). Die Hauptursache für die bereits im Kindesalter stark erhöhte Mortalität bei der FA ist das Knochenmarkversagen, welches typischerweise in der ersten Lebensdekade auftritt (Dufour et al., 2008).

4.1. Komplementationsgruppen-Zugehörigkeit der erwachsenen FA-Patienten

66 der 131 FA-Patienten waren einer Komplementationsgruppe zugeordnet. Im Gegensatz zu der generellen Verteilung der Komplementationsgruppen, sind die Gruppen FA-B, FA-D1, FA-E, FA-F, FA-L und FA-M unter den erwachsenen FA-Patienten nicht vertreten. Die Dominanz der Komplementationsgruppe FA-A weist darauf hin, dass Patienten dieser auch unter jüngeren Patienten häufigsten Komplementationsgruppe (siehe Abb.3.2.) eine relativ gute Überlebenschance haben. Die übrigen Patienten wurden einer Komplementationsgruppen-Analyse entweder nicht zugeführt (für den Großteil der Literaturberichte zutreffend) oder Ergebnisse über die Gruppenzugehörigkeit sowie der zugrunde liegenden Mutationen stehen noch aus (für eigene Patienten zutreffend). So zeigt Abbildung 4.1. sehr deutlich die Dominanz von FA-A in allen Altersgruppen. Zudem wird die abrupte Abnahme der Patientenzahlen mit zunehmendem Alter sichtbar. So sind Patienten mit der Komplementationsgruppe FA-G als einzige neben Patienten der Komplementationsgruppe FA-A im Alter über 40 Jahren vorzufinden. Das Auftreten

der Gruppe FA-A bis in ein Alter über 50 Jahren ist wahrscheinlich als eine Folge der Verteilung der Häufigkeiten zu werten und weniger als Tendenz zu sehen, dass Patienten der Gruppe FA-A einen milderen Verlauf und somit eine höhere Lebenserwartung haben.

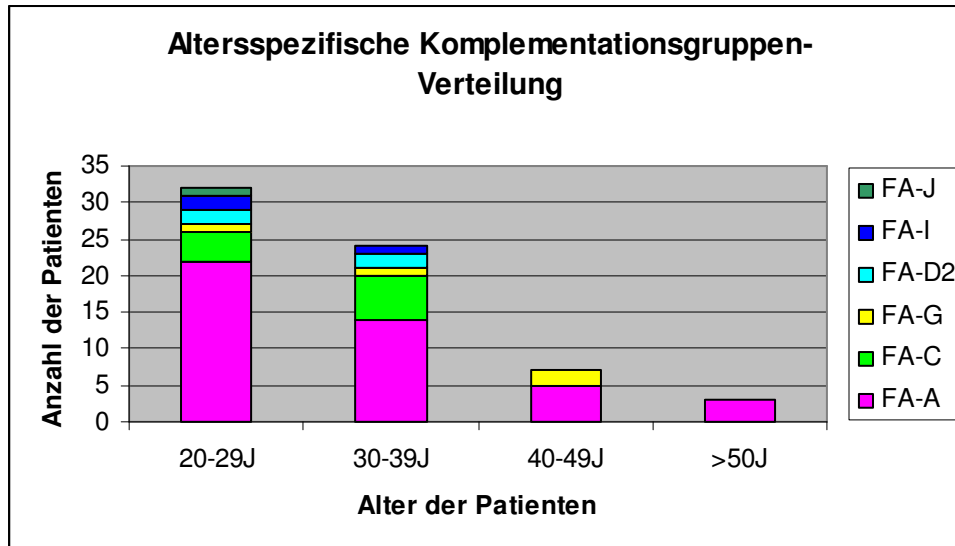


Abb. 4.1.:Die Abbildung stellt die Verteilung der Komplementationsgruppen unter den Patienten in Bezug auf das Lebensalter dar. Erwartungsgemäß zu beobachten ist die Abnahme der Patienten mit zunehmendem Alter. Deutlich wird die Verteilung der Komplementationsgruppen FA-A (am häufigsten) gefolgt von FA-C, FA-D2, FA-G, FA-I sowie FA-J.

4.2. Die Stammzelltransplantation als vorrangiger Faktor einer erhöhten Lebenserwartung von FA-Patienten

Durch große Fortschritte in der Therapie des Knochenmarkversagens mit Hilfe der Stammzelltransplantation überleben zunehmend mehr Patienten und erreichen das Erwachsenenalter. Mit der erhöhten Lebenserwartung stellen jedoch zunehmend solide Tumoren das vorrangige klinische Problem erwachsener FA-Patienten dar (Rosenberg et al., 2008).

Der Erfolg der HSZT hinsichtlich des Langzeitüberlebens ist beeindruckend. Jedoch müssen Komplikationen und Folgen der Behandlung für FA-Patienten beachtet werden. Das altersspezifische Risiko für einen soliden Tumor ist 3,8mal höher bei transplantierten Patienten als bei jenen, die keine Transplantation

erhielten (Rosenberg et al., 2008). Weiterhin spielt eine Rolle, dass FA-Patienten mit einer erfolgreichen Transplantation lang genug leben um ein Malignom zu entwickeln.

Die Fortschritte in der hämatopoietischen Stammzelltransplantation und die damit verbundene erhöhte Überlebensrate erfordern die Notwendigkeit einer Abschätzung von Langzeitkomplikationen, wie die Entwicklung maligner Neoplasien. Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz für Tumoren nach HSZT allgemein gegenüber der Normalbevölkerung um das Vierfache erhöht ist (Demarosi et al., 2005). Das bedeutet, dass Patienten unabhängig von ihrer Ersterkrankung nach erfolgreicher HSZT ein signifikant erhöhtes Risiko für Malignome aufweisen. Potentielle Risikofaktoren für die Entstehung sekundärer Neoplasien beinhalten die GvHD, präoperative Maßnahmen wie Radio-Chemotherapie oder singuläre Chemotherapie sowie die Konditionierungsbehandlung. Weitere Faktoren sind durch die Modulation des Immunsystems in Form von Immunsuppression zur GvHD-Prophylaxe sowie durch Virusinfektionen gegeben. Darüber hinaus tragen vermutlich chronische Stimulation des Immunsystems durch virale Antigene sowie durch die Unterschiede in der Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger zum erhöhten Neoplasie-Risiko nach der HSZT bei. Die Art der Erstdiagnose, die Interaktion dieser Komponenten mit der genetischen Prädisposition sowie Alter und Geschlecht des Patienten sind ebenso bedeutsam (Demarosi et al., 2005).

Der Fanconi Anämie kommt hierbei eine Sonderrolle zu, da FA-Patienten aufgrund ihrer konstitutionellen genetischen Instabilität per se ein stark erhöhtes Risiko für Malignome haben. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass eine HSZT das Risiko für sekundäre Neoplasien bei FA-Patienten zusätzlich erhöht. Die Tatsache, dass ausschließlich solide Tumoren, jedoch keine sekundären lymphohämatopoietischen Malignome nach Transplantation auftreten, lässt vermuten, dass die Entwicklung dieser Tumoren durch die genetische Konstitution der Patienten begünstigt wird (Deeg et al., 1996; Flowers et al., 1991; Gluckmann et al., 1991). Allgemein lässt sich nicht sicher sagen, welche Komponenten des Transplantationsprozesses das größte Risiko implizieren. Die chronische GvHD

stellt die häufigste Komplikation und somit den wahrscheinlichsten Risikofaktor dar (Demarosi et al., 2005).

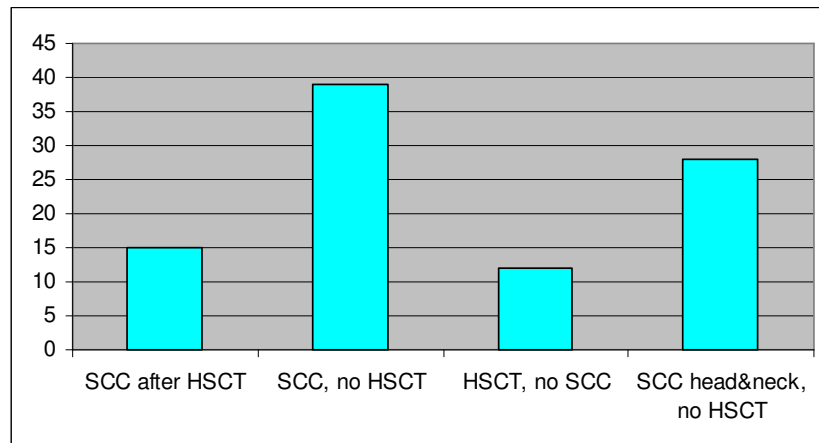


Abb. 4.2.: Die Abbildung veranschaulicht die Verteilung der hämatologischen Stammzelltransplantation (HSCT) und Plattenepithel-Karzinome (SCC) bei FA-Patienten über 20 Jahren und stellt zusätzlich den Zusammenhang zwischen HSCT und SCC dar. Im Gegensatz zur Normalbevölkerung kommt es bei FA-Patienten auch ohne vorhergehende HSCT zu einer häufigen Entwicklung von Karzinomen, überwiegend SCC von Kopf und Hals.

Um das hohe Risiko von soliden Tumoren bei FA-Patienten nicht zusätzlich zu erhöhen, ist es wichtig, die Konditionierungsschemata für eine HSZT den FA-Patienten speziell anzupassen. Dies bedeutet vor allem, die Exposition gegenüber genotoxischen Substanzen (z.B. Cyclophosphamid) so weit wie möglich zu reduzieren.

