

Differentialdiagnostische Probleme bei Fanconi Anämie: VATER-ähnlicher Phänotyp bei 3 Kindern

Eva Seemanová

Zusammenfassung

Fanconi Anämie (FA) als Syndrom der chromosomalen Instabilität zeigt sehr charakteristische zytogenetische Befunde, jedoch kann das klinische Bild sehr variabel sein. Wir haben im Zeitraum von 25 Jahren in Tschechien unter 22 Kindern mit Fanconi Anämie 3 Kinder beobachtet, die nach der Geburt zunächst als VATER-Assoziation diagnostiziert wurden. Wir berichten über diese wichtige Differentialdiagnose zur Fanconi Anämie, weil

- das Auftreten eines VATER-ähnlichen Phänotyps mit multiplen Fehlbildungen bei bis zu 10% der FA-Patienten beobachtet werden kann,
- alle 3 Kinder aus Walaska stammen, einer Gegend an der Grenze zwischen Mähren und Slowakei, deren alte keltische Bevölkerung ursprünglich aus dem rumänischen Transsylvanien kam,
- die multiplen Fehlbildungen bereits vor der Manifestation von hämatologischen Symptomen zum Tode führen können, was eine falsche Einschätzung des Wiederholungsrisikos zur Folge haben kann,
- bei dem jüngsten der drei Kinder möglicherweise eine bisher nicht bekannte Komplementationsgruppe der Fanconi Anämie vorliegt und somit denkbar ist, dass ein VATER-ähnlicher Phänotyp durch eine Mutation in einem bisher unbekanntem FA-Gen verursacht wird.

Schlüsselwörter

Fanconi Anämie, VATER-Phänotyp, Komplementationsgruppe, Walaska Bevölkerung

VATER ist ein Acronym für vertebral defects, anal atresia, tracheoesophageal fistula with esophageal atresia, and radial dysplasia.

Summary

Fanconi anemia belongs to the syndromes of chromosomal instability and therefore is associated with characteristic cytogenetic findings. Clinical features can be very variable. During a period of 25 years we have seen among 22 children with Fanconi anemia 3 children who were diagnosed as VATER-association with respect to a characteristic pattern of multiple malformations. We report on a VATER-like phenotype in Fanconi anemia because

- occurrence of a VATER-like phenotype could be as high as 10% among patients with Fanconi anemia,
- all 3 children with a VATER-like phenotype originated from the Walaska – region on the border of Moravia and Slovakia, where people of celtic origin from Romanian Transylvania live,
- patients with a VATER-like phenotype may die early and prior to the onset of haematological features which may obscure the correct pattern of inheritance,
- the youngest of the 3 children with a VATER-like phenotype may represent a novel complementation group of Fanconi anemia.

Keywords

Fanconi anemia, VATER-like phenotype, complementation group, celtic origin, Walaska-population

Hintergrund

Die Fanconi Anämie zeigt charakteristische zytogenetische Merkmale, variable kongenitale Fehlbildungen sowie variable Wachstumsretardierung (Schroeder-Kurth et al, 1989). Kongenitale Missbildungen bei Patienten mit Fanconi Anämie treten bei bis zu 70% der Betroffenen auf (Giampetro et al, 1993). Unter den kongenitalen Anomalien finden sich Radialstrahl-Defekte, vertebrale, renale und kardiale Anlagestörungen sowie Atresien von Oesophagus oder Anus. Die Kombination der kongenitalen Anomalien kann bei manchen FA-Patienten zur Diagnose VATER-Assoziation führen, vor allem wenn noch keine hämatologischen Auffälligkeiten bestehen. Die sogenannte VATER-Assoziation manifestiert sich durch eine Kombination von Radialstrahldefekten sowie Anomalien der Vertebrae, des Anus, des Ösophagus und der Nieren (Quan and Smith, 1972; Seemanova et al, 1979). Diese kongenitalen Missbildungen können sehr schwer und bald nach der Geburt letal sein, bevor sich die hämatologischen Symptome einer FA manifestieren und die exakte Ätiologie der Defekte entdeckt ist. Dies kann zu einer falschen Einschätzung des Wiederholungsrisikos führen. Unseren Erfahrungen zufolge können bis zu 10% der Patienten mit Fanconi Anämie einen VATER-ähnlichen Phänotyp aufweisen.

