

Vor 80 Jahren: Erstbeschreibung der Fanconi Anämie

Johannes Rischewski, Basel

Vor 80 Jahren beschrieb Guido Fanconi (1892–1979) erstmalig unter dem Titel «Familiäre infantile perniziösartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution)» die später nach ihm benannte Fanconi Anämie (FA)¹⁾. Mit einer kurzen Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes über FA soll an diese Publikation erinnert werden.

Definition

FA ist ein erbliche Erkrankung, gekennzeichnet durch Knochenmarkversagen, angeborene Fehlbildungen und einer Prädisposition zu malignen Erkrankungen. Charakteristisch sind zelluläre Überempfindlichkeit gegenüber DNA-schädigenden Agentien, chromosomale Instabilität und defekte DNA-Reparatur-Prozesse.

Klinische Manifestation

Die häufigsten physischen Anomalien der Patienten sind aberrante Hautpigmentationsareale, geringe Körperlänge, Mikrozephalie, abnormale Daumen und Radii sowie Fehlbildungen der Augen, Nieren, Ohren, des Gastrointestinal-Traktes und anderer Organe. Ca. 30% der FA-Patienten haben nahezu keine physischen Auffälligkeiten. Daher sollte FA auch dann erwogen werden, wenn Patienten mit aplastischer Anämie, myelodysplastischem Syndrom oder akuter myeloischer Leukämie, Zytopenien einer Zellreihe, oder makrozytären Erythrozyten betreut werden. Beim Auftreten solider Tumore in jungem Lebensalter (Karzinome im Haut- und Schleimhautbereich, Medulloblastom, Wilms-Tumor) und inadäquater Toxizität einer Radio- oder Chemotherapie sowie bei erhöhtem HbF ohne Hämoglobinopathie ist die FA als Diagnose möglich. Komplexe endokrine Anomalien der Schilddrüse, der Glukose/Insulin-Homöostase sowie Wachstums-, Pubertäts- und Fertilitätsanomalien können vorhanden sein²⁾.

Molekulare Genetik und Funktion der Genprodukte

Die FA ist genetisch heterogen: Mutationen in 12 momentan bekannten Genen führen zum Krankheitsbild FA: FANCA (FA-A), FANCB (FA-B), FANCC (FA-C), BRCA2 (FA-D1), FANCD2 (FA-D2), FANCE (FA-E), FANCF (FA-F), FANCG (FA-G), BRIP1 (FA-J), FANCL (FA-L), FANCM (FA-M) und PALB2 (FA-N). Der Erbgang ist autosomal rezessiv, die seltene Komplementationsgruppe FA-B wird X-chromosomal vererbt. Solide Tumoren treten am

häufigsten, aber nicht nur bei Patienten mit biallelischen Mutationen in BRCA2 (FA-D1) und PALB2 (FA-N) auf. Heterozygote BRCA2 und BRIP1 Mutationen sind mit einem erhöhten Risiko für Brust- und Ovarkrebs assoziiert, eventuell auch heterozygote Mutationen von PALB2.

Die FA-Gen Produkte (A-G, J, L-N) interagieren komplex in ihrer möglichen Rolle bei der DNA-Reparatur. D1 und N spielen eine Schlüsselrolle bei der homologen Rekombination (HR) als Mechanismus zur Reparatur von DNA-Doppelstrang-Brüchen. A, B, C, F, G, L und M erlauben die Ubiquitinierung von D2, welches gemeinsam mit A, G und C eine schwache Rolle in der Regulation der HR spielt. J und M scheinen unbeteiligt an der HR, die Rolle der übrigen Proteine bezüglich der Rekombination bleibt zu evaluieren^{3), 4), 5)}.