4.3. Unterschiede hinsichtlich Komplementationsgruppen-Zugehörigkeit und Zeitpunkt der HSZT bei erwachsenen FA-Patienten

Aus der Darstellung der erwachsenen FA-Patienten in Abbildung 4.3. lässt sich eine Tendenz aufzeigen. Patienten der Gruppe FA-C scheinen eher früh hämatologisch auffällig zu werden, wie auch ein größerer Teil der FA-A-Patienten. FA-G- und FA-I-Patienten scheinen hingegen eher in fortgeschrittenem Alter transplantiert zu werden, wie ebenfalls FA-A-Patienten., Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen zudem, dass das Langzeitüberleben von Patienten mit früher HSZT deutlich besser war als bei Patienten, die in zunehmendem Alter hämatologische Komplikationen entwickelten und daraufhin eine HSZT erhielten.

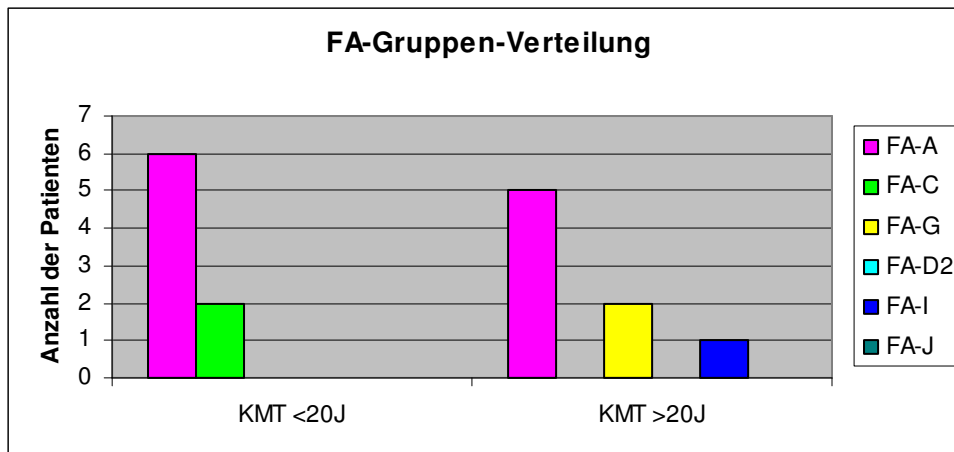


Abb. 4.3.: Überblick über die Komplementationsgruppen unter den transplantierten Patienten.

Zuerst ist die Verteilung der Gruppen bei erwachsenen Patienten gezeigt, die vor dem 20. Lebensjahr eine HSZT erhielten. Als zweites sind Patienten dargestellt, die erst mit über 20 Jahren hämatologische Komplikationen entwickelten und infolge dessen eine HSZT erhielten.

4.4. Komplementationsgruppe und Karzinom-freies Intervall nach HSCT

Da die Hauptursache für ein Überleben von FA-Patienten die HSZT ist, ist es ebenfalls wichtig zu untersuchen, ob das karzinomfreie Überleben nach HSZT unter FA-Patienten unterschiedlicher Komplementationsgruppen variiert. Langzeitbeobachtungen haben gezeigt, dass Patienten mit HSZT eine wesentlich höhere Inzidenz für Malignome von Kopf und Hals innerhalb von acht bis zehn Jahren nach der Transplantation haben (Dokal et al., 2008).

In der Abbildung 4.4. ist zu erkennen, dass FA-A-Patienten tendenziell länger ohne Komplikationen überleben als FA-C-Patienten. Hingegen ist das karzinomfreie Intervall von FA-C-Patienten extensiver als das aller FA-Patienten. Demzufolge spiegelt diese Grafik die Langzeitbeobachtung von Dokal et al (2008) wider. Ebenso ist hier zu erkennen, dass die Komplementationsgruppe FA-C bezüglich des Langzeitüberlebens von FA-Patienten immer weiter in den Vordergrund rückt. Wie bereits gesagt muss dabei davon ausgegangen werden, dass der Überlebensvorteil mit der funktionell „milden“ Mutation c.67delG im FANCC-Gen korreliert ist.

Für eine genauere Aussage über die Phänotyp-Genotyp-Korrelation in Bezug auf das Überleben bis ins Erwachsenenalter, des Manifestationszeitpunktes von Malignomen und des karzinomfreien Langzeitüberlebens nach HSZT werden in Zukunft weitere Studien erforderlich sein.

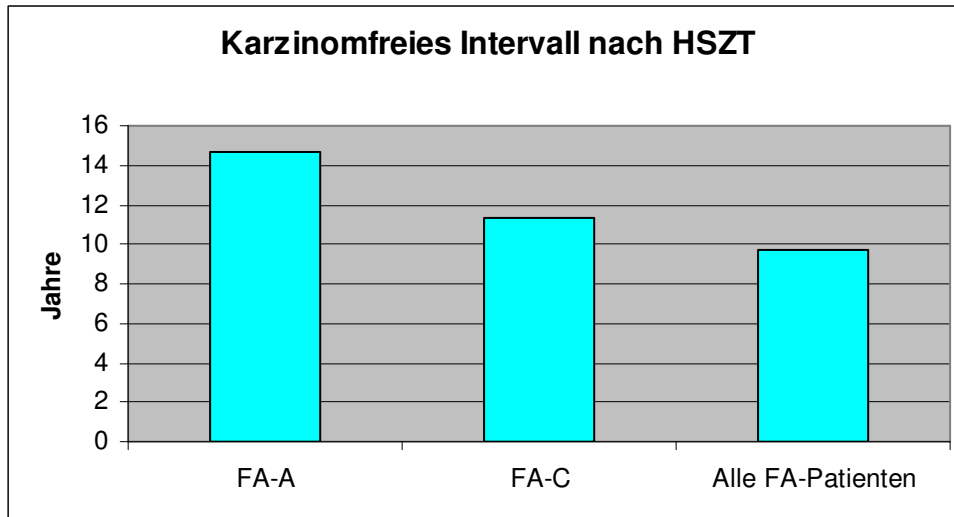


Abb. 4.4.: Übersicht über mittlere Überlebenszeit von FA-Patienten nach HSZT ohne Entwicklung eines Malignoms.

4.5. Molekulargenetische Ursachen einer erhöhten Lebenserwartung von FA-Patienten

Andere Ursachen für ein Überleben von FA-Patienten bis ins Erwachsenenalter sind auf molekularer Ebene zu finden. Zum einen können somatische Reversionen zu einer Korrektur des Proliferationsdefektes hämatopoietischer Zelllinien führen. Zum anderen beeinflussen so genannte milde Mutationen den Krankheitsverlauf und damit den Zeitpunkt der Manifestation hämatologischer Komplikationen.

Wie diese Arbeit zeigt stellen die erfolgreich transplantierten Patienten mit 26% einen großen Teil aller erwachsenen FA-Patienten dar. Der Anteil der erwachsenen Patienten mit einer nachgewiesenen Mosaikbildung beträgt 17%, während bei nur 4% der erwachsenen Patienten eine milde Mutation als Ursache ihrer relativen Langlebigkeit festgestellt werden konnte. Die mit 53% anteilmäßig größte Gruppe der erwachsenen FA-Patienten mit „anderen“ Ursachen ihrer Langlebigkeit konnte nicht eindeutig einer der drei anderen Gruppen zugeordnet werden. Das heißt, die

relative Langlebigkeit dieser Patienten konnte mit Sicherheit weder einer HSZT, noch einer Mosaikkonstellation oder dem Vorliegen einer milden Mutation zugeschrieben werden. Die offensichtliche Erklärung für die relative Größe dieser vierten Patientengruppe muss in der bisher fehlenden zellgenetischen bzw. molekulargenetischen Untersuchung vieler dieser Patienten gesehen werden. Dies bedeutet, dass die Anzahl der Fälle mit Mosaikbildung oder milder Mutation mit großer Wahrscheinlichkeit höher sein könnte als hier angegeben. Mutationsanalysen sind ein wichtiger Bestandteil der Betreuung und Versorgung von FA-Patienten, da bisher die Auswirkungen von Mutationen auf den Verlauf der Krankheit nicht sicher vorausgesagt werden kann. Deshalb ist es wichtig, möglichst viele Arten von Mutationen zu definieren und mit den Krankheitsverläufen der Patienten zu korrelieren. Nur auf diesem Wege können zukünftig prognostisch relevante Aussagen zu Schwere und Krankheitsverlauf getroffen werden.

4.6. Mosaikbildung bzw. Vorliegen einer milden Mutation als Funktion der Komplementationsgruppe bei erwachsenen FA-Patienten

Wie bereits erwähnt werden einige FA-Patienten erst durch Komplikationen bei der Behandlung maligner Neoplasien oder durch körperliche Auffälligkeiten in Zusammenhang mit einer späten Manifestation einer aplastischen Anämie diagnostiziert. Wie aus einigen Fällen ersichtlich wird, reagieren FA-Patienten sehr empfindlich auf genotoxische Agentien und entwickeln meistens als Folge einer Chemotherapie oder Radiatio eine Panzytopenie. Da dies die Hauptursachen für eine HSZT im Erwachsenenalter darstellt, kann man schlussfolgern, dass Patienten der Gruppen FA-A, FA-G sowie FA-I lange unauffällig bleiben und wahrscheinlich erst spät diagnostiziert werden oder Komplikationen entwickeln. Mit anderen Ursachen kann diese Tatsache derzeit nur teilweise erklärt werden, da unter den untersuchten Patienten lediglich einer aus der Komplementationsgruppe FA-G ein Mosaik entwickelte. Hingegen wurde eine somatische Reversion bei insgesamt acht Patienten der Komplementationsgruppe FA-A entdeckt.

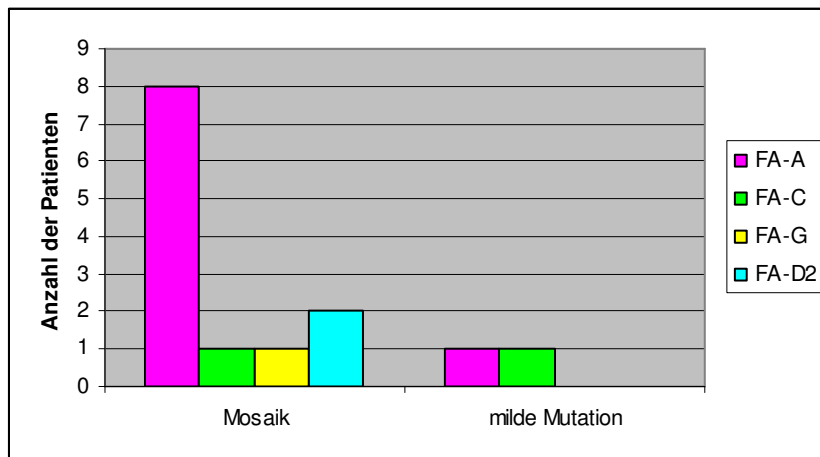
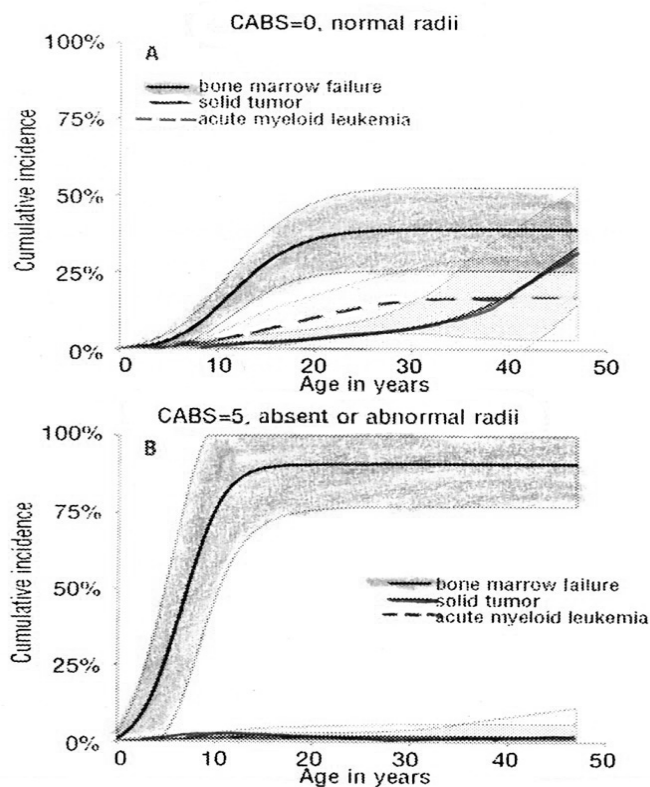


Abb. 4.5.: Darstellung der Verteilung der Komplementationsgruppen unter Patienten mit Mosaik und milder Mutation.

Unter den Mosaikpatienten gehören der Hauptteil der Gruppe FA-A an, jeweils ein Patient wurde den Gruppen FA-C und FA-G zugeordnet, zwei zählten zu FA-D2. Eine milde Mutation wiesen jeweils ein FA-A- und FA-C-Patient auf.

4.7. Angeborene Fehlbildungen und Lebenserwartung

In einer US-amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein und die Ausprägung von Fehlbildungen nicht nur der stärkste Prädiktor für ein frühes Knochenmarkversagen (Rosenberg et al., 2004), sondern auch für das Überleben nach HSZT mit einem identischen Spender darstellt (Faivre et al., 2000). Wegen des konkurrierenden Risikos sind Patienten in der niedrigsten Risikogruppe für die Entwicklung eines Knochenmarkversagens am meisten gefährdet eine AML oder einen soliden Tumor zu entwickeln, schon allein weil diese Patienten in der Regel länger leben als Patienten mit frühem Auftreten einer Panzytopenie. Hingegen sind für ein frühes Knochenmarkversagen das Vorhandensein von Radiusdysplasien der stärkste Prädiktor. (Rosenberg et al., 2004)



Quelle: Rosenberg et al., 2008

Abb. 4.6.: Kumulative Inzidenz von Knochenmarkversagen (BMF), akuter myeloischer Leukämie (AML) und soliden Tumoren (ST) in Bezug auf das Alter, in GEFA.

A) Patienten mit einem CABS von 0 und normalen Radii haben ein relativ niedriges Risiko für Knochenmarkversagen im Vergleich zu den Patienten mit mehreren kongenitalen Fehlbildungen. B) Patienten mit einem CABS von 5 und abnormen Radii haben ein relativ hohes Risiko für Knochenmarkversagen verglichen mit Patienten, die weniger Fehlbildungen aufweisen. Patienten in A) erleiden wahrscheinlicher eine AML oder einen soliden Tumor als die Patienten in B).

Nach Rosenberg et al (2004; 2008) ist die Beachtung der Fehlbildungs-Scores (CABS, Erläuterung siehe Legende zur Abb.4.8.) ein wichtiges Kriterium um individuelle Entscheidungen treffen zu können bezüglich des Timings einer Transplantation.

Unter den eigenen Patienten, bei denen Angaben über körperliche Auffälligkeiten vorhanden waren, konnte ebenfalls eine deutliche Dominanz von Patienten ohne Radialstrahldefekte (84%) und mit niedrigem CABS (71% mit CABS 0-3) gezeigt werden. Diese Verteilung korreliert mit der hohen Inzidenz von Plattenepithel-Karzinomen im Erwachsenenalter, da ein Großteil der Patienten ohne HSZT älter werden (etwa drei Viertel). Daher sind lebenslange Krebsprävention und Kontrollen

schwierige Anforderungen an das Management von FA-Patienten mit klinisch eher geringfügigen somatischen Manifestationen.

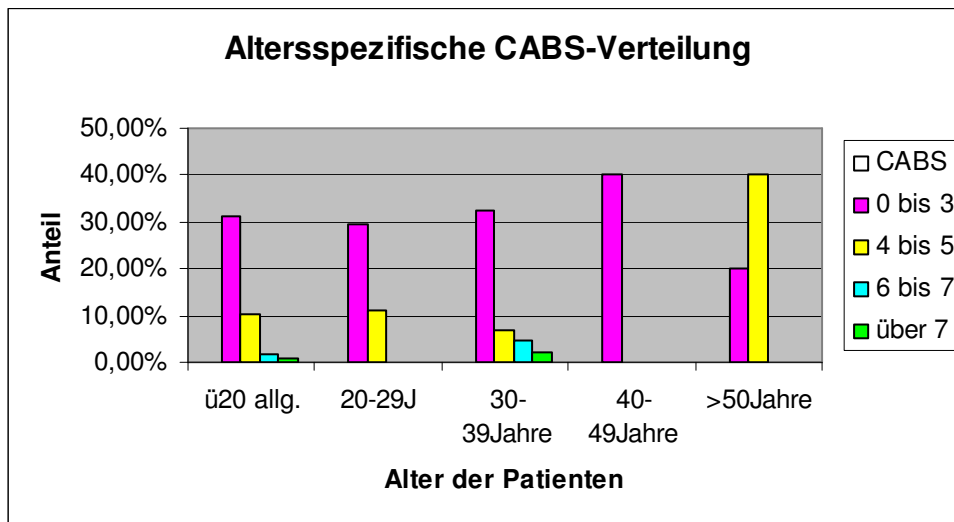


Abb. 4.7.: Darstellung der Verteilung der CABS bei erwachsenen FA-Patienten in Abhängigkeit von ihrem Alter (eigene Patientendaten).

FA-Patienten mit unbekanntem CABS-Score sind aus Gründen der übersichtlicheren Darstellung nicht in der Abbildung gezeigt.

Die CABS 0-3 sind mit ca.31% am häufigsten vertreten. Mit dem Anstieg der CABS-Score nimmt auch der Anteil der Patienten ab, CABS über 5 zeigen lediglich 3% aller Patienten. Die deutliche Dominanz der CABS 0 bis 3 ist in allen Altersgruppen zu erkennen. Auffällig ist ein Anstieg der CABS 4 bis 5 im Patientenkollektiv über 50 Jahren. Das lässt sich zum einen durch die geringe Anzahl von Patienten in dieser Gruppe und zum anderen durch die Mosaikbildung bei der Mehrheit dieser Patienten.

4.8. Genotyp-Phänotyp Korrelationen und Lebenserwartung

Eine weitere Hilfestellung bezüglich des Managements von FA-Patienten könnte sich aus der Existenz von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen ergeben. Durch das Aufzeigen von entsprechenden Korrelationen wäre es möglich individuelle Behandlungspläne zu erstellen sowie Patienten und ihre Familien hinsichtlich Schwere und Krankheitsverlauf aufzuklären. Wie aus Abbildung 3 (vgl. Einleitung) ersichtlich, besitzen nicht nur FA-A-Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit das Erwachsenenalter zu erreichen, sondern ebenfalls FA-C-Patienten. Weiterhin kommen unter den Altersgruppen 20-40 Jahre zusätzlich die Gruppen FA-D2, FA-G, seltener FA-I und sehr selten FA-J vor. FA-Patienten über 40 Jahren sind

insgesamt die Ausnahme und präsentieren sich vorrangig als Zugehörigkeit zu FA-A und daneben zu FA-G. Daraus lässt sich ableiten, dass Betroffene der eben genannten Gruppen eine gegenüber den restlichen Komplementationsgruppen erhöhte Wahrscheinlichkeit haben älter als 20 Jahre zu werden.

4.9. Fanconi Anämie: eine ursprünglich rein pädiatrische Erkrankung wird zunehmend zur internistisch/onkologischen Erkrankung

Die Fanconi Anämie ist ein genetisches Chromosomeninstabilitätssyndrom, dessen Heterogenität der Symptome und Variabilität der klinischen Verläufe nicht selten zu Schwierigkeiten in der Diagnosestellung führen, speziell bei älteren Patienten. Als Erstmanifestation zeigt sich meistens ein Knochenmarkversagen, typischerweise im Kindesalter. Im Erwachsenenalter wird die Diagnose oft verspätet gestellt, insbesondere dann, wenn sich eine ungewöhnliche Reaktion auf Behandlungen von Malignomen ergibt. Ebenso kann das Auftreten von Schleimhautkarzinomen im jungen Erwachsenenalter als Erstmanifestation einer Fanconi Anämie klinisch sehr bedeutsam sein. Einer operativen bzw. strahlentherapeutischen Behandlung solcher Karzinome im oropharyngealen oder anogenitalen Bereich muss dabei der Vorrang gegenüber einer chemotherapeutischen Behandlung gegeben werden, da FA-Patienten gegenüber DNA-schädigenden Chemotherapeutika überempfindlich sind.

Die Beurteilung der aplastischen Anämie bei Kindern und Erwachsenen unterscheidet sich bezüglich der Ätiologie der Krankheit, da bei Kindern häufig von einer genetischen Ursache und bei Erwachsenen großteils von einer erworbenen Krankheit ausgegangen wird. Die medizinische Behandlung variiert jedoch, egal ob sich das Alter bei gleicher Ätiologie oder die Ätiologie bei gleicher Erkrankung unterscheidet. Protokolle für die hämatopoietische Stammzelltransplantation richten sich nach dem Alter als auch nach der zugrunde liegenden Ursache. Ebenfalls sind die Risiken für die Entwicklung eines hämatopoietischen Klon und Malignome bei Patienten mit erworbenem Knochenmarkversagen erhöht. Den deutlichsten Hinweis bezüglich der ursächlichen Erkrankung liefert die körperliche Untersuchung des Patienten. Ca. 30% aller FA-Patienten zeigen jedoch keine kongenitalen Fehlbildungen und spätes oder kein komplettes

Knochenmarkversagen. Wenn überhaupt, erfolgt die Diagnosestellung in dieser Patientengruppe mit erheblicher Verzögerung. Es ist daher ein Trugschluss davon auszugehen, dass alle Patienten mit einem genetisch-bedingten hämatologischen Erkrankung in der Kindheit diagnostiziert wurden/werden. Bei ungefähr 25% der Kinder hat die aplastische Anämie eine genetische Ursache während sich der Anteil der genetisch bedingten Fälle auf nur 10% der Erwachsenen beläuft. Die medizinische Vorgeschichte des Patienten ist sehr wichtig bei der Diagnosefindung, da besonders die FA und die Dyskeratosis congenita Syndrom-spezifische Malignome entwickeln, mitunter bereits vor einem Knochenmarkversagen. Der ethnische Hintergrund ist ebenso interessant, seit bestimmte Founder-Mutationen in FA-Genen (z.B. in der Ashkenazi-jüdischen Bevölkerung) bekannt sind und mit sehr viel größerer Häufigkeit als in der Durchschnittsbevölkerung auftreten.

4.10. Genetische und phänotypische Heterogenität der Fanconi Anämie: ein Paradigma

Wie aus der zusammenfassenden Abbildung Nr. 4.8. ersichtlich wird, sind derzeit 13 verschiedene FA-Gene und mehr als 600 unterschiedliche Mutationen in diesen 13 Genen bekannt. Zwölf der FA-Gene liegen bi-allelisch, das X-chromosomal vererbte FANCB-Gen liegt mono-allelisch vor. In Übereinstimmung mit dem rezessiven Vererbungsmodus der FA führen homozygote bzw. compound heterozygote Mutationen in den autosomalen FA-Genen sowie hemizygoten Mutationen in dem gonosomalen FA-Gen zur Ausprägung des Krankheitsbildes. Dabei ist überaus bemerkenswert, dass jede über 600 Mutationen in jedem der 13 Gene in einem einheitlichen zellulären Phänotyp resultieren der durch chromosomale Instabilität, Überempfindlichkeit gegenüber bifunktionell alkylierenden Agentien und Überempfindlichkeit gegen reaktive Sauerstoffspezies gekennzeichnet ist. In Anbetracht der extremen klinischen Heterogenität des Krankheitsbildes ist es umso wichtiger, dass aufgrund des einheitlichen zellulären Phänotyps die Möglichkeit zur definitiven Bestätigung bzw. zum definitiven Ausschluss der klinischen Verdachtsdiagnose „FA“ besteht.

Die klinischen Manifestationen der FA reichen vom Vorkommen von multiplen Fehlbildungen, wie Radialstrahldefekte, Kleinwuchs oder Mikrozephalus, und frühem Knochenmarkversagen bis hin zu klinisch völlig unauffälligen Betroffenen, deren erste Manifestation der Krankheit ein Plattenepithel-Karzinom im jungen oder mittleren Lebensalter darstellt. Konsistente Genotyp-Phänotyp Korrelationen bestehen derzeit also nur zwischen dem Vorhandensein von biallelischen bzw. hemizygoten Mutationen in einem der 13 FA Gene und dem zellulären Phänotyp. Hingegen finden sich bisher nur relativ wenige Korrelationen zwischen der Art des betroffenen Gens bzw. der Art der jeweiligen Mutation und dem Schweregrad der Ausprägung bzw. dem Verlauf der Erkrankung. Gut belegte Beispiele in dieser Hinsicht sind die so genannten „milden“ Mutationen, die mit einer höheren Lebenserwartung verbunden sind, bzw. Mutationen in den FANCD1- oder FANCN-Genen welche unweigerlich zum Auftreten frühkindlicher Malignome führen. Die systematische Anwendung der phänotypischen Klassifikation auf der Basis der so genannten „CABS“ (congenital anomaly scores) gestattet überdies erste

prognostische Aussagen, welche z.B. den wahrscheinlichen Zeitpunkt des Knochenmarkversagens bzw. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Neoplasie betreffen. Wie diese Arbeit zeigt, stehen wir hinsichtlich Genotypisierung, Verlaufsbeobachtungen und der klinischen Klassifikation erwachsener FA-Patienten erst am Anfang. Es ist jedoch bereits offensichtlich, dass die optimale Betreuung erwachsener FA-Patienten einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Genetikern, Pädiatern, Internisten und Onkologen bedarf.

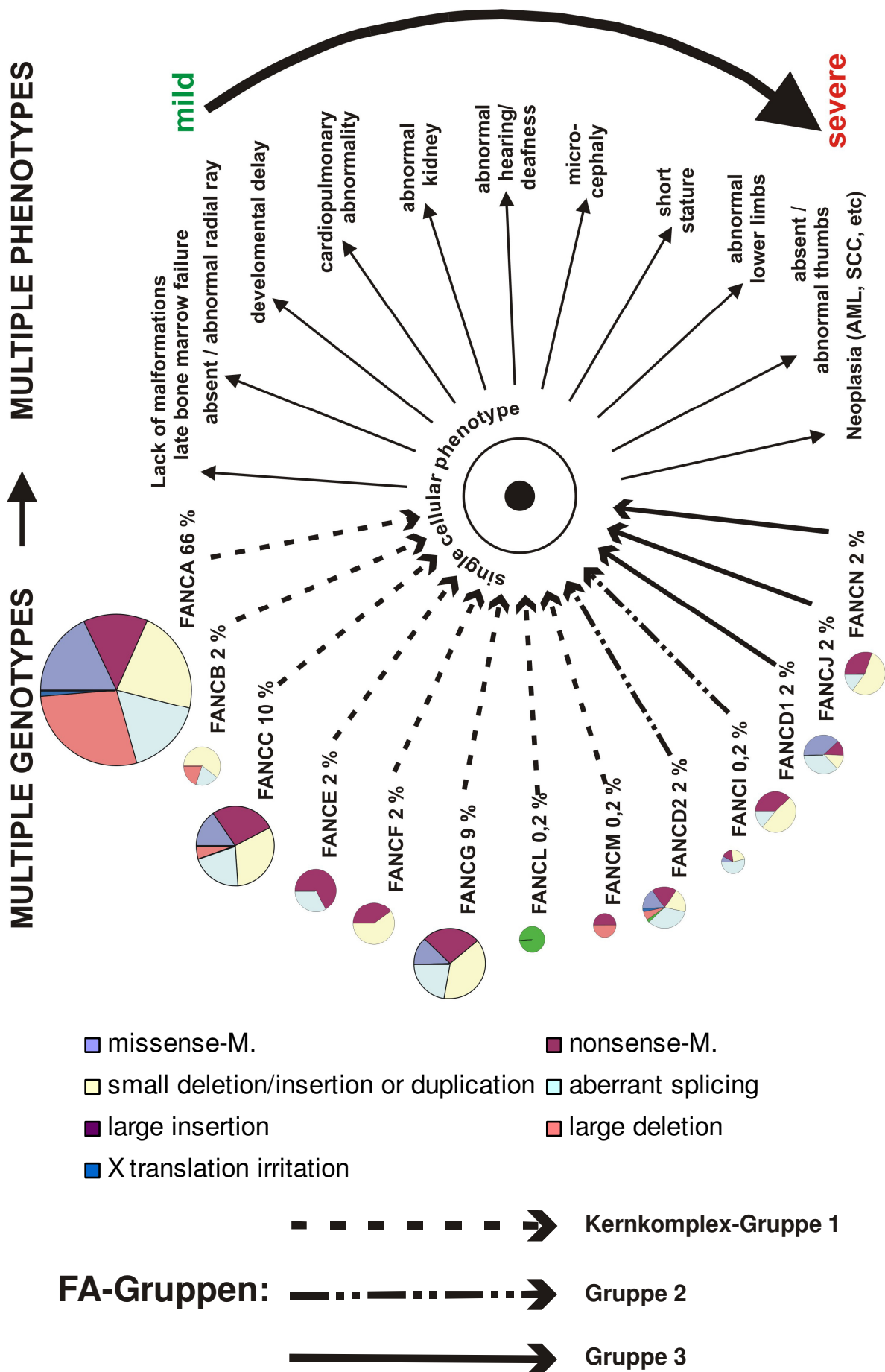


Abb.4.8 a.: Darstellung der hohen genetischen und klinischen Variabilität der Fanconi Anämie.

Congenital Abnormality Score (B.Alter, 2004):

- Radiusdysplasie oder -aplasie
- Entwicklungsstörungen
- Kardiopulmonale Fehlbildungen
- Fehlbildungen der Nieren
- Schwerhörigkeit/Taubheit
- Mikrozephalus
- Kleinwuchs
- Fehlbildungen der unteren Extremitäten
- Daumendysplasie oder –aplasie



der kumulative Effekt der
Faktoren bedingt den
charakteristischen Phänotyp

Abb.4.8 b.: Darstellung der hohen genetischen und klinischen Variabilität der Fanconi Anämie.

4.11. Schlussfolgerungen

Aufgrund der Tatsache, dass immer mehr FA-Patienten das Erwachsenenalter erreichen, ergeben sich drei wesentliche Probleme für Internisten/Hämatologen/Onkologen: erstens könnte ein Patient, der eine erworbene aplastische Anämie zu haben scheint, durchaus eine genetische Erkrankung haben. Zweitens benötigt ein Patient mit einer genetischen Ursache, der das Erwachsenenalter erreicht hat, eine modifizierte Behandlung. Drittens kann ein Patient auch ohne somatische oder hämatologische Manifestationen, der im Erwachsenenalter ein Schleimhautkarzinom im oropharygealen oder im anogenitalen Bereich entwickelt, von einer FA betroffen sein. Alle diese Möglichkeiten erfordern eine enge Zusammenarbeit von Ärzten mit internistischer Erfahrung, insbesondere wenn es sich um erwachsene FA-Patienten handelt.

Die Fanconi Anämie ist die häufigste der vererbten aplastischen Anämien. Nur etwa 70% der Betroffenen weisen eine oder mehrere körperliche Fehlbildungen auf, das bedeutet, dass der Rest normal erscheint und deswegen übersehen werden könnte. Es wurde gezeigt, dass signifikante Geburtsfehler mit einer frühen hämatologischen Manifestation korrelieren (Rosenberg et al., 2004). Die Schlussfolgerung dessen ist, dass Patienten mit fehlenden bzw. milden Anomalien später oder gar kein Knochenmarkversagen entwickeln.

Die wichtigste Aufgabe des Arztes besteht nun darin, bei einem Patienten im Erwachsenenalter und mit unauffälliger körperlicher Untersuchung dennoch an eine mögliche genetische Ursache des Knochenmarkversagens zu denken. Zudem entwickelt zwischen 10 und 20 % der FA-Patienten ein somatisches Mosaik, welches die hämatologischen Manifestationen der Erkrankung obskurieren und somit die Diagnostik der FA erschweren kann. Wenn ein dringender Verdacht auf das Vorliegen einer Fanconi Anämie besteht und die Chromosomenbruchanalyse keine Ergebnisse liefert, dann sind die Hautfibroblasten des Patienten zur Diagnostik heranzuziehen (Alter BP, 2005).

5. Zusammenfassung

Die Fanconi Anämie (FA) ist eine seltene autosomal und X-chromosomal rezessiv vererbte Krankheit, die zur Gruppe der Chromosomeninstabilitäts-Syndrome gehört. Klinisch manifestiert sich die FA durch kongenitale Fehlbildungen, progressives Knochenmarkversagen und eine Prädisposition für die Entwicklung von malignen Neoplasien in frühen Jahren. Am häufigsten ist unter FA-Patienten die Entstehung einer aplastischen Anämie zu beobachten mit einer kumulativen Inzidenz von 90% im Alter von 40 Jahren (Huck et al., 2006). Vom frühen Erwachsenenalter an stellen solide Tumoren, vornehmlich Plattenepithel-Karzinome des Oropharyngeal- und Genitaltraktes, das Hauptproblem dar. Auf zellulärer Ebene ist die FA durch eine hohe spontane Chromosomenbrüchigkeit verbunden mit einer erhöhten chromosomalen Sensibilität gegenüber genotoxischen Substanzen und reaktiven Sauerstoffspezies gekennzeichnet.

Seit einer stetigen Verbesserung der hämatopoietischen Stammzelltransplantation durch spezifische Konditionierungsprotokolle erreichen immer mehr FA-Patienten das Erwachsenenalter. In der Literatur häufen sich Berichte von FA-Patienten, die erstmalig im Erwachsenenalter durch ein frühes Auftreten von Malignomen oder Komplikationen in der Behandlung von Neoplasien diagnostiziert werden. Neben einer erfolgreichen HSZT können auch „milde“ Mutationen oder die Bildung eines somatischen Mosaiks für das Überleben der FA Patienten in das Erwachsenenalter verantwortlich sein. Dies bedeutet, dass sich die FA als bisher rein pädiatrisch angesehenes Krankheitsbild mehr und mehr zu einer auch das Erwachsenenalter betreffenden Entität entwickelt.

In der vorliegenden Arbeit wurden 131 FA-Patienten mit einem Alter von über 20 Jahren identifiziert und in verschiedene Gruppen eingeteilt. Damit wurde es möglich, die Verteilung der Patienten hinsichtlich ihres Geschlechts, der Komplementationsgruppe sowie der vermutlichen Ursachen für ein verlängertes Überleben dokumentieren zu können. 42 Patientenbeispiele stammen aus Literaturberichten von 1964 bis 2008, Informationen über 36 Patienten wurden dem US-amerikanischen Fanconi Anemia Research Fund („FARF“) entnommen und für 53 Patienten dienen die Krankenunterlagen des Instituts für Humangenetik an der

Universität Würzburg als Grundlage. Es konnte gezeigt werden, dass etwa doppelt soviel Frauen wie Männer mit FA ein Alter jenseits des 20. Lebensjahres erreichten. Eine Zuordnung zu einer Komplementationsgruppe war bei 66 Patienten möglich. Diese ließ erkennen, dass im erwachsenen Patientenkollektiv die Komplementationsgruppen FA-A, FA-C, FA-D2, FA-G, FA-I und FA-J, jedoch keine der Gruppen FA-B, FA-D1, FA-E, FA-F, FA-L, FA-M und FA-N vertreten sind. Weiterhin wurden die erwachsenen FA-Patienten in vier verschiedene Gruppen nach der wahrscheinlichen Ursache ihres Überlebens eingeteilt werden: 26% erhielten eine erfolgreiche hämatopoietische Stammzelltransplantation, 17% entwickelten im Verlauf ein Mosaik, 4% konnten als Träger einer milden Mutation identifiziert werden. Die genaue Ursache für ein verlängertes Überleben bleibt jedoch bei 53% der FA-Patienten unbekannt, da Informationen bezüglich früherer Therapien und vor allem die Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen fehlen. Bemerkenswert ist, dass der Großteil der über 50-Jährigen ein Mosaik aufwies, während in dieser Altersgruppe Patienten mit erfolgreicher HSZT oder einer milden Mutation nur zu einem geringen Teil vertreten sind. Die für die FA charakteristische genetische Instabilität spiegelt sich in der hohen Anzahl (64%) von FA-Patienten wider, die auch ohne vorhergehende HSZT ein Plattenepithel-Karzinom (SCC) entwickelten. Nach HSZT manifestierte sich bei 25% der erwachsenen FA-Patienten ein SCC.

Die Beachtung der medizinischen Besonderheiten des Erwachsenenalters ist von großer Bedeutung in der Prävention und Therapie von Komplikationen der FA und erfordert modifizierte Behandlungsstrategien für erwachsene FA-Patienten. Sorgfältig dokumentierte Langzeitbeobachtungen sowie die Identifizierung von Komplementationsgruppen und Mutationen bei jedem einzelnen FA-Patienten bilden die Grundlage für prognostische Aussagen, die derzeit nur beschränkt möglich sind. In zukünftigen Untersuchungen werden eine Reihe bisher ungelöster Fragen zu beantworten sein. Hierzu gehören die mögliche Rolle der Androgentherapie hinsichtlich der Förderung einer Mosaikbildung, die Faktoren, welche zu der auffälligen Geschlechterverteilung im Erwachsenenalter beitragen, sowie die Erforschung der Bedeutung „milder“ Mutationen und somatischer Reversionen.

Die insgesamt sehr beeindruckenden Langzeitverläufe sowie die hohe Inzidenz von nicht-hämatologischen Komplikationen/Malignomen zeigen deutlich, dass sich die Fanconi Anämie zunehmend auch zu einer internistisch/onkologischen Krankheit entwickelt.

Abstract

Fanconi anemia (FA) is a rare autosomal and X-chromosomal recessive disorder belonging to the group of chromosomal instability syndromes. FA is clinically characterised by congenital malformations, progressive bone marrow failure and a high risk for developing malignant neoplasia. FA-patients frequently present as aplastic anemia with a cumulative incidence of 90% at 40 years of age (Huck et al., 2006). From early adulthood on the mean clinical problem for FA-patients is the high incidence of solid tumors, predominantly squamous cell carcinomas of the oropharyngeal and genital tracts. At the cellular level FA is characterized by high spontaneous chromosomal breakage combined with strongly increased sensitivity to genotoxic agents such as DEB or MMC.

Due to recent improvements of hematopoietic stem cell transplantation more and more FA-patients survive to adulthood. There is an increasing number of reports of adult FA patients being diagnosed in adulthood because of early onset of malignancies and/or unusually severe reactions towards radio- or chemotherapy. Survival to adulthood may result from successful HSCT, but also be due to the existence of a hypomorphic mutation or the development of a somatic reversion of a germline mutation. These life-extending events imply that FA changes more and more from a purely pediatric to an adulthood disease.

Here we report 131 FA-patients older than 20 years and attempt to elucidate the probable reasons for their relative longevity. Among other parameters we document these patients with regard to gender, complementation group and presumable underlying causes of survival. 42 patients were reported in the literature from 1964 to 2008. Information of 36 patients derives from the American Fanconi Anemia Research Fund ("FARF"), and 53 patients were found in the local diagnostic database. We show that there are twice as many women as men reaching the adulthood. 66 patients could be assigned to complementation groups FA-A, FA-C, FA-D2, FA-G, FA-I and FA-J. In contrast, patients belonging to complementation groups FA-B, FA-D1, FA-E, FA-F, FA-L, FA-M and FA-N were not represented among our adult patient cohorts. The adult FA-patients were operationally divided in four different groups according to the presumptive cause of survival to adulthood: 26% received a successful HSCT, 17% developed a somatic

mosaicism, 4% were likely to carry a hypomorphic mutation. The precise cause of the prolonged survival remains unknown in 53% of the FA-patients. This largest group lacks essential information about clinical course, previous therapeutic interventions, complementation group and mutations. A surprising finding is that there are more cases of somatic reversions among the very few patients older than 50 years. Due to lack of molecular analysis, the number of patients surviving due to hypomorphic mutations is likely to be underestimated. The characteristic genetic instability which affects all body cells is reflected in the high number of adult patients (64%) who developed a squamous cell carcinoma even in the absence of previous HSCT. 5 to 15 years after transplantation, 25% of the patients represented a SCC which again is a higher figure than among transplanted non-FA patients.

Adult FA patients frequently present with clinical features that are different from childhood patients. These features include absent or only mild patterns of congenital malformations, normal or only mildly reduced blood counts, early onset SCC of the oropharyngeal and the anogenital region, and/or severe reaction to radiation or chemotherapy of such malignancies. In order to arrive at clinically useful prognostic data, long term monitoring of clinical course but also identification of complementation group and mutations are required in each FA-patient. Future studies should be aimed at elucidating the possible role of the steroid treatments for developing somatic reversion.

Even though the primary non-hematological complications of adult FA-patients are early onset squamous cell carcinomas, there are a number of additional organ malfunctions (e.g. diabetes mellitus, hypothyroidism, gonadal failure, osteoporosis) which require attention by physicians trained in endocrinology, internal medicine and oncology. Clearly, FA evolves from a primary childhood to an adult disease.

6. Literaturverzeichnis

6.1. Patientenfälle aus der Literatur

1. **Arnold WJ**, King CR, Magrina J, Masterson BJ (1980) Squamous cell carcinoma of the vulva and Fanconi`s anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 18:395-7
2. **Bradford CR**, Hoffman HT, Wolf GT, Carey TE, Baker SR, Mc Clatchey KD (1990) Squamous cell carcinoma of the head and neck in organ transplant recipients: possible role of oncogenic viruses
3. **Braun M**, Giri N, Alter BP, Cowen EW (2006) Thrombocytopenia, multiple mucosal squamous cell carcinomas, and dyspigmentation. *J Am Acad Dermatol* 54:1056-9
4. **Bremer M**, Schinlder D, Gross M, Dork T, Morlot S, Karstens JH (2003) Fanconi`s anemia and clinical radiosensitivity report on two adult patients with locally advanced solid tumors treated by radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 179:748-53
5. **De Lins e Horta H**, Guimaraes FF, Savassi Rocha LO, Guimaraes RE, Valadares ER (2006) Squamous cell carcinoma of the hypopharynx in a young woman with Fanconis anemia. *Rev Bras Otorrinolaryngol (Eng Ed)* 72:845-8
6. **Doerr TD**, Shibuya TY, Marks SC (1998) Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx in a patient with Fanconi`s anemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118:523-5
7. **Dudek AZ**, Chereddy S, Nguyen S, Wagner JE, Maddaus M (2008) Neoadjuvant chemotherapy with reduced-dose carboplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer *J Thorac Oncol* 3(4):447-50
8. **Esparza A**, Thompson WR (1966) Familial hypoplastic anemia with multiple congenital anomalies (Fanconi`s syndrome)—report of three cases. Cases presented are of two sisters and a female cousin with complete clinical and post mortem findings. *R I Med J* 49:103-10
9. **Flowers ME**, Doney KC, Storb R, Deeg HJ, Sanders JE, Sullivan KM, Bryant E, Witherspoon RP, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. (1992) Marrow transplantation for Fanconi anemia with or without leukemic

- transformation: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 9:167-73
10. **Gasparini G**, Longobardi G, Boniello R, Di Petrillo A, Pelo S (2006) Fanconi anemia manifesting as a squamous cell carcinoma of the hard palate: a case report. *Head Face Med.* 2:1
 11. **Guy JT**, Auslander MO (1973) androgenic steroids and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1:148
 12. **Hersey P**, Edwards A, Lewis R, Kemp A, Mc Innes J (1982) Deficient natural killer cell activity in a patient with Fanconi's anaemia and squamous cell carcinoma. Association with defect in interferon release. *Clin Exp Immunol* 48:205-12
 13. **Hopkins NC**, Manoharan A, Lammi AT (1991) Case report: spontaneous improvement in Fanconi's anemia. *Pathology* 23:254-5
 14. **Huck K**, Hanenberg H, Gudowius S, Fenk R, Kalb R, Neveling K, Betz B, Niederacher D, Haas R, Göbel U, Kobbe G, Schindler D (2006) Delayed diagnosis and complications of Fanconi anaemia at advanced age—a paradigm. *Br J Haematol.* 133:188-97
 15. **Huck K**, Hanenberg H, Nürnberger W, Dilloo D, Burdach S, Göbel U, Laws HJ (2008) Favourable Long-Term Outcome after Matched Sibling Transplantation for Fanconi-Anemia (FA) and in vivo T-Cell Depletion. *Klin Padiatr.* 220:147-52
 16. **Jansisyanont P**, Pazoki A, Ord RA (2000) Squamous cell carcinoma of the tongue after bone marrow transplantation in a patient with Fanconi's anemia. *J Oral Maxillofac Surg* 58:1454-7
 17. **Kennedy AW**, Hart WR (1982) Multiple squamous-cell carcinomas in Fanconi's anemia. *Cancer* 50:811-4
 18. **Koo WH**, Knight LA, Ang PT (1996) Fanconi's anaemia and recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 25:289-92
 19. **Kwee ML**, van der Kleij JM, van Essen AJ, Begeer JH, Joenje H, Arwert F, ten Kate LP (1997) An typical case of Fanconi anemia in elderly sibs. *Am J Med Genet* 68:362-6

20. **Lebbé C**, Pinguier L, Rybojad M, Chomienne C, Ochonisky S, Miclea JM, Gluckman E, Morel P (1993) Fanconi`s anaemia associated with multicentric Bowen`s disease and decreased NK cytotoxicity. *Br J Dermatol* 129:615-8
21. **Linares M**, Pastor E, Gomez A, Grau E (1991) Hepatocellular carcinoma and squamous cell carcinoma in a patient with Fanconi`s anemia. *Ann Hematol* 63:54-5
22. **Liu JM**, Auerbach AD, Young NS (1991) Fanconi anemia presenting unexpectedly in an adult kindred with no dysmorphic features. *Am J Med* 91:555-7
23. **Lustig JP**, Lugassy G, Neder A, Sigler E (1995) Head and neck carcinoma in Fanconi`s anaemia-report of a case and review of the literature. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 31B:68-72
24. **Mankad A**, Taniguchi T, Cox B, Akkari Y, Rathbun RK, Lucas L, Bagby G, Olson S, D`Andrea A, Grompe M (2008) Natural gene therapy in monozygotic twins with Fanconi`s anemia. *Blood J* 107:3084-90
25. **Manoharan A** (2006) Fanconi anemia. *British Journal of Haematology* 135:139-43
26. **Mc Donough ER** (1970) Fanconi anemia syndrome. *Arch Otolaryngol* 92:284-5
27. **Nuamah NM** et al. (2006) Hepatic focal nodular hyperplasia developing in a Fanconi anemia patient: a case report and literature review. *Haematologica* 91:105-7
28. **Oksüzoglu B**, Yalcin S (2002) Squamous cell carcinoma of the tongue in a patient with Fanconi`s anemia: a case report and review of the literature. *Ann Hematol* 81:294-8
29. **Ortonne JP**, Jeune R, Coiffet J, Thivolet J (1981) Squamous cell carcinomas in Fanconi`s anemia. *Arch Dermatol* 117:443-4
30. **Puligandla B**, Stass SA, Schumacher HR, Keneklis TP, Bollum FJ (1978) Terminal deoxynucleotidyl transferase in Fanconi`s anaemia. *Lancet* 2:1263
31. **Reed K**, Ravikumar TS, Gifford RM, Grage TB (1983) the association of Fanconi`s anemia and squamous cell carcinoma. *Cancer* 52:926-8
32. **Roginsky R**, Thurman AR, Underwood PB Jr, Smith MT (2004) Vulvar Cancer with Fanconi`s Anemia and Neutropenic Fever. *J Reprod Med* 49:218-21

33. **Rubinstein WS**, Wenger SL, Hoffmann RM, Auerbach AD, Mulvihill JJ (1997) Interstitial lung disease in an adult with Fanconi anemia: clues to the pathogenesis. *Am J Med Genet* 69:315-9
34. **Sarna G**, Tomasulo P, Lotz MJ, Bubinak JF, Shulman NR (1975) Multiple neoplasms in two siblings with a variant form of Fanconi's anemia. *Cancer* 36:1029-33
35. **Schofield ID**, Worth AT (1980) Malignant mucosal change in Fanconi's anemia. *J Oral Surg* 38:619-22
36. **Schroeder TM**, Anschütz F, Knopp A (1964) Spontane Chromosomenaberration bei familiärer Panmyelopathie. *Humangenetik* 1:194-6
37. **Schroeder TM**, Drings P (1972) Verlaufsbeobachtung einer Fanconi-Anämie bei einem Erwachsenen. Kongreß für Innere Medizin, LXXIX
38. **Snow DG**, Campbell JB, Smallman LA (1991) Fanconi's anaemia and post-cricoid carcinoma. *J Laryngol Otol* 105:125-7
39. **Soravia C**, Spiliopoulos A (1994) Epidermoid carcinoma of the esophagus and Fanconi's anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 124:725-8
40. **Swift M**, Zimmerman D, Mc Donough ER (1971) Squamous cell carcinomas in Fanconi's anemia. *JAMA* 216:325-6
41. **Wilkinson EJ**, Morgan LS, Friedrich EG Jr (1984) Association of Fanconi's anemia and squamous cell carcinoma of the lower female genital tract with condyloma acuminatum. A report of two cases. *J Reprod Med* 29:447-53
42. **Zatterale A**, Calzone R, Renda S, Sollazzo V, Lioniello A, Catalano L, Selleri C, Notaro R, Rotoli B (1995) Identification and treatment of late onset Fanconi's anemia. *Haematologica* 80:535-8
43. **Zhu AX**, D'Andrea AD, Sahani DV, Hasserjian RP (2006) Case 13-2006 – A 50-Year-Old Man with a Painful Bone Mass and Lesions in the Liver. *Case Records of the Massachusetts General Hospital* 354:1828-37

6.2. Literaturverzeichnis

1. **Akkari YM, Bateman RL, Reifsteck CA, D`Andrea AD, Olson SB, Grompe M (2001)** The 4N cell cycle delay in Fanconi anemia reflects growth arrest in late S phase. *Mol Genet Metab* 74:403-12
2. **Alter BP (1996)** Fanconi's anemia and malignancies. *Am. J. Hematol* 53:99-110.
3. **Alter BP (2003)** Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*. 97(2):425-440.
4. **Alter BP (2003)** Inherited bone marrow failure syndromes. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood Volume I. 6th edition. Edited by: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Oski FA. Philadelphia: PA Saunders; 2003: 280-365
5. **Alter BP (2005)** Bone Marrow Failure: A child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 96-103
6. **Auerbach AD (1993)** Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. *Experimental Hematology*, 21 (6):731-733
7. **Auerbach AD, Allen RG (1991)** Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet Cytogenet* 51:1-12.
8. **Auerbach AD, Buchwald M, Joenje H (2001)**. Fanconi Anemia. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease Volume I*. 8th edn edition. Edited by: Scriver CR, Sly WS, Childs B., Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B. New York: McGraw-Hill; 2001:753-768
9. **Auerbach AD, Buchwald M, Joenje H. (1999)** Fanconi anaemia. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw Hill, 317-32.
10. **Auerbach AD, Wolman SR (1976)** Susceptibility of Fanconi's anaemia fibroblasts to chromosome damage by carcinogens. *Nature* 261:494-6.
11. **Berger R, Le Condiat M, Gendron MC (1993)** Fanconi anemia. Chromosome breakage and cell cycle studies. *Canc Genet Cytogenet* 69:13-6

12. **Butturini A**, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD (1994) Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 84:1650-5.
13. **Carvalho JP**, Dias ML, Carvalho FM, Del Pilar Estevez Diz M, Petitto JW (2002) Squamous cell vulvar carcinoma associated with Fanconi's anemia: a case report. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 12(2):220-222
14. **D'Andrea AD**, Grompe M (2003) The Fanconi anaemia/BRCA pathway. *Nat Rev Cancer* 3:23-34
15. **De Kerviler E**, Guermazi A, Zagdanski AM, Gluckman E, Fria J (2000) The clinical and radiological features of Fanconi's anaemia. *Clin Radiol* 55:340-5.
16. **Demarosi F**, Lodi G, Carrassi A, Soligo D, Sardella A (2005) Oral malignancies following HSCT: Graft versus host disease and other risk factors. *Oral Oncol* 41:865-77
17. **Demuth I**, Wlodarski M, Tipping AJ, Morgan NV, de Winter JP, Thiel M, Grasl S, Schindler D, D'Andrea AD, Altay C., Kayserili H, Zatterale A, Kunze J, Ebell W, Mathew CG, Joenje H, Sperling K, Digweed M (2000) Spectrum of mutations in the Fanconi anemia group G gene, FANCG/XRCC9. *Eur J Hum Genet* 8:861-868
18. **Dietrich R**, Velleuer E. (2007) Fanconi Anemia: A Disease with Many Faces. In: *Fanconi Anemia. A Paradigmatic Disease for the Understanding of Cancer and Aging. Monogr Hum Genet. Basel, Karger, vol 15, pp 9-22*
19. **Dokal I** (2008) Fanconi anemia is a highly penetrant cancer susceptibility syndrome. *Haematologica* 93:486-9
20. **Dokal I**, Vulliamy T (2008) Inherited aplastic anaemias/bone marrow failure syndromes. *Blood Reviews* 22:141-53
21. **Dufour C**, Svahn J (2008) Fanconi anaemia: new strategies. *Bone Marrow Transplant.* 41:90-5
22. **Dutrillaux B**, Aurias A, Dutrillaux AM, Buriot D, Prieur M (1982) The cell cycle of lymphocytes in Fanconi anemia. *Hum Genet* 62:327-32
23. **Faivre L**, Guardia P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, Altay C, Poole J, Stones D, Kwee ML, van Weel-Sipman M, Havenga C, Morgan N, de Winter J, Digweed M, Savoia A, Pronk J, de Ravel T, Jansen S, Joenje H, Gluckman E, Mathew CG (2000) Association of complementation group and

- mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood* 96:4064-70
24. **Fanconi, G. (1927)** Familiäre infantile perniziösartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). *Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung*, Wien, 117: 257-280
 25. **Garcia-Higuera I, Taniguchi T, Ganesan S, Meyn MS, Timmers C, Hejna J, Grompe M, D'Andrea AD (2001)** Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Mol Cell* 7:249-62
 26. **German J, Schonberg S, Caskie S, Waburton D, Falk C, Ray JH (1987)** A test for Fanconi's anemia. *Blood*. 69(9):1637-41
 27. **Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Auerbach AD (1997)** Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FANCC gene: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 90:105-10
 28. **Hanenberg H, Batish SD, Pollok K, Vieten L, Verlander P, Leurs C, Cooper R, Göttsche K, Haneline L, Clapp D, Lobitz S, Williams D, Auerbach A (2002)** Phenotypic correction of primary Fanconi anemia T cells with retroviral vectors as a diagnostic tool. *Exp Hematol* 30:410-20
 29. **Howlett NG, Taniguchi T, Olson S et al. (2002)** Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science* 297:606-9
 30. **Huck K, Hanenberg H, Gudowius S, Fenk R, Kalb R, Neveling K, Betz B, Niederacher D, Haas R, Göbel U, Kobbe G, Schindler D (2006)** Delayed diagnosis and complications of Fanconi anaemia at advanced age -- a paradigm. *Br J Haematol*. 133(2):188-97.
 31. **Joenje H, Arwert F, Kwee ML, Madan K, Hoehn H (1998)** Confounding factors in the diagnosis of Fanconi anemia. *Am J Med Genet* 79:403-405
 32. **Joenje H, Lo Ten Foe J, Oostra A, van Berkel C, Rooimans M, Schroeder-Kurth T, Wegner R, Gille J, Buchwald M, Arwert F (1995)** Classification of Fanconi Anaemia patients by complementation analysis: evidence for a fifth genetic subtype. *Blood* 1995 Sept 15;86(6):2156-2160
 33. **Joenje H, Oostra AB, Rooimans MA, van Weel M, Pronk JC, Arwert F (2000)** Complementation analysis in Fanconi anemia: assignment of the reference FA-H patient to group A. *Am J Hum Genet* 67:759-62
 34. **Joenje H, Patel KJ (2001)** The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anaemia. *Nat Rev Genet* 2:446-457

35. **Kinzler** KW, Vogelstein B (1997) Cancer susceptibility genes: gatekeepers and caretakers. *Nature* 386:761-3
36. **Koc** A, Pronk JC, Alikasifoglu M, Joenje H, Altay C (1999) Variable pathogenicity of exon 43del (FAA) in four Fanconi anaemia patients within a consanguineous family. *Br J Haematol* 104:127-30.
37. **Kubbies** M, Schindler D, Hoehn H, Schinzel A, Rabinovitch PS (1985) Endogenous blockage and delay of the chromosome cycle despite normal recruitment and growth phase explain poor proliferation and frequent endomitosis in Fanconi anemia cells. *Am J Hum Genet* 37:1022-30
38. **Kutler** D, Singh B, Satagopan J, Batish S, Berwick M, Giampietro P, Hanenberg H, Auerbach AD (2003) A 20-year perspective on the International Fanconi Anaemia Registry (IFAR); *Blood*, 101(4): 1249-1256
39. **Levitus** M, Rooimans MA, Steltenpool J, Cool NF, Oostra AB, Mathew CG, Hoatlin ME, Waisfisz Q, Arwert F, De Winter JP, et al. (2004) Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. *Blood*, 103(7): 2498-2503
40. **Levrán** O, Erlich T, Magdalena N, Gregory JJ, Batish SD, Verlander PC, Auerbach AD (1997) Sequence variation in the Fanconi anemia gene FAA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94:13051-13056
41. **Lo Ten Foe** JR, Kwee ML, Rooimans MA, Oostra AB, Verman AJP, van Weel M, Pauli RM, Shahidi NT, Dokal I, Roberts I, Altay C, Gluckman E, Gibson RA, Mathews CG, Arwert F, Joenje H (1997) Somatic mosaicism in Fanconi Anemia: Molecular basis and clinical significance. *Eur J Hum Genet* 5:137-148
42. **Meetei** AR, Medhurst AL, Ling C, Xue Y, Singh TR, Bier P, Steltenpool J, Stone S, Dokal I, Mathew CG, et al (2005). A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M. *Nat Genet*, 37(9): 958-963
43. **Miglierina** R, Le Coniat M, Berger R (1991) A simple diagnostic test for Fanconi anemia by flow cytometry. *Anal Cell Pathos* 3:111-18
44. **Ogilvie** P, Hofmann UB, Bröcker EB, Hamm H (2002) Hautmanifestation bei der Fanconi-Anämie. *Hautarzt* 53:253-7
45. **Reid** S, Schindler D, Hanenberg H, Barker K, Hanks S, Kalb R, Neveling K, Kelly P, Seal S, Freund M, et al (2007) Biallelic mutations in PALB2, which

- encodes a BRCA2 interacting protein, cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*, 39 (2): 162-164
46. **Reinhard H**, Peters I, Gottschling S, Ebell W, Graf N (2007) Squamous cell carcinoma of the tongue in a 13-year-old girl with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 29:488-91
 47. **Rosenberg PS**, Alter BP, Ebell W (2008) Cancer risk in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica* 93:511-7
 48. **Rosenberg PS**, Greene MH, Alter BP (2003) Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101:822-6; 101:1249-56; 101:2072
 49. **Rosenberg PS**, Huang Y, Alter BP (2004) Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. *Blood J* 104:350-5
 50. **Sasaki MS** and Tonomura A (1973) A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross linking agents. *Cancer Res* 33:1829-1836
 51. **Schindler D**, Hanenberg H. (2005) Komplementationsgruppenbestimmung bei FA mit Hilfe retroviraler Vektoren. In: *Fanconi Anämie – Ein Handbuch für Eltern, Patienten und ihre Ärzte*, Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V., Unna, S.159-172
 52. **Schroeder TM**, Anschütz F und Knopp A (1964) Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie. *Humangenetik* 1:194-196
 53. **Seyschab H**, Sun Y, Friedl R, Schindler D, Hoehn H (1993) G2 phase cell cycle disturbance as a manifestation of genetic cell damage. *Hum Genet* 92:61-68
 54. **Sims AE**, et al. (2007) FANCI is a second mono-ubiquitinated member of the Fanconi anemia pathway. *Nat Struct Mol Biol.*14:564–7
 55. **Taniguchi T**, D`Andrea AD (2006) Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. *Blood* 107: 4223-4233
 56. **Thompson LH**, Hinz JM, Yamada NA, Jones NJ (2005) How Fanconi anemia proteins promote the four Rs: replication, recombination, repair and recovery. (*Environ Mol Mutagen.* 45(2-3):128-42
 57. **Verlander PC**, Lin JD, Udonu MU, Zhang Q, Gibson RA, Mathew CG, Auerbach AD (1994) Mutation analysis of the Fanconi anemia gene FACC. *Am J Hum Genet.* 54(4):595-601.

58. **Vogelstein B, Kinzler KW (2004)** Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 10:798-799
59. **Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Davis JG, New MI, Auerbach AD (2001)** Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anaemia Registry. *Pediat* 107:744-54
60. **Wang W (2007)** Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins. *Nat Rev Genet.* (10):735-48. Epub 2007 Sep 4. Review.
61. **Wang X, Andreassen PR, D`Andrea AD (2004)** Functional interaction of monoubiquitinated FANCD2 and BRCA2/FANCD1 in chromatin. *Mol Cell Biol*, 24(13):5850-5862
62. **Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, Ohashi A, Wu J, Christ N, Liu X, Jasin M, Couch FJ, Livingston DM (2006)** Chronol of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Mol Cell.* 22(6): 719-729
63. **Yamashita T, Nakahata T (2001)** Current Knowledge on the Pathophysiology of Fanconi Anemia: From Genes to Phenotypes. *Int J Hematol* 74:33-41
64. **Yamashita T, Wu N, Kupfer G, Corless C, Joenje H, Grompe M, D`Andrea AD. (1996)** Clinical variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated Fanconi anemia complementation group C polypeptide with partial activity. *Blood.* 87:4424-32
65. **Young NS, Alter BP (1994)** Clinical features of Fanconi's anemia. In: *Aplastic anemia, acquired and inherited.*, Saunders: Philadelphia, 275-309
66. **Zakrzewski S, Sperlin K (1980)** Genetic heterogeneity of Fanconi's anemia demonstrated by somatic cell hybrids. *Hum Genet* 56:81-4

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H. Höhn für die Bereitstellung des Themas sowie für die geduldige Betreuung und seine Hilfsbereitschaft bedanken. Prof. Dr. Höhn war in der Lage Fortschritte zu erkennen, auch wenn es nicht immer große Fortschritte waren. Er motivierte mich durch seinen Humor und inspirierte mich durch seine Hingabe für das Thema und der Fähigkeit in einer Grafik auch ein Kunstwerk zu erkennen.

Weiterhin gilt mein Dank Fr. Neveling und Fr. Dr. Bechthold, die mir bei fachlichen und technischen Fragen immer zur Seite standen.

Ein ganz großes Dankeschön richtet sich an Herrn Dietrich und Fr. Dr. Velleuer, die mich sowohl bei der Suche nach Patienteninformationen als auch bei der Aktualisierung von Krankheitsverläufen unterstützten.

Fr. Dr. Zatterale und Herrn Dr. Dokal bin ich dankbar für die Zeit, die sie sich nahmen, um mir bei der Komplettierung des Krankheitsverlaufes des Patienten aus ihrem Bericht zu helfen.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. Grimm danken, dass er mir bei der Erstellung der Abbildung 4.8. geholfen hat.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die immer an mich geglaubt hat und uneingeschränkt hinter mir stand, und meinen Freunden, die zu jeder Zeit ein offenes Ohr und gute Ratschläge für mich hatten. Danke für eure Unterstützung!

Lebenslauf

Grit Hohnbaum

Burkarderstraße 36a

97082 Würzburg

Tel.: 0931/32049011

Mobil: 0175/5280569

Mail: griddi88@hotmail.com

*31.01.1984 Hildburghausen

Familienstand:

ledig, keine Kinder

Eltern:

Andreas Hohnbaum, Antje Hohnbaum (geb. Müller)

Geschwister:

Bruder Max

Schule:

1990-1994 Besuch der Grundschule „Gerhardt Hauptmann“ in Schleusingen

1994-2002 Besuch des Hennebergischen Gymnasiums „Georg Ernst“ in Schleusingen

2002 Abitur (Note: 1,9)

Ausbildung:

Oktober bis November 2002 Pflegepraktikum an der Henneberg- Klinik in Schleusingen

April 2003 Immatrikulation an der Universität Würzburg im Fach Humanmedizin

2005 Physikum

25.02.2008 erstes Tertial des PJ in der chirurgischen Abteilung in der Missionsärztlichen Klinik

16.06.2008 zweites Tertial des PJ in der Humangenetik an der Uni Würzburg

06.10.2008 drittes Tertial des PJ in der Abteilung für Innere Medizin in der Missionsärztlichen Klinik

Juni 2009 Abschluss der Prüfungen des Staatsexamens und Erhalt der Approbation

Sprachkenntnisse:

ab 1994 Englisch

ab 1996 Französisch

ab 1998 Latein