Wir haben im Zeitraum zwischen 1974-1999 unter 22 Kindern mit Fanconi Anämie (FA) auch drei Kinder mit VATER-ähnlichem Phänotyp gefunden. Die Diagnose FA wurde in den Familien zytogenetisch bzw. durchflusszytometrisch bestätigt.

Fallberichte

Familie 1

Im Jahre 1978 haben wir eine Familie untersucht, die eine genetische Beratung hinsichtlich ihrer 4. Schwangerschaft wünschte. In der 3. Schwangerschaft am 31.10.1974 wurde ein Mädchen AM geboren, das nach einer unkomplizierten voll ausgetragenen Schwangerschaft mit einem Geburtsgewicht von 2900g/49cm zur Welt kam. Nach der Geburt wurde eine Aplasie des Daumen und eine

Tab 1 VATER-ähnlicher Phenotyp bei 3 Kindern mit Fanconi Anämie

Proband	AM	PZ	NM
Geburtsdatum	1974	1982	1997
Geschlecht	F	F	F
Gestation in Wochen	40	39	39
Geburtsgewicht	2900g/49cm	2700g/48cm	2200g/46cm
Vertebrale Anomalie	+	+	+
Analatresie	+	+	-
Tracheoesoph. Fistel	+	-	+
Oesophagealatresie	+	-	+
Radiale Defekte	+	+	+
Nierenanomalie	+	+	+
Herzfehler	-	+	+
Hypochrome Anämie	+	+	+
Katamnese	1978; starb an Infektion Schwester 1978-1984 GGW 2950g/49 cm Zytogenetisch FA, AML	1984; starb an Infektion zytogenetisch FA Bruder gesund, geboren nach PD 1986 GGW 3500g	2000; lebt mit FA Bruder gesund, ohne PD 2000 GGW 4100g

radiale Deviation der rechten Hand als Folge der Radialstrahlaplasie, sowie eine Analatresie, eine Oesophagealatresie, Hufeisennieren und Hydroureter diagnostiziert. Der linke Daumen war hypoplastisch und ohne Oppositionsfähigkeit; radiologisch wurde eine Hypoplasie des Radialstrahles bestätigt. Das Kind hatte mehrere Operationen durchgemacht, lebte in einem Kinderheim und zeigte eine schwergradige Dystrophie (im Alter von 2 Jahren wog es 5430g/73cm). Es bestand ein rektaler Prolaps, eine hypochrome mikrozytäre Anämie, eine zervikale und thorakale Skoliose sowie eine erhebliche Entwicklungsverzögerung. Das Kind verstarb im Alter von dreieinhalb Jahren aufgrund einer Infektion. Die Eltern des Kindes waren gesund, nicht verwandt, nicht endogam und hatten aus ihrer ersten normalen Schwangerschaft ein gesundes Mädchen. Ihre zweite Schwangerschaft endete mit einer Interruptio. Wir hatten damals den Eindruck, dass die multiplen Missbildungen gut dem Krankheitsbild der VATER-Assoziation entsprechen. Somit haben wir eine entsprechend niedriges Wiederholungsrisiko für die vierte Schwangerschaft der Mutter abgegeben. Zur Welt kam ein gesundes Mädchen mit GGW 2950g/49cm. Dieses Kind entwickelte im Alter von 5,5 Jahren eine Leukämie (AML) und verstarb 6 Monate später. Kurz vor dem Tode wurde bei ihm aufgrund einer zytogenetischen Untersuchung der Verdacht auf eine Fanconi Anämie geäußert.

