

Inhaltsverzeichnis

Vorwort und Danksagung	7
Grußwort von Dave und Lynn Frohnmayer	9
Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.	27
Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe	29
Fanconi Anemia Research Fund, Inc.	31
Einführung von Dave und Lynn Frohnmayer	33
1 Definition, Merkmale und Diagnose der Fanconi-Anämie <i>(D. Frohnmayer / L. Frohnmayer)</i>	37
Was ist Fanconi-Anämie?	37
Ist die Fanconi-Anämie dasselbe wie das Fanconi-Syndrom?	38
In welchem Zusammenhang steht die Fanconi-Anämie mit anderen Formen der aplastischen Anämie?	38
Wie wird Fanconi-Anämie diagnostiziert?	39
1. Chromosomenbruchuntersuchungen und andere Tests	40
2. Angeborene Auffälligkeiten	42
- <i>Kleinwuchs</i>	42
- <i>Fehlbildungen der Daumen und Arme</i>	42
- <i>weitere Skelettfehlbildungen</i>	42
- <i>Nierenprobleme (renale Fehlbildungen)</i>	43
- <i>Hautverfärbungen</i>	43
- <i>kleiner Kopf oder kleine Augen</i>	43
- <i>in Einzelfällen verzögerte geistige Entwicklung</i>	43
- <i>niedriges Geburtsgewicht, eingeschränktes Wachstum</i> ..	43
- <i>Probleme des Verdauungstraktes</i>	43
- <i>Herzfehler</i>	44
- <i>Fehlbildungen im Ohrbereich / Schwerhörigkeit</i>	44

3. Probleme, die mit zunehmendem Alter bei FA-Patienten auftreten können	44
- <i>Störungen der Fertilität [Fruchtbarkeit] bei FA-Patienten</i>	44
- <i>Krebserkrankungen</i>	45
4. Diagnosestellung durch das Auftreten einer aplastischen Anämie und Zytopenie	45
5. Diagnosestellung nach Auftreten einer Myelodysplasie oder Leukämie	45
6. Diagnosestellung im Rahmen von Geschwisteruntersuchungen	46
Wie kann man eine aplastische Anämie bei Fanconi-Anämie feststellen? Warum ist sie gefährlich?	46
Die Funktion von gesundem Knochenmark	46
Knochenmarkversagen	47
- <i>Anämie</i>	47
- <i>Infektionen</i>	47
- <i>Blutungen</i>	48
Weitere Faktoren, die medizinisch berücksichtigt werden	48
Auffällige Veränderungen im Knochenmark	48
Was können wir aus den Blutwerten eines FA-Patienten lernen?	49
Wann tritt die aplastische Anämie bei FA auf?	51
Welchen weiteren medizinischen Tests sollten sich FA-Patienten unterziehen? Welche medizinischen Berichte sollten gesammelt werden?	52
Klonale chromosomale Veränderungen	53
Wie sind die Zukunftsaussichten für FA-Patienten	54
Können Patientinnen oder Patienten mit FA jemals eigene Kinder bekommen?	54
2 Behandlung und Therapie der Fanconi-Anämie (<i>D. Frohnmayer / L. Frohnmayer</i>)	57
Knochenmarktransplantation für FA-Patienten	57
1. Transplantationen von passenden Geschwisterspendern	59

2. Nabelschnurblut-Transplantationen von Geschwisterkindern	60
3. Transplantationen von alternativen Spendern	60
Medikamentöse Therapie bei FA-Patienten	62
Hämatopoetische Wachstumsfaktoren bei FA	63
Fanconi-Anämie-Gene [und Fragen zu einer eventuell möglichen Gentherapie]	65
1. Welche Rolle spielen Gene und Chromosomen in menschlichen Zellen?	66
2. Weiß man, warum defekte FA-Gene krank machen? ..	66
3. Gegenwärtiger Stand der Gentherapie bei FA	67
Anmerkungen zur Frage der Krebserkrankungen	68
3 Mit der Fanconi-Anämie leben <i>(D. Frohnmayer / L. Frohnmayer)</i>	69
Was sind die üblichen Reaktionen auf die Diagnose einer Fanconi-Anämie?	70
Was sollte dem FA-Kind über seine Krankheit und die Behandlung gesagt werden?	70
Welche Reaktionen gibt es bei Geschwistern und anderen Familienmitgliedern?	71
Was sollte dem näheren Umfeld gesagt werden?	72
Wo kann man sonst noch seelische oder auch anderweitige Unterstützung erhalten?	72
Was kann einem außerdem helfen, mit der Diagnose fertig zu werden?	72
4 Fanconi-Anämie: Reaktionen von Familien, die mit der Krankheit konfrontiert werden <i>(D. Frohnmayer / L. Frohnmayer)</i>	75
5 Die Rolle des Arztes: Anmerkungen einer Mutter von Kindern mit Fanconi-Anämie <i>(L. Frohnmayer)</i>	81
Die Rolle des Arztes	81
Wie Ärzte helfen können	81

Eigenschaften des Arztes, die hilfreich sind	81
Bewahren von Hoffnung	83
Partnerschaft mit der Familie	84
Aufgeschlossenheit gegenüber den Bedürfnissen der Patienten	84
Zeitgerechte Mitteilung der diagnostischen Ergebnisse ..	85
Ein möglichst normales Leben bei gleichzeitiger Achtsamkeit	86
Verfügbarkeit des Arztes auch in kritischen Situationen	86
Wenig hilfreiches ärztliches Verhalten	87
6 Medizinische Checkliste - Vorschläge für Basis- und Spezialuntersuchungen bei Patienten mit FA (E. Neufeld)	89
Basisuntersuchungen	89
- <i>Chromosomenbruchanalyse des Blutes</i>	89
- <i>Chromosomenanalyse des Knochenmarks</i>	90
- <i>HLA-Typisierung</i>	90
- <i>Blutgruppen-Typisierung</i>	90
- <i>Blutchemische Untersuchungen</i>	91
- <i>Hörtest</i>	91
- <i>Entwicklungstests</i>	91
- <i>Ultraschalluntersuchung der Nieren und Harnleiter</i> ...	91
- <i>Komplementationsanalyse</i>	91
Fachärztliche Untersuchungen und Beratung bei Fanconi-Anämie	92
- <i>Humangenetiker</i>	92
- <i>Hämatologe</i>	92
- <i>Augenarzt</i>	93
- <i>Endokrinologe</i>	93
Weitere Spezialisten	93
- <i>Handchirurg</i>	93
- <i>Gynäkologe</i>	93
- <i>Urologe, Nephrologe</i>	94
Anmerkungen	94

7 Toxische Substanzen, die vermieden werden sollten	
(J. Owen)	95
- <i>Tabakrauch</i>	95
- <i>Organische Lösungsmittel</i>	95
- <i>Herbizide, Pestizide und andere Vertilgungsmittel</i>	95
- <i>Formaldehyd</i>	96
- <i>Benzin</i>	96
- <i>Abgase und Emissionen aller Art</i>	96
8 Grundsätzliche Informationen über die autosomal rezessive Vererbung	
(S. Grilliot)	97
9 Zellen, Chromosomen und Gene	103
10 Behandlung der hämatologischen Probleme von Patienten mit Fanconi-Anämie	
(A. Shimamura / W. Ebell)	105
Blutbildungsstörungen bei der Fanconi-Anämie	105
Definition des Knochenmarkversagens	108
Verlaufskontrollen beim Knochenmarkversagen	109
1. Blutwerte <u>stabil</u> im Normalbereich oder mit den Zeichen eines leichten Knochenmarkversagens und <u>keine</u> zytogenetische Aberration	110
2. Blutwerte <u>stabil</u> im Normalbereich oder mit den Zeichen eines leichten Knochenmarkversagens <u>mit</u> zytogenetischen Aberrationen	110
3. Blutwerte fallend oder ansteigend	110
Behandlungsmöglichkeiten des Knochenmarkversagens .	111
Hämatopoetische Stammzelltransplantation	111
Androgene	112
Zytokine	115
Experimentelle Therapien	116
Leitlinie zum Umgang mit dem Knochenmarkversagen bei FA-Patienten	117
Vorgehen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung FA	117

Vorgehen bei normalen Blutwerten oder leichtem Knochenmarkversagen	118
Vorgehen bei mittelgradigem Knochenmarkversagen ...	118
Vorgehen bei schwerem Knochenmarkversagen	118
Vorgehen bei schwerem Knochenmarkversagen <u>ohne</u> Ansprechen auf Androgene oder Zytokine und <u>ohne</u> vertretbaren Knochenmarkspender	119
Vorgehen bei myelodysplastischem Syndrom oder Leukämie	119
Supportive Behandlung	119
Anämie	119
Thrombozytopenie	121
Neutropenie	122
Sedierung und Analgesie bei invasiven Eingriffen	123
11 Anmerkungen zur Frage der Behandlung mit Androgenen (<i>N. T. Shahidi / W. Ebell</i>)	125
12 Der mögliche Nutzen von Vitaminen für FA-Patienten (<i>N. T. Shahidi / W. Ebell</i>)	127
13 Bestimmung von klonalen Chromosomenveränderungen im Knochenmark von Fanconi-Anämie-Patienten (<i>H. Neitzel / H. Tönnies</i>)	131
Hintergrund	131
Chromosomen und Chromosomenveränderungen	135
Wie werden die Chromosomenanalysen durchgeführt? ..	136
Konventionelle Chromosomenanalyse aus Knochenmark ..	136
Molekularzytogenetische Analysen aus Knochenmark ...	138
1. <i>Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)</i>	138
2. <i>Comparative genomische Hybridisierung (CGH)</i> ...	141
3. <i>Mikrodissektion</i>	146
Freiwilligkeitsrechte	147

14 Der Magen-Darm-Trakt bei Fanconi-Anämie	
<i>(S. J. Schwarzenberg)</i>	149
Eventuell zusätzlich erforderliche Untersuchungen	151
Mögliche Ursachen für Bauchschmerzen und Übelkeit	151
Mögliche Ursachen für Übelkeit ohne Bauchschmerzen	152
Mögliche Therapieversuche bei nicht zu klärenden Ursachen zur Linderung der Symptome	152
15 Zahnärztliche Betreuung bei FA-Patienten	
<i>(E. Bolski)</i>	155
Allgemeine Probleme bei FA-Patienten	155
Spezifische Probleme bei FA-Patienten	156
16 Kontrolle von Nasen- und Zahnfleischblutungen durch Amicar®	
<i>(R.E. Harris / J. Lipton / W. Rackoff / B.P. Alter)</i>	157
17 Komplementationsgruppenbestimmung bei Fanconi-Anämie mit Hilfe retroviraler Vektoren	
<i>(D. Schindler / H. Hanenberg)</i>	159
Komplementation und Komplementationsgruppen	159
Herkömmliche Komplementationsanalyse	160
Retrovirale Komplementationsgruppenbestimmung	163
Bisherige Ergebnisse und Erfahrungen	166
Stellenwert retroviraler Vektoren und Analysen	167
Technischer Ablauf erweiterter FA-Diagnostik	170
18 Mutationsanalyse in den Fanconi-Anämie-Genen	
<i>(K. Neveling / R. Kalb / M. Gross)</i>	173
Hintergrund	173
Strategie	174
Technischer Ablauf	175

Die häufigsten Arten von Gen-Veränderungen	177
- <i>Deletion</i>	177
- <i>Insertion</i>	177
- <i>Spleißmutation</i>	177
- <i>Basenaustausch</i>	177
Mutationen in den Fanconi-Anämie-Genen	178
Nachweis des Proteins für <i>FANCD2</i>	180
19 Pränataldiagnostik bei Fanconi-Anämie	
(<i>S. Olson</i>)	183
Pränatale Diagnose	183
Genetische Beratung	183
Ultraschall	184
Amniozentese (Fruchtwasserpunktion)	185
Chorionzottenbiopsie (CVS)	185
Präimplantationsdiagnostik (PID)	186
Risiken	187
Laboruntersuchungen	187
Chromosomenbruchanalyse	187
DNA-Diagnostik	188
Andere Testverfahren	188
20 Mosaik-Bildung bei Fanconi-Anämie	
(<i>H. Höhn</i>)	189
Wie häufig ist Mosaizismus bei Fanconi-Anämie?	197
Wann kann man mit einer molekularen Selbstkorrektur einer der beiden Gen-Kopien eines FA-Gens und damit der Entstehung eines Mosaik-Zustands rechnen?	197
21 Gewebetypisierung und Spenderauswahl für hämatopoetische Stammzelltransplantationen: HLA-System und Transplantationsgenetik	
(<i>J.A. Hansen / W. Ebell</i>)	201
Einleitung	201
Das HLA-System	202

Die HLA-Typisierung	205
Serologische Typisierung	205
Gen-Typisierung	205
HLA-Polymorphismus und Verteilung in der Bevölkerung .	206
Spenderauswahl	207
HLA-identisches Geschwisterkind	207
HLA-verträgliche unverwandte Spender	207
HLA-partiell-identischer bzw. halbidentischer Familienspender	208
Zusammenfassung	209
22 Stammzellen und Stammzelltransplantation	
(<i>W. Ebell</i>)	211
Einleitung	211
Stammzellen	211
Stromazellen	212
Übertragung blutbildender Stammzellen	213
Stammzellen aus dem Beckenkamm bzw. peripheren Blut .	213
Stammzellen aus Nabelschnurblut	214
Stammzellen mittels Präimplantationsdiagnostik?	214
Wer kommt als Spender in Frage?	215
Autologe Transplantation	215
Allogene Transplantation	216
Besondere Probleme bei der Fanconi-Anämie	217
Wann ist der richtige Zeitpunkt zur Transplantation?	218
Vorhergehende Androgenbehandlung	218
Chromosomenveränderungen bei FA	218
Individuelle Anpassungen	219
FA-Patienten mit Mosaik	219
23 Stammzelltransplantation von HLA-kompatiblen Geschwisterspendern bei Patienten mit FA	
(<i>R.E. Harris</i>)	221
Geschichtlicher Überblick	221

Risiken nach der Transplantation	224
Auswahl der Patienten und bester Zeitpunkt für eine Geschwister-KMT	225
Klinisch relevantes Knochenmarkversagen (Zytopenie) ..	226
Alter über 10 Jahre	226
Hinweis auf einen zytogenetisch veränderten Zellklon, auf ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder auf eine Leukämie	227
Parameter der Organfunktionen	228
Vorherige Therapie mit Androgenen oder Zytokinen	229
Was versteht man unter einem „passenden“ Geschwisterspender?	230
Untersuchungen unmittelbar vor der Transplantation	232
Graft versus Host Disease (GVHD) und Knochenmark- abstoßung: Vorsorge- und Behandlungsmöglichkeiten ..	233
Präimplantationsdiagnostik (PID) und In-Vitro-Befruchtung (IVF)	234
Hinweise zu Veröffentlichungen	235

24 Fremdspender-Transplantation (F-KMT) von blutbildenden Stammzellen

<i>(M. MacMillan / J. Wagner)</i>	237
Einleitung	237
Gegenwärtiger Stand der F-KMT bei FA	237
Indikationen zu einer F-KMT	238
Voruntersuchungen	239
Persönliche Krankengeschichte	239
Familienbefragung	240
Sonstige Informationen	241
Körperliche Untersuchung	241
Laboruntersuchungen	244
Ausschlusskriterien	244
Auswahl der Knochenmarkspender	246
Grundsatzregeln für die Spendersuche	246

Auswahl des Spenders	247
Durchführung der Transplantation	249
Vorbehandlung	249
Graft versus Host Disease (GVHD) - Vorbeugung	250
Vorbeugende Maßnahmen gegen die Infektionsgefahr ..	253
Spätfolgen nach F-KMT	253
Weitere Gesichtspunkte im Zusammenhang mit einer F-KMT	255
Gewinnung von autologen (= Patienten-eigenen) Blutstammzellen	255
Infektionsgefährdung nach F-KMT	255
Alternativen zur F-KMT	256
Ungelöste Fragen	256
Danksagung	257
Hinweise zu Veröffentlichungen	258
25 Schwangerschaft und gynäkologische Besonderheiten bei FA-Patientinnen	
<i>(B.P. Alter)</i>	261
Menarche	261
Schwangerschaft	261
Menopause	262
Krebserkrankungen im Genitalbereich	262
26 Fanconi-Anämie und Krebs: Wie ist der Zusammenhang?	
<i>(H. Joenje)</i>	263
Was ist Krebs und wie entsteht Krebs eigentlich?	263
27 Leukämie- und Krebserkrankungen bei FA-Patienten	
<i>(B.P. Alter)</i>	267
Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und Leukämie ...	267
Gynäkologische Krebserkrankungen	268

Krebserkrankungen im Mund- und Halsbereich	269
Krebserkrankungen des oberen Verdauungstraktes	269
Lebertumoren	269
28 Karzinome im Mundhöhlen- und Halsbereich	
(<i>F. Ondrey</i>)	271
Risikogruppe unter der Normalbevölkerung	271
Stark erhöhte Anfälligkeit bei FA-Patienten	271
Die Veränderungen wachsen zunächst langsam	271
Bedrohliche Entwicklungen im weiteren Verlauf	272
Dringende Notwendigkeit zu Nachkontrollen	273
Defekte des Immunsystems	273
Erhöhte Aufmerksamkeit und regelmäßige Untersuchungen	274
29 Entstehung, Behandlung und Prävention von Mundhöhlenkrebs	
(<i>R.H. Brakenhoff / J.M. Braakhuis</i>)	275
30 Fehlerhafte DNA-Reparatur bei Fanconi-Anämie	
(<i>I. Demuth / M. Digweed</i>)	281
31 Die somatische Gentherapie von Stammzellen bei Fanconi-Anämie	
(<i>H. Hanenberg</i>)	287
Aufbau des blutbildenden Systems und Stammzelltransplantation	287
Grundlagen und Ablauf der Gentherapie	289
Klinische Anwendungen von retroviralen Vektoren beim Menschen	292
Tumorentstehung durch die Integration von Retroviren ins Genom	294
Bisherige Studien zur Gentherapie bei Fanconi-Anämie (FA)	296

Prinzipielle Überlegungen zur Gentherapie bei Fanconi-Anämie	297
Danksagung	300
Literatur zur weiteren Vertiefung	300
A: Ergänzende Literaturhinweise	
<i>(H. Höhn)</i>	303
Buchkapitel und Monografien	303
Neuere Übersichtsartikel	303
Formale Genetik der Fanconi-Anämie (Art der Vererbung)	304
Krankheitsbild, Krankheitsverlauf (historische Arbeiten) ..	304
Krankheitsbild, Krankheitsverlauf (neuere Beschreibungen und Fallberichte)	305
Zusammenfassende Arbeiten aus dem Internationalen Fanconi-Anämie-Register	305
Fallberichte über erwachsene Patienten mit Fanconi-Anämie	306
Differentialdiagnostik der Fanconi-Anämie (FA-ähnliche Syndrome)	306
Leukämie- und Tumor-Risiko (neuere Übersichtsarbeiten)	306
Leukämie- und Tumor-Risiko (Fallberichte)	307
Auffällige Laborbefunde (ohne Chromosomen)	307
Spontane Chromosomenbrüchigkeit und Veränderungen der Chromosomenenden (Telomere)	308
Zelluläre Überempfindlichkeit (Chemikalien)	309
Zelluläre Überempfindlichkeit (Strahlen)	309
Zelluläre Überempfindlichkeit (Sauerstoff)	310
Zellwachstum und Zellzyklus	310
Hinweise auf DNA-Reparaturdefekte	311
Labordiagnostik, prä- und postnatal (Zytogenetik, Zellzyklus)	312
Labordiagnostik (FANCD2-Westernblot)	312

Anhang A: Ergänzende Literaturhinweise (Forts.)

Präimplantationsdiagnostik	312
Klonale Chromosomenaberrationen in Blut und Knochenmark	313
Mosaik-Bildung bei Fanconi-Anämie (somatische Reversion)	313
Komplementationsgruppen	314
Fanconi-Anämie-Gene: A-Gen (FA-A; <i>FANCA</i>)	314
Fanconi-Anämie-Gene: B-Gen (FA-B; <i>FANCB</i>)	315
Fanconi-Anämie-Gene: C-Gen (FA-C; <i>FACC</i> ; <i>FANCC</i>)	315
Fanconi-Anämie-Gene: D1-Gen (FA-D1; <i>FANCD1 / BRCA2</i>)	316
Fanconi-Anämie-Gene: D2-Gen (FA-D2; <i>FANCD2</i>)	316
Fanconi-Anämie-Gene: E-Gen (FA-E; <i>FANCE</i>)	317
Fanconi-Anämie-Gene: F-Gen (FA-F; <i>FANCF</i>)	317
Fanconi-Anämie-Gene: G-Gen (FA-G; <i>FANCG / XRCC9</i>)	317
Fanconi-Anämie-Gene: L-Gen (FA-L; <i>FANCL</i>)	318
Genotyp-Phänotyp-Korrelationen	318
Tiermodelle für die Fanconi-Anämie	318
Fanconi-Anämie Multi-Protein-Komplex („Core-Komplex“)	319
Zusätzliche Hinweise auf die Funktionen der FA-Gene	320
Gentransfer und Gentherapie	320
Konventionelle Therapie: Androgene	321
Lebertumoren bei Androgen-Behandlung	321
Konventionelle Therapie: Zytokine	321
Konventionelle Therapie: Knochenmarktransplantation mit Geschwister- und Verwandtenspendern	322
Konventionelle Therapie: Knochenmarktransplantation mit Fremdspendern	323
Konventionelle Therapie: Knochenmarktransplantation bei FA-Patienten mit AML bzw. MDS	323
Konventionelle Therapie: Transplantation mit CD34-positiven Blutstammzellen	323

Komplikationen nach Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation	324
Konventionelle Therapie: Nabelschnurblut-Transplantation	324
Tumoren nach Knochenmarktransplantation	324
Auffälligkeiten bei Heterozygoten	325
Untersuchungen der FA-Gene bei menschlichen Leukämien und Tumorerkrankungen	325
B: Wissenswertes zu Nasenbluten und niedrigen Thrombozytenwerten (R. Dietrich)	327
C: Verhalten bei Nasenbluten (V. Dietrich / C. Sowa-Dietrich)	331
Wichtiger Hinweis	332
D: Adressen für weitere Unterstützung in Deutschland	333
E: Hinweis auf Fernsehfilm über Präimplantationsdiagnostik unter Mitwirkung der Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.	341
F: Fanconi-Anämie-Ansprechpartner und FA-Betroffenenorganisationen in aller Welt	343
G: Guido Fanconi - eine Kurzbiographie (E. Velleuer)	347
Einleitung	347
Eckdaten	347
Kindheit und Jugend	348
Studium	349
Vom Assistenten zum Chef	350
Forschung	351

Fanconi-Anämie	352
Fanconi - Reflexionen, kritische Gedanken	353
Danksagung	355
Literatur und Zitate	356
Darüber hinaus empfehlenswert	356
H: Über die Autoren	
Dave und Lynn Frohnmayer	357
I: Autorenverzeichnis	361
Glossar - Erklärungen zu Fachausdrücken	369
Register	379