Diagnose

Periphere-T- oder B-Zellen werden in Kultur einem DNA cross-linker exponiert, gefolgt von einer Metaphasen-Analyse auf chromosomale Bruchereignisse oder einer Flow-Zytometrischen Zell-Zyklus-Untersuchung auf Arrest der Zellen in der G2/M-Phase. In Zweifelsfällen kann die Diagnose an einer Fibroblastenkultur ausgeschlossen oder bestätigt werden. Ist molekulare Diagnostik erwünscht, die jedoch die funktionelle nicht ersetzen darf, kann durch das Vorhandensein von founder-Mutationen in gewissen ethnischen Gruppen eine rasche Mutationsdetektion möglich sein. Eine pränatale Diagnostik ist funktionell möglich, die molekulare Diagnostik kann diese erleichtern, wenn die Mutation bei betroffenen Familienmitgliedern bekannt ist. Präimplantations-Diagnostik zur elektiven Implantation eines HLA-identen und nicht von FA betroffenen Embryos als möglichen Stammzell-Spender für ein betroffenes Geschwisterkind wurde beschrieben^{6), 7), 8)}.

Therapie

Die Patienten sind gefährdet durch Blutungen, Infekte und durch die Entwicklung maligner Erkrankungen. Die hämatologische Therapie der FA erfolgt supportiv durch Ersatz von Thrombozyten und Erythrozyten, evtl. Infekt-Prophylaxe sowie evtl. Androgen und/oder GCSF-Gabe. Kausal kann nur das Knochenmarkversagen durch eine Stammzelltransplantation behandelt werden, die

übrigen Organmanifestationen der FA bleiben nach Transplantation bestehen. Unter anderem wegen des nach Transplantation zunehmenden Risikos an Carcinomen im Kopf- und Halsbereich zu erkranken und zu versterben, ist die Indikationsstellung sorgfältig abzuwägen. Maligne Erkrankungen werden unter Berücksichtigung des besonderen Toxizitätsprofil durch Chemotherapeutika zytostatisch behandelt.

Guido Fanconi besuchte in Schiers und Zürich die Schule, studierte in Lausanne, München, Zürich und Bern Medizin und wurde nach zwei Jahren in Pathologie und Physiologie in Zürich von 1920 bis 1926 zum Pädiater ausgebildet. Kurz danach erschien seine Erstbeschreibung der FA. 40 Jahre nach Erstbeschreibung erfolgte eine nahezu explosive Erkenntniszunahme bezüglich der ihr zugrunde liegenden chromosomalen Brüchigkeit und ihrer funktionellen und molekulargenetischen Ursachen. Fanconi erlebte die Einführung der Provokation von chromosomalen Bruchereignissen als diagnostischen Test für die Erkrankung. Die erste Knochenmarktransplantation bei einem Patienten mit Fanconi Anämie wurde während seiner letzten Lebensdekade durchgeführt. Sein vielfältiges und in vielen Bereichen einflussreiches 87-jähriges Leben auf die Beschreibung der FA «zu reduzieren» kann Guido Fanconi nicht gerecht werden. Sie kann nur beispielhaft an seine grossen Leistungen als europäischer Mediziner erinnern^{9), 10)}.

Korrespondenzadresse:

Dr. J. Rischewski
Pädiatrische Onkologie/Hämatologie
Universitäts-Kinderspital beider Basel
4005 Basel
johannes.rischewski@ukbb.ch

Referenzen

- 1) Fanconi, G. Familiäre infantile perniziösartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung (Wien) 117, 257–280 (1927).
- 2) Fanconi Anemia. Standards for Clinical Care. Fanconi Anemia Research Fund, Inc. Editors: Joyce Owen, Lynn Frohnmeyer, and Mary Ellen Eiler. Second Edition 2003.
- 3) Patel KJ. Fanconi anemia and breast cancer susceptibility. 2007. Nature Genetics, 39, 142.
- 4) Reid S et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. 2007. Nature Genetics, 39, 162.
- 5) Rahman N, Asworth A. A new gene on the X involved in anconi anemia. 2004. Nature Genetics, 36, 1142.
- 6) Verlinsky Y et al. Preimplantation Diagnosis for Fanconi Anemia Combined With HLA Matching. 2007. JAMA, 285, 3130.
- 7) Auerbach AD. Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. 1993. Exp Hematol, 21, 731.
- 8) Seyschab H et al. Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia. 1995. Blood, 85, 2233.
- 9) Lobitz S, Velleuer E. Guido Fanconi (1892–1979): a jack of all trades. 2006. Nature Reviews Cancer, 6, 893.
- 10) Velleuer E. Guido Fanconi – eine Kurzbiographie. In Fanconi Anemia: A Handbook for Families and their Physicians 347–356 (Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e. V., Unna, 2005).