Familie 2

Im Jahre 1984 haben wir eine andere Patientin mit einer ähnlicher Missbildungskombination wie bei der oben beschriebenen Patientin AM (Tab. 1) gesehen. Das Kind PZ wurde aus der 1. normalen Schwangerschaft in der 39. Schwangerschaftswoche von gesunden, nichtverwandten Eltern mit GGW 2700g/48cm geboren. Das Kind wies folgende Missbildungen auf: radiale Defekte rechtsseitig mit Daumenaplasie und hypoplastischem Daumen links, Analatresie, Herzfehler (VSD), dysplastische Nieren sowie vertebrale Anomalien. Im Alter von 16 Monaten starb das dystrophe, anämische Kind wegen nicht beherrschbarer Infektionen. Aufgrund der Erfahrungen mit der ersten Probandin AM haben wir gezielt die Möglichkeit einer Fanconi Anämie geprüft. Der zytogenetische Befund stand im Einklang mit dem typischen Bild der chromosomalen Instabilität bei FA, denn in 12% der Metaphasen wurden spontane Brüche gefunden. In der nächsten Schwangerschaft wurde deshalb eine pränatale zytogenetische und ultrasonographische Diagnostik durchgeführt, die beide unauffällig waren. Es wurde ein gesunder Junge mit GGW 3300g/51cm geboren. Bei der letzten Kontrolle im Alter von 6 Jahren entwickelte sich das Kind normal.

Familie 3

Das Kind NM wurde aus der ersten Schwangerschaft von gesunden, jungen, nichtverwandten Eltern in der 39. SSW mit einem GGW 2200g/46cm geboren. Vor der Geburt wurde ein

Polyhydramnion sowie eine intrauterine Wachstumsretardierung festgestellt. Die Geburt wurde daraufhin per Sectio caesarea beendet. Das Kind zeigte eine Oesophagealatresie mit tracheoesophagealer Fistel, hypoplastische Nieren, breitgeöffnetem Ductus arteriosus und triphalangeale digitalisierte Daumen. Radiologisch wurden Anomalien in der zervikalen und der oberen thorakalen Wirbelsäule der Rippen rechts, sowie eine Mikrozephalie gefunden. Das Missbildungsbild ließ in erster Linie an die VATER-Assoziation oder VACTERL-Assoziation denken. Der offene Ductus Botalli, die tracheoesophageale Fistel sowie die oesophageale Atresie wurden operativ korrigiert. Die Entwicklung war zunächst verzögert, und erst im Alter von 2 Jahren entsprach das Entwicklungsalter dem Kalenderalter, obwohl eine eindeutige Dystrophie persistierte. Schon die erste zytogenetische Untersuchung zeigte geringe Mitose-Raten und häufige Brüche. Nach Wiederholung der Untersuchung im Alter von 1 Jahr verstärkte sich der Verdacht auf Fanconi Anämie, welcher durch eine durchflusszytometrische Untersuchung bestätigt wurde (Schindler und Höhn, 1999). In Komplementationsstudien mit retroviralen Vektoren (Hanenberg et al, 2002) ließen sich die kindlichen Zellen keiner der bekannten FA-Komplementationsgruppen zuordnen. Die Familie wurde über das Wiederholungsrisiko und die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik aufgeklärt. Die nächste Schwangerschaft endete in der 14. SSW mit einer Fehlgeburt. In der dritten Schwangerschaft lehnte

die Familie eine invasive pränatale Diagnostik ab. Ultrasonographische Befunde zeigten eine normale fetale Entwicklung. Termingerechtem wurde ein Junge mit einem GGW von 4100 g/53 cm geboren. Zur postnatalen Kontrolle kam die Familie mit dem Jungen nicht mehr zur Vorstellung, jedoch sprachen sein hohes Geburtsgewicht und die Aussagen der Eltern für eine unauffällige Entwicklung des offensichtlich gesunden Kindes.

Diskussion

Die Fanconi Anämie (FA) gehört zur Gruppe der Syndrome mit chromosomaler Instabilität, die mit häufigem Auftreten von Neoplasien verbunden sind (Schroeder-Kurth et al, 1989; Joenje and Patel, 2001). Kinder mit einer VATER-ähnlichen Symptomatik können schon im Säuglingsalter als Folge multipler Missbildungen sterben, bevor die Diagnose FA erstellt wird. Auf Grund des autosomal-rezessiven Erbgangs besteht in diesen potentiellen FA-Familien ein erhöhtes Wiederholungsrisiko, welches jedoch im Falle einer fehlenden Diagnose nicht richtig eingeschätzt wird. Ohne exakte Diagnostik einer FA ist es daher nicht möglich, eine korrekte genetische Prognose zu etablieren und eine korrekte genetische Beratung durchzuführen. Nach unserer Erfahrung sind FA Patienten mit VATER-ähnlicher Symptomatik nicht selten. Sie können bis zu 10% der FA Fälle darstellen. Unter Kindern mit multiplen kongenitalen Fehlbildungen wird umgekehrt in ebenfalls in ca. 10% der Fälle eine VATER-kompatible Kombination von Fehlbildungen gefunden (Botto et al. 1997; Kallen et al, 2001). Bei Kindern mit einer Kombination von Fehlbildungen, welche der klinischen Diagnose VATER-Assoziation bzw. VACTERL-Assoziation entsprechen, sollte daher in jedem Falle das Vorliegen einer FA bestätigt oder ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich der kongenitalen Fehlbildungen ist also die VATER-Assoziation eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der FA. Hinsichtlich der hämatologischen Symptome sind als wichtige Differentialdiagnosen die kongenitale amegakaryozytäre Throm-

bozytopenie (CAMT) sowie die Thrombozytopenie mit absent Radii (TAR) zu erwähnen (Ballmaier et al, 2001). Wie schwierig die Differentialdiagnostik einer FA sein kann, illustriert das mit fünfjährig Jahren an AML erkrankte Kind unserer ersten Familie. Dieses Kind hatte zwar keine kongenitalen Fehlbildungen, jedoch muss bei einem Auftreten einer AML im Kindesalter differentialdiagnostisch eine FA als Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (Auerbach and Allen, 1991).

Bisherige Untersuchungen zu Genotyp-Phänotyp Beziehungen bei der FA weisen darauf hin, dass die Art der Mutation einen größeren Einfluss auf den Phänotyp hat als die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Komplementationgruppe (Yamashita et al, 1996 ; Faivre et al. 2000). Klassisches Beispiel hierfür sind die Mutationen im FANCC-Gen, bei denen die IVS4+4A>T Mutation im Gegensatz zu der 322delG Mutation eine relativ schwere Ausprägung kongenitaler Fehlbildungen und ein frühes Knochenmarksversagen bedingt (Gillio et al, 1997). Zusätzlich spielt offensichtlich der ethnische Background eine Rolle, denn die IVS4+4A>T Mutation scheint in der japanischen Bevölkerung weniger schwerwiegende Folgen zu haben als in der jüdischen Bevölkerung (Futaki et al, 2000). Eine weiterer komplizierender Faktor bei Genotyp-Phänotyp Korrelationen der FA ist das Phänomen des Mosaizismus, welches zumindest die hämatologischen Manifestationen der Erkrankung beeinflussen und verändern kann (Lo ten Foe et al, 1997; Gregory et al, 2001).

Alle unsere VATER-ähnlichen Patienten stammen aus dem Gebiet Walasko, wo die ursprünglich alte keltische Bevölkerung aus dem rumänischen Transsylvanien seit dem 14. Jahrhundert lebt. 3 VATER-ähnliche Patienten könnten natürlich zufälligerweise aus einem kleinen Gebiet stammen, jedoch ist die Walasko-Bevölkerung sehr endogