

## Kapitel 1

# Definition, Merkmale und Diagnose der Fanconi-Anämie

**Dave und Lynn Frohnmayer,**

Eugene, Oregon / USA, Gründer der „FA Support Group, USA“  
Mitbegründer des FARF, Herausgeber „FA Family Newsletter“

### *Was ist Fanconi-Anämie?*

Die Fanconi-Anämie (FA) wurde zum ersten Mal von dem Schweizer Kinderarzt Prof. Guido Fanconi beschrieben. Im Jahre 1927 veröffentlichte Fanconi seine klinischen Beobachtungen über drei Brüder, die verschiedene angeborene körperliche Anomalien zeigten und außerdem ein **Knochenmark**versagen entwickelten. Diese Kinder litten unter einer lebensbedrohlichen schweren **aplastischen Anämie**. Ihr blutbildendes System konnte sich nicht gegen Infektionen wehren. Aufgrund der **Anämie** waren die Kinder ständig erschöpft und wegen ihrer niedrigen **Thrombozytenzahlen** kam es zu spontanen Blutungen.

Forschungsergebnisse zeigen:

- Fanconi-Anämie ist eine von mehreren lebensbedrohlichen erblichen Blutbildungsstörungen.
- Beide Eltern müssen Träger eines defekten FA-Gens sein, damit ihr Kind mit dieser Krankheit geboren werden kann. Für jedes ihrer gemeinsamen Kinder beträgt das Risiko 25%, dass es sowohl von der Mutter wie auch vom Vater gleichzeitig die defekte Kopie dieses FA-Gens vererbt bekommt, und damit von FA betroffen ist. Wissenschaftlich nennt man dieses Vererbungsmuster „**autosomal rezessiv**“ (vgl. Kapitel 8).
- FA-Patienten können eine Reihe erkennbarer angeborener Fehlbildungen haben, von einfachen bis zu schweren. Diese Defekte können jedes wichtige System des Körpers betreffen.

- Andere FA-Patienten dagegen haben keinerlei sichtbare Auffälligkeiten, abgesehen vom schließlich auftretenden Knochenmarkversagen.
- 10 bis 20% der FA-Patienten entwickeln eine Leukämie.
- FA-Patienten haben im Vergleich zum Durchschnitt der Bevölkerung ein viel höheres Krebsrisiko.
- Die **Chromosomen** in den Zellen von FA-Patienten zeigen vermehrt Brüche und Neuzusammensetzungen. Die Ursache dieser Chromosomenbrüche ist wissenschaftlich noch nicht geklärt, wird aber zur Diagnosestellung benutzt.

Die weitere Charakterisierung der Fanconi-Anämie-Gene und der von ihnen gesteuerten Proteine (Eiweiße) wird hoffentlich helfen, in Zukunft den der FA zugrunde liegenden Defekt zu verstehen.

### ***Ist die Fanconi-Anämie dasselbe wie das Fanconi-Syndrom?***

Nein. Das „Fanconi-Syndrom“ ist eine seltene und schwere Störung der Nierenfunktion, die hauptsächlich in der Kindheit auftritt. Bei diesem Syndrom gehen verschiedene wichtige Nährstoffe und chemische Substanzen mit dem Urin verloren. Dies führt zu Wachstums- und Knochenstörungen, z. B. Rachitis. Auch FA-Patienten können mit Nierenanomalien geboren werden und ebenso unter Wachstumsproblemen leiden. Aber die Behandlung der Fanconi-Anämie ist völlig anders als die des Fanconi-Syndroms. Die beiden Krankheiten sollten nicht miteinander verwechselt werden.

### ***In welchem Zusammenhang steht die Fanconi-Anämie mit anderen Formen der aplastischen Anämie?***

Medizinisch werden die aplastischen Anämien in zwei Kategorien, die „erworbene“ und die „erbliche“ (genetische) aplastische

Anämie, unterteilt. Die Ursachen der „erworbenen“ aplastischen Anämie können z. B. eine übermäßige Bestrahlung, giftige Chemikalien, bestimmte Medikamente, Infektionen oder eine Reihe von Umweltgiften sein, die das Knochenmark schädigen. In den meisten Fällen der erworbenen aplastischen Anämie kann die spezielle Ursache nicht gefunden werden. Diese Fälle werden „idiopathische aplastische Anämie“ genannt.

Die Fanconi-Anämie ist eine von mehreren seltenen genetischen Grundkrankheiten, die zu einer aplastischen Anämie führen. Bisher ist nicht eindeutig geklärt, warum FA-Patienten ein Knochenmarkversagen entwickeln. Ein besseres Verständnis dieser Krankheit wird voraussichtlich erst dann möglich sein, wenn alle FA-Gene gefunden und charakterisiert sind. Allerdings muss nach den bisherigen Erkenntnissen davon ausgegangen werden, dass fast alle FA-Patienten irgendwann ein Markversagen entwickeln.

Es gibt wissenschaftliche Hinweise, dass ein Aufeinandertreffen der genetisch bedingten Anfälligkeit von FA-Patienten und äußere Faktoren, wie Umweltgifte, zur aplastischen Anämie führen. (Siehe Kapitel 7 für Verhaltensvorschläge, wie der schädliche Einfluss dieser Umweltgifte reduziert werden kann.)

### ***Wie wird Fanconi-Anämie diagnostiziert?***

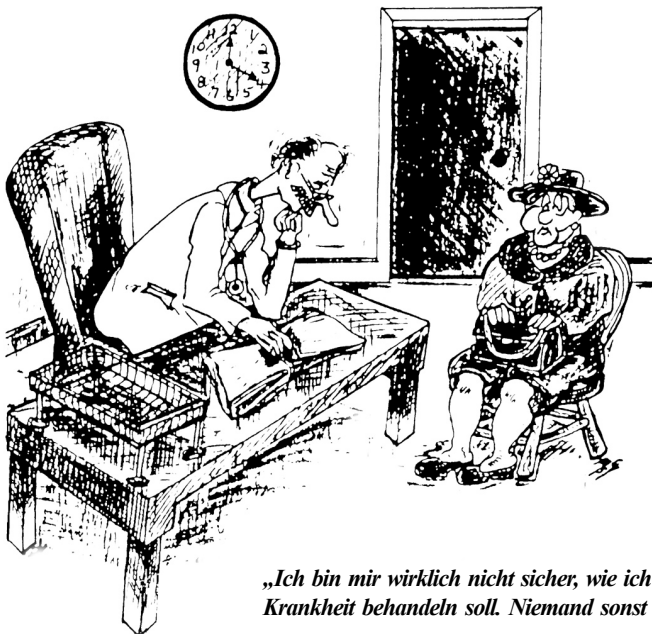
Es gibt Hinweise, dass Fanconi-Anämie eine „unterdiagnostizierte“ Krankheit ist. Die Gründe dazu liegen auf der Hand. Die Formen, mit denen sich die FA erstmalig zeigt, können sehr unterschiedlich sein. Bei einigen Babys wird die Krankheit bereits bei Geburt diagnostiziert. Andere Kinder können erwachsen werden, bevor entdeckt wird, dass sie von FA betroffen sind. Einige FA-Patienten werden zweifellos nie richtig diagnostiziert.

Seit Gründung des FARF ist es ein wesentliches Anliegen, Ärzte verschiedener Fachrichtungen intensiver über die Symptome und Anzeichen zu informieren, die auf Fanconi-Anämie hinweisen.

### 1. Chromosomenbruchuntersuchungen und andere Tests

Der zurzeit am meisten angewendete Test für Fanconi-Anämie wird mit einer Blutprobe des Patienten durchgeführt. Die **Lymphozyten** (eine Form der weißen Blutkörperchen) werden mit einem chemischen Mittel, wie z. B. **Diepoxybutan (DEB)** oder **Mitomycin C (MMC)** zusammengebracht. Im Labor reagieren die Chromosomen der FA-Zellen unter dem Einfluss dieser zerstörenden Substanzen mit Brüchen und Neuzusammensetzungen. Die Chromosomen gesunder Zellen zeigen eine höhere Stabilität.

Weist ein Patient trotz unauffälliger Chromosomenbruchbefunde andere Merkmale der Fanconi-Anämie auf, sollten Hautzellen (Fibroblasten) untersucht werden. Denn einige Patienten haben in ihrem Blut eine Mischung von gesunden und Fanconi-Anämie-Zellen (vgl. Kapitel 20 über Mosaik-Bildung).



Ein alternatives Verfahren ist die Zellzyklusanalyse mit Hilfe der „Durchflusszytometrie“. Die Zellzyklusstörung, die dieses Verfahren untersucht, kommt in Zellen von FA-Patienten, nicht aber in Zellen von Nichtbetroffenen vor. [Dieses ausgesprochen schnelle und zuverlässige Verfahren wird in Deutschland für die FA-Diagnostik inzwischen routinemäßig angewendet. Es diagnostiziert den sogenannten G2-Block im Zellzyklus.]

Außerdem kann in den Blutzellen von Patienten nach bestimmten FA-Mutationen gesucht werden, sofern das Gen, das in dieser Familie die Krankheit auslöst, bekannt ist. Entsprechend spezialisierte Wissenschaftler mit den notwendigen Diagnoselabors können mit Hilfe dieser Methoden die Verdachtsdiagnose FA bestätigen oder ausschließen. Diese Analysen sind für die Diagnose von FA unverzichtbar, da die klinischen Merkmale vieler verschiedener Krankheiten denen der FA recht ähnlich sind.

[Besonders qualifizierte Erfahrungen in der FA-Diagnostik bestehen in Deutschland unter anderem an den Instituten für Humangenetik der Universitäten Würzburg und Berlin sowie an der Universität Düsseldorf (vgl. Kapitel 13, 17 und 18).]

Entsprechende Untersuchungen sollten außerdem bei allen Geschwistern eines FA-Patienten durchgeführt werden. Auch zunächst unauffällig erscheinende Brüder und Schwestern können die Krankheit in sich tragen. Falls Ihre Familie eine Knochenmarkstransplantation von einem Familienmitglied in Erwägung zieht, ist es *absolut zwingend*, bei potentiellen Spendern neben dem Test für die Übereinstimmung des Gewebetyps auch eine FA-Diagnostik durchzuführen.

Fanconi-Anämie kann bereits diagnostiziert werden, bevor ein Kind geboren wird. Die Diagnose kann durch eine **Chorionzottenbiopsie** gestellt werden, die in der 10. bis 12. [nach neuen Erkenntnissen besser in der 12. bis 13.] Woche der Schwangerschaft durchgeführt werden sollte, oder durch eine **Amniozentese**, die meistens in der 15. bis 17. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird (vgl. Kapitel 19).

## 2. Angeborene Auffälligkeiten

Angeborene Defekte oder Auffälligkeiten werden bei der Mehrheit der FA-Patienten gefunden. Sie können in jedem System des Körpers auftreten. Manchmal treten sie sehr zahlreich, bisweilen aber auch nur gering ausgeprägt auf.

Es gibt wohl keine Vorhersagemöglichkeit über die Art dieser Probleme, selbst nicht in Familien mit mehr als einem FA-Kind. Da der klinische Unterschied dieser Merkmale so groß ist, sprechen die Ärzte oft vom „variablen Phänotyp“ der Fanconi-Anämie.

Zu den häufigeren angeborenen Defekten oder Problemen gehören folgende:

- *Kleinwuchs:*

Dieses Merkmal ist häufig und sehr auffällig. Nach Einschätzung von Experten liegen mehr als 50% der FA-Patienten unterhalb der 3. Perzentile. [Damit ist gemeint, dass mehr als die Hälfte der FA-Patienten kleiner sind als 97% der Bevölkerung. Dies kann aber weltweit unterschiedlich sein und von den betroffenen Genen und Mutationen abhängen.]

- *Fehlbildungen der Daumen und Arme:*

Auf Fanconi-Anämie [als Krankheitsursache] wird häufig geschlossen, wenn Kinder mit fehlenden, fehlgebildeten oder zusätzlichen Daumen oder nicht voll entwickelten oder fehlenden Speichen in den Unterarmen (Radius, Mz. Radii) geboren werden. Diese Merkmale werden in der medizinischen Literatur als „fehlende, hypoplastische, überzählige oder gespaltene“ Daumen bzw. „hypoplastische oder fehlende Radii“ beschrieben.

- *weitere Skelettfehlbildungen:*

Ungefähr ein Fünftel aller FA-Patienten leidet unter einer Vielzahl von Fehlbildungen des Skeletts, wie z. B. angeborenen Hüftanomalien, Fehlbildungen der Wirbelsäule, Skoliose oder Auffälligkeiten der Rippen.

- *Nierenprobleme (renale Fehlbildungen):*

Einige FA-Patienten werden mit einer fehlenden Niere geboren bzw. mit fehlplatzierten, verformten oder aneinander gewachsenen Nieren. Ungefähr ein Viertel aller FA-Patienten haben diese Probleme. Medizinisch wird dies als „strukturelle renale Fehlbildung“ bezeichnet.

- *Hautverfärbungen:*

Viele FA-Patienten entwickeln *Café-au-lait*-Flecken. Das sind kleinere bis mittelgroße Hautstellen mit dunkler Verfärbung (nicht zu verwechseln mit Sommersprossen oder Leberflecken). Es kann auch vorkommen, dass der ganze Körper bzw. große Teile des Körpers einen sonnengebräunten Eindruck machen, was „Hyperpigmentierung“ genannt wird. [Es können aber auch Hautstellen mit wenig Pigment vorkommen („Hypopigmentierung“).]

- *kleiner Kopf oder kleine Augen:*

FA-Patienten können einen auffällig kleinen Kopf bzw. kleine Augen haben. Diese Merkmale werden medizinisch „Mikrozephalie“ bzw. „Mikrophthalmie“ genannt.

- *in Einzelfällen verzögerte geistige Entwicklung:*

Einige wenige FA-Kinder sind in ihrer geistigen Entwicklung verzögert, obwohl dies viel seltener auftritt, als es in den ersten Literaturberichten über die FA noch dargestellt wurde. Allerdings können Lernschwierigkeiten ohne geistige Entwicklungsverzögerung häufiger vorkommen.

- *niedriges Geburtsgewicht und eingeschränktes Wachstum:*

Manche Fälle von FA werden festgestellt, weil die Eltern medizinische Beratung wegen eines geringen Geburtsgewichts suchen oder sich ihre Kinder nicht richtig entwickeln und zu klein bleiben.

- *Probleme des Verdauungstraktes:*

Einige FA-Patienten brauchen direkt nach der Geburt eine Operation, die Fehlbildungen des Magens, des Ösophagus [der Speiseröhre] oder des Darms beseitigt. Erfahrene Kliniker be-

richten, dass eine große Anzahl von FA-Patienten auch ohne feststellbare Defekte häufig unter Problemen des Verdauungssystems einschließlich Appetitmangel leidet (vgl. Kapitel 14).

- *Herzfehler:*

Einige FA-Patienten werden mit Herzfehlern geboren. Normalerweise treten diese in den Trennwänden der Herzkammern auf.

- *[Fehlbildungen im Ohrbereich/Schwerhörigkeit:*

Bei einigen FA-Patienten kann es zu Fehlbildungen im Bereich der Ohren und zu Einschränkungen der Hörfähigkeit kommen. Außerdem werden gelegentlich Fehlbildungen an den Ohrmuscheln beobachtet. Zumindest ein Teil der oben beschriebenen Lernschwierigkeiten könnte unter Umständen auf zu spät oder nicht erkannte Hörprobleme zurückgeführt werden.]

Dies ist eine nur unvollständige Liste von Geburtsdefekten. [Sie können bei der Fanconi-Anämie einzeln oder in Kombination miteinander auftreten. Die Liste gibt Anhaltspunkte, die bei der Diagnose von FA helfen können.] Jeder Zelle und jedem Organ eines FA-Patienten können durch das fehlerhafte Gen lebenswichtige Funktionen fehlen, was in der Konsequenz zu Schäden in jedem Bereich des Körpers führen kann.

### *3. Probleme, die mit zunehmendem Alter bei FA-Patienten auftreten können*

- *Störungen der Fertilität [Fruchtbarkeit] bei FA-Patienten:*

Weibliche FA-Patienten zeigen oft einen verzögerten Beginn der ersten Regelblutung (Menarche). Die Monatsblutung kann auch unregelmäßig sein und mit einer verminderten Fruchtbarkeit einhergehen. Das Aufhören der Regelblutung (Menopause) tritt relativ früh auf, oft bereits zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Männliche FA-Patienten haben häufig kleine Hoden (Hypogonadismus) und eine verminderte Zeugungsfähigkeit aufgrund einer unzureichenden Produktion von Spermien (vgl. Kapitel 25).



- *Krebserkrankungen:*

Insbesondere Patienten, die älter als 20 Jahre sind, haben ein hohes Risiko für die Entwicklung von Krebserkrankungen im Bereich der Mundhöhle - sowie der oberen Atmungs- und Verdauungsorgane [Rachen, Kehlkopf und Speiseröhre]. Für Frauen mit FA besteht zusätzlich ein hohes Risiko für Krebserkrankungen im Genitalbereich (vgl. zum Thema Krebs bei Fanconi-Anämie die Kapitel 26, 27, 28 und 29).

#### *4. Diagnosestellung nach Auftreten einer aplastischen Anämie und Zytopenie*

Bei einer Vielzahl von Patienten stellt das Auftreten einer aplastischen Anämie mit reduzierten Blutwerten (Zytopenie) das erste Anzeichen einer FA dar. Hierbei handelt es sich um eine Krankheit, bei der das Knochenmark nicht genügend **rote Blutkörperchen**, **weiße Blutkörperchen** oder **Blutplättchen** produziert. Eine ausreichende Anzahl dieser Blutzellen ist normalerweise nötig, um den Körper gegen Blutarmut und Infektionen sowie gegen Blutungen zu schützen und eine gesunde Entwicklung zu gewährleisten.

#### *5. Diagnosestellung durch das Auftreten einer Myelodysplasie oder Leukämie*

In einer kleinen Anzahl von Patienten wurde die FA entdeckt, nachdem es bei ihnen zu einem **Myelodysplasie**-Syndrom (fehlerhafte Ausreifung von Blutzellen) gekommen war. Die Diagnose myelodysplastisches Syndrom (MDS) aufgrund der mikroskopischen Knochenmarkuntersuchung beinhaltet die unzureichende Produktion, Reifung und Beschaffenheit der Knochenmarkzellen. Diese Veränderungen sind Ursache für niedrige Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen. In einigen Fällen entwickelt sich aus einem myelodysplastischen Syndrom eine Leukämie. Bei einzelnen Patienten wurde die Diagnose Fanconi-Anämie erst nach dem Auftreten einer akuten Leukämie (**akute myeloische Leukämie, AML**) gestellt.

## 6. Diagnosestellung im Rahmen von Geschwisteruntersuchungen

Bei jedem Patienten, bei dem FA diagnostiziert wurde, sollten entsprechende Untersuchungen auch bei seinen Geschwistern durchgeführt werden. Durch diese Tests ist bei manchen Geschwistern ebenfalls Fanconi-Anämie entdeckt worden, selbst wenn es bei ihnen zu keinen angeborenen Fehlbildungen gekommen war und sie zum Zeitpunkt des Chromosomenbruchbefundes bei unauffälligen Blutwerten noch völlig gesund zu sein schienen.

### ***Wie kann man eine aplastische Anämie bei Fanconi-Anämie feststellen? Warum ist sie gefährlich?***

#### *Die Funktion von gesundem Knochenmark*

Der Innenraum unserer Knochen ist mit einem schwammartigen roten Gewebe gefüllt, dem Knochenmark. Das Mark ist der Ort unseres Körpers, in dem das Blut produziert wird. Es bildet täglich Milliarden von Blutzellen, die unser Leben erhalten.

Das Knochenmark beherbergt bzw. ernährt Stammzellen, die sich teilen und sich zu reifen roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen und Blutplättchen entwickeln. Diesen Prozess der Bildung und Entwicklung von Blutzellen nennt man **Hämatopoese**.

Jede Art von Blutzellen hat eine lebenswichtige Bedeutung. Rote Blutkörperchen (**Erythrozyten**) transportieren Sauerstoff von den Lungen in alle Bereiche des Körpers. Weiße Blutkörperchen (**Leukozyten**) kämpfen gegen Infektionen und Krankheiten, indem sie Keime angreifen und zerstören. Blutplättchen (Thrombozyten) helfen bei der Heilung von Wunden und kontrollieren Blutungen, indem sie bei jeder Verletzung sofort beginnen, Blutgerinnsel zu bilden. Außerdem schützen sie vor spontanen inneren Blutungen.

Stammzellen arbeiten im Knochenmark mit einer Familie von Zellen zusammen, die **Stromazellen** genannt werden, und die eine fortwährende Versorgung mit neuen Blutzellen gewährleisten. (Wissenschaftlich vergleichen könnte man diesen Prozess mit dem Zusammenwirken von „Samen“, d. h. den Stammzellen und dem sie umgebenden „Boden“, dem Stroma.) Unser Leben lang ist es von extremer Bedeutung, ständig neues Blut zu produzieren. Ein rotes Blutkörperchen lebt ungefähr 120 Tage. Blutplättchen haben eine Lebensdauer von 10 Tagen und einige Arten der weißen Blutkörperchen leben nur einen Tag oder sogar noch weniger. Normalerweise produziert das Knochenmark genau die richtige Anzahl dieser Zellen, wie sie der Körper benötigt.

### ***Knochenmarkversagen***

Wenn die normale Blutproduktion nachlässt, weil das Knochenmark bei einem FA-Patienten seine ordnungsgemäße Tätigkeit nicht aufrechterhalten kann, können einzeln oder in Kombination miteinander verschiedene schwere Komplikationen auftreten. Dies sind:

- **Anämie:** Wenn der Körper nicht über genügend sauerstofftragende rote Blutkörperchen verfügt, leidet der Patient unter zunehmender Schwäche, Müdigkeit, Kurzatmigkeit und unter auffälliger Blässe. Einen Mangel an roten Blutkörperchen nennt man Anämie.
- **Infektionen:** Wenn der Körper nicht über eine angemessene Anzahl von weißen Blutkörperchen zur Bekämpfung von Infektionen verfügt, kann der Patient extrem anfällig für alle Arten von Keimen sein. Fieber könnte das erste Anzeichen für eine ernsthafte Infektion sein. Der medizinische Ausdruck für einen niedrigen Wert weißer Blutkörperchen ist **Leukopenie**. Bei FA-Patienten findet sich häufig ein Mangel einer bestimmten Art von weißen Blutzellen, die neutrophile Granulozyten genannt werden. Man spricht dann von **Neutropenie**. [Die **Neutrophilen** sind besonders wichtig bei der Bekämpfung bakterieller Infektionen (**Phagozytose**).]

• *Blutungen*: **Blutplättchen** bekämpfen die Blutungsneigung und helfen dadurch, das Bluten von Wunden zu stoppen. Stark erniedrigte Blutplättchenwerte führen zu blauen Flecken [oder länger andauerndem Nasenbluten]. Manchmal wird ein niedriger Wert von Blutplättchen durch das Auftreten von **Petechien** festgestellt. Hierbei handelt es sich um flohstichartige Flecken, die entstehen, wenn spontane Blutungen in kleinsten Blutäderchen unter der Haut auftreten. [Petechien sind im Allgemeinen ungefährlich, aber als Warnsignal für einen niedrigen Blutplättchenwert unter Umständen sehr wichtig]. Stark erniedrigte Thrombozytenwerte können zusätzlich innere Blutungen [vor allem Hirnblutungen] hervorrufen [die, wenn sie massiv auftreten (vgl. **Hämorrhagien**) oder zu spät bemerkt werden, im ungünstigsten Fall zum Tode führen können].

Der medizinische Ausdruck für einen stark erniedrigten Blutplättchenwert ist **Thrombozytopenie**. Bei vielen FA-Patienten zeigen noch vor den roten und weißen Blutkörperchen meistens die Blutplättchen als erstes einen Abfall. Wenn alle drei Arten von Blutkörperchen niedrige Werte zeigen, wird die Krankheit als **Panzytopenie** bezeichnet. Ein anderer Ausdruck, der diesen Zustand beschreibt, ist aplastische Anämie.

#### *Weitere Faktoren, die medizinisch berücksichtigt werden*

Die Untersuchung zusätzlicher Auffälligkeiten von FA-Blutzellen kann hilfreich sein. In der Literatur werden viele FA-Patienten beschrieben, bei denen die roten Blutkörperchen ungewöhnlich groß (**makrozytär**) sind. Außerdem findet man häufig eine unreife Art von rotem Blutfarbstoff, der normalerweise nur bei Neugeborenen auftritt (erhöhtes fetales Hämoglobin).

#### *Auffällige Veränderungen im Knochenmark*

Normalerweise verlassen Ärzte sich bei der Diagnose einer aplastischen Anämie nicht allein auf die Blutwerte. Sie führen zusätzlich eine **Knochenmarkaspiration** und eine **Knochenmarkbiopsie**

[Knochenmarkstanze] durch, um die Diagnose zu bestätigen. Knochenmarkaspirationen können schmerzhaft sein. Durch örtliche Betäubung oder in einer zunehmenden Anzahl von Krankenhäusern auch durch starke Beruhigungsmittel bzw. kurzzeitige Vollnarkosen kann der Eingriff für die Patienten maßgeblich erleichtert werden.

Bei der Knochenmarkaspiration wird eine spezielle Punktionsnadel in den Beckenknochen des Patienten eingeführt. Eine kleine Probe des Knochenmarks wird entnommen und unter dem Mikroskop untersucht. In Fällen schwerer aplastischer Anämie wird das Aspirat eine starke Verminderung der Anzahl blutproduzierender Zellen im Knochenmark zeigen. Knochenmarkaspirate werden auch benutzt, um die verschiedenen Knochenmarkzellen zu untersuchen und ihr Chromosomenmuster zu bestimmen.

Bei der Knochenmarkstanze wird ebenfalls aus dem Beckenkamm mit einer Spezialnadel ein zylinderförmiges kleines Stückchen Knochen herausgestanzt, in dem Knochenmark enthalten ist. Mit Hilfe der Knochenmarkbiopsie kann exakt festgestellt werden, wie groß die Zelldichte im Knochenmark ist. Außerdem kann überprüft werden, ob die Knochenmarkzellen im Sinne einer Präleukämie oder Leukämie verändert sind. Diese Information kann zur Beurteilung der Frage beitragen, ob sich die Entwicklung einer Leukämie abzeichnet.

Ärztlicherseits wird eine jährliche Knochenmarkuntersuchung empfohlen. Falls der Chromosomenbefund im Knochenmark auffällig ist (klonale chromosomale Veränderungen) oder wenn das mikroskopische Aussehen der Zellen verändert ist, kann eine häufigere Untersuchung des Knochenmarks erforderlich sein (vgl. Kapitel 13).

### ***Was können wir aus den Blutwerten eines FA-Patienten lernen?***

Die Messung der Blutwerte nennt man **Blutbild**. Dieser Test kann mit einem „Fingerpiks“ durchgeführt werden oder mit

einer Blutprobe aus einer Armvene. Die Entnahme aus einer Vene wird in der Regel dann bevorzugt, wenn ohnehin weitere Untersuchungen nötig sind.

Bitte Sie Ihren Arzt, Ihnen das Blutbild zu erklären. Ein „kleines Blutbild“ enthält hauptsächlich die Werte der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen. Im „großen Blutbild“ wird außerdem angegeben, wie hoch die Prozentanteile der verschiedenen Untergruppen der weißen Blutkörperchen sind, aus denen sich ihr Gesamtwert zusammensetzt.

Verschiedene Arten weißer Blutkörperchen (vgl. **Differentialblutbild**) haben unterschiedliche Funktionen. Die **Granulozyten** (Neutrophile) sind hauptsächlich für die Bekämpfung bakterieller Infektionen zuständig. Sie spielen aber ebenso eine wichtige Rolle in der Abwehr von Pilzinfektionen. Hingegen haben Lymphozyten eine wichtige Aufgabe in der Bekämpfung sowohl von Pilz- als auch Virusinfektionen.

Äußerst wichtig ist die **absolute Neutrophilenzahl**. Man erhält diesen Wert, indem man den Prozentsatz von Neutrophilen (reife und unreife Formen) mit der Anzahl der gesamten weißen Blutkörperchen multipliziert und durch 100 dividiert [Beispiel: 20% Neutrophile von 5.000 Leukozyten/ $\mu$ l = 1.000 Neutrophile absolut]. Die Gesamtzahl der Neutrophilen setzt sich zusammen aus den „Segmentkernigen“ (reife Formen) und den „Stabkernigen“ (unreife Formen)]. Der übliche Wert der Neutrophilen liegt über 2.000/ $\mu$ l. Die absolute Neutrophilenzahl sollte wenigstens 500, besser 1.000 betragen, damit eine bakterielle Infektion ausreichend bekämpft werden kann [vgl. **Immunreaktion**].

Ihr Arzt wird auch Werte des Blutbildes beurteilen, die die Größe bestimmter Zellen sowie die Anzahl neugebildeter Zellen messen. Manche dieser zusätzlichen Informationen können sehr wichtig für die Entscheidung sein, wann und wie bestimmte Auswirkungen der Krankheit behandelt werden sollten.

Viele Eltern haben beobachtet, dass eine bakterielle oder eine virale Infektion eine erhebliche Verminderung der Blutwerte ihres Kindes zur Folge haben kann. Häufig werden die Werte anschließend auf

ihr vorheriges Niveau zurückgehen, aber oft erst Wochen oder Monate, nachdem die Infektion überstanden ist. Da Infektionen das geschwächte Knochenmark von FA-Patienten angreifen können, spricht vieles dafür, dass man sie früh und intensiv behandeln sollte.

Zusätzlich zu den üblichen Impfungen werden von einem Teil der Ärzte speziell für Fanconi-Anämie vorbeugende Impfungen gegen Windpocken empfohlen, weil diese Infektion für das Knochenmark von FA-Patienten sehr schädlich sein kann. Darüber hinaus gibt es auch Empfehlungen zur Schutzimpfung gegen Hepatitis B, weil FA-Patienten eventuell später einmal Bluttransfusionen benötigen können. Die Frage dieser speziellen Impfungen sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen.

### ***Wann tritt die aplastische Anämie bei FA auf?***

Niemand kann das Alter vorhersagen, ab wann ein Knochenmarkversagen bei FA-Patienten auftritt. Das *mittlere* Alter des Auftretens ist ungefähr 7 Jahre. Die meisten Kinder erleben erste Anzeichen von Knochenmarkversagen im Alter von 3 bis 12 Jahren. Aber bei mindestens 10% aller Betroffenen stellt sich die Diagnose erst heraus, wenn sie älter als 16 Jahre sind. Und in einem Fall war der Patient sogar 49 Jahre alt, als bei ihm Fanconi-Anämie festgestellt wurde. Einige FA-Patienten, bei denen die FA allein aufgrund von Chromosomenbruchuntersuchungen diagnostiziert wurde, hatten selbst im Alter von 30 oder gar 40 Jahren noch keine Blut- oder sonstigen körperlichen Probleme entwickelt. Deshalb ist Fanconi-Anämie nicht ausschließlich eine Krankheit von Kindern.

Bei vielen FA-Patienten können die Blutwerte über lange Zeit relativ stabil bleiben, manchmal über viele Jahre. Denken Sie daran, dass einzelne Blutwerte irreführend sein können und dass die Anzahl von Zellen der verschiedenen Zellreihen innerhalb einer Zeitperiode immer wieder steigen und fallen kann. Langzeitbeobachtungen sind wichtiger als einzelne Blutbilder, um genauer den Zustand des Knochenmarks von FA-Patienten ermitteln zu können.

[Die Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe bietet FA-Familien und behandelnden Ärzten an, auf der Grundlage gesammelter Einzelblutwerte von FA-Patienten die Quartals- und Jahresdurchschnitte der wichtigsten Zellreihen (Erythrozyten, Leukozyten, Neutrophile, Thrombozyten) zu berechnen und entsprechende Verlaufsdiagramme anzufertigen (Kontakt s. S. 28).]

***Welchen weiteren medizinischen Tests sollten sich FA-Patienten unterziehen? Welche medizinischen Berichte sollten gesammelt werden?***

Besprechen Sie diese Fragen mit Ihrem behandelnden Arzt. Jeder FA-Patient ist verschieden. Und es ist zu hoffen, dass schon bald der gegenwärtige Stand medizinischer Aussagen zur Fanconi-Anämie durch neue Erkenntnisse und neue Therapiemöglichkeiten überholt sein wird. Es haben sich drei wichtige Vorgehensweisen als empfehlenswert erwiesen:

*erstens:* Um sich später darauf stützen zu können, sollten Sie zunächst Ihr Kind möglichst gründlich untersuchen lassen. Dr. Ellis Neufeld von der Harvard Medical School hat für einen derartigen „Check-Up“ eine zweckmäßige und umfassende Liste entwickelt, die Sie mit Ihrem behandelnden Arzt durchgehen können (siehe Kapitel 6).

*zweitens:* FA-Familien haben die Erfahrung gemacht, dass es Kontakte zu Spezialisten enorm vereinfacht, wenn sie ihren vor Ort behandelnden Arzt bitten, eine kurze verständliche und aktuelle Zusammenfassung über die bisherige Behandlung ihres Kindes zu erstellen (wichtige Untersuchungsbefunde, Blutbilder, Medikamente, Berichte von Fachärzten, Operationen, Krankenhausaufenthalte etc.). Bestehen Sie darauf! Durch eine solche Zusammenstellung vermeiden Sie, beim Aufsuchen weiterer Fachärzte wieder alles erneut von vorn erzählen zu müssen.

*drittens:* Man sollte überprüfen, ob Geschwister oder unmittelbare Angehörige des Patienten als mögliche Knochenmarkspender in Frage kommen. Familien ohne passenden Geschwisterspender sollten



mit Hilfe eines erfahrenen Arztes oder Transplantationszentrums die Suche nach einem nichtverwandten Spender in Betracht ziehen.

### ***Klonale chromosomale Veränderungen***

FA-Patienten entwickeln oftmals sogenannte „klonale chromosomale Veränderungen“, die im Zusammenhang mit der Untersuchung ihrer Knochenmarkaspirate festgestellt werden können. Diese „klonalen Anomalien“ sind Veränderungen in der Struktur oder der Anzahl der Chromosomen des Patienten in bestimmten Zellen seines Knochenmarks.

Unklarheit bestand lange über die Bedeutung solcher klonalen Veränderungen bei FA-Patienten. So können die Klone wieder verschwinden oder an ihre Stelle auch andere Klone treten. Viele FA-Patienten mit solchen chromosomalen Veränderungen bleiben über Jahre stabil, und es entwickelt sich bei ihnen keine Leukämie. In anderen Fällen stellt eine klonale Anomalie manchmal den ersten Schritt auf dem Weg zur Entwicklung einer „Myelodysplasie“ oder einer „akuten myeloischen Leukämie“ (AML) dar.

Die meisten Experten stimmen darin überein, dass das Auftreten einer oder auch mehrerer klonaler chromosomaler Veränderungen auf den Übergang zu einer aggressiveren Phase im Krankheitsverlauf des Patienten hindeutet. Eine solche Entwicklung kann ein Hinweis darauf sein, dass eine intensivere Behandlung oder häufigere Kontrollen notwendig geworden sind. (Vorschläge zur Überwachung der fortschreitenden Entwicklung von klonalen Chromosomenveränderungen sowie Richtlinien zur Knochenmarktransplantation finden Sie in den Kapiteln 13, 22, 23 und 24.)

Auch in Fällen, in denen eine Transplantation noch nicht als angemessen angesehen wird, empfiehlt es sich, mit der Suche nach einem passenden Knochenmarkspender unverzüglich zu beginnen, wenn eine klonale chromosomale Veränderung nachgewiesen wurde. Die Suche nach einem Spender kann mehrere

Monate in Anspruch nehmen, und in einigen Fällen vollzieht sich die Verschlechterung im Krankheitsverlauf schnell. [In Deutschland hat sich besonders die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Neitzel am Institut für Humangenetik der Charité Berlin auf die Untersuchung von Knochenmarkproben von FA-Patienten hinsichtlich klonaler chromosomaler Veränderungen spezialisiert (vgl. Kapitel 13).]

### ***Wie sind die Zukunftsaussichten für FA-Patienten?***

Niemand kann genau wissen, wie lange ein Patient mit Fanconi-Anämie überleben wird. Diese Krankheit ist unberechenbar. Nach den Fällen zu urteilen, die dem Internationalen Fanconi-Anämie-Register gemeldet wurden, liegt die mittlere Lebenserwartung bei ungefähr 22 Jahren. *Aber die Lebenserwartung von Einzelnen kann vom „Durchschnitt“ immer sehr abweichen.*

Außerdem bezieht diese Statistik neuere medizinische Fortschritte nicht mit ein. Neue wissenschaftliche Entdeckungen, die zum Teil durch den Fanconi Anemia Research Fund ermöglicht wurden, bilden die Grundlage für lebensverlängernde Behandlungsmöglichkeiten und für bessere Erfolgsaussichten der Knochenmarkstransplantation. Die derzeitigen Forschungsprojekte konzentrieren sich weiterhin auf diese wichtigen Zielsetzungen. Jedoch werden aufgrund ihrer gestiegenen Lebenserwartung bei mehr FA-Patienten als bisher Krebserkrankungen auftreten. Diese Entwicklung muss Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Bemühungen sein. Trotz sehr mutmachender Fortschritte in der FA-Genforschung haben wir noch immer kein umfassendes Verständnis über die Rolle und Funktion der FA-Gene.

### ***Können Patientinnen oder Patienten mit FA jemals eigene Kinder bekommen?***

Die Fachliteratur zeigt, dass von 110 weiblichen FA-Patienten, die das Alter von 16 Jahren oder mehr erreicht haben, 15% schwan-

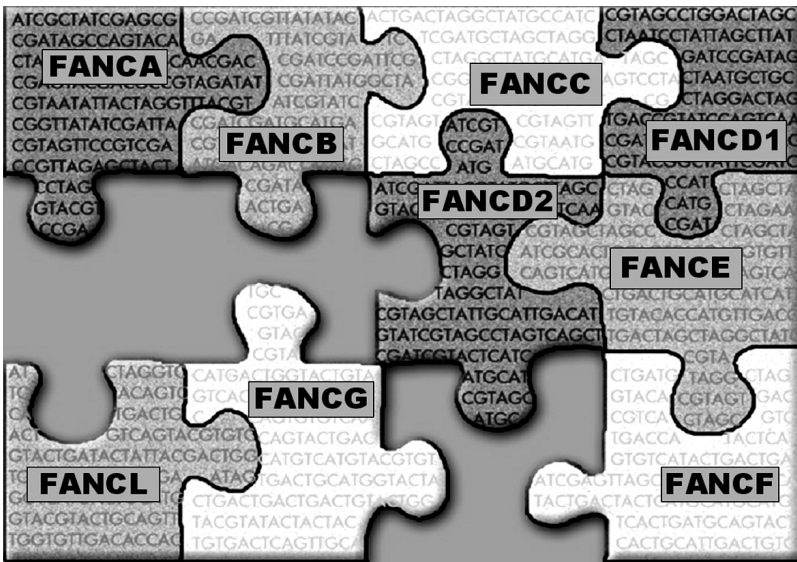
ger wurden. Eine frühere Studie berichtete von 26 Schwangerschaften, die zu 17 Geburten und zu 16 überlebenden gesunden Kindern führten (vgl. Kapitel 25).

Die meisten Frauen hatten niedrige Blutwerte während der Schwangerschaft und benötigten häufig Transfusionen. Trotzdem starb niemand während der Schwangerschaft. Die meisten Mütter erholten sich mit ihren Blutwerten nach der Geburt des Babys. Tragischerweise starben später neun Mütter aufgrund von FA-Komplikationen. Sieben von ihnen litten an Krebs.

Die Fruchtbarkeit bei Männern mit Fanconi-Anämie ist reduziert. Die Literatur berichtet nur von 3 Männern mit FA, die Väter wurden.

## WIEVIELE FA-GENE FEHLEN NOCH?

Nach der Entdeckung des ersten Fanconi-Anämie-Gens im Jahre 1992 durch die Arbeitsgruppe von Prof. Buchwald in Toronto/Kanada (*FANCC*) konnten inzwischen 8 weitere FA-Gene identifiziert werden (Stand März 2005). Besonders erfolgreich bei den Entdeckungen war das Institut von Prof. Hans Joenje in Amsterdam. Inzwischen steht fest, dass alle bislang gefundenen FA-Gene in den Körperzellen zusammenarbeiten. Kinder, bei denen die Funktion eines dieser FA-Gene defekt ist, leiden oft schon im Mutterleib unter Beeinträchtigungen. Die Erforschung der bereits entdeckten FA-Gene und die Suche nach den noch fehlenden Genen wird mit großem Einsatz fortgesetzt. Schnellstmöglich soll das „**Fanconi-Anämie-Gen-Puzzle**“ vervollständigt und die Funktion des Gesamt-Komplexes entschlüsselt werden. Für die Zukunft werden so bessere Heilbehandlungen für die Patienten erhofft.



### „Das Fanconi-Anämie-Gen-Puzzle“

© Freie Universität Amsterdam, Medizinisches Zentrum, Prof. Hans Joenje  
(Grafik aktualisiert durch Prof. H. Höhn, Universität Würzburg, 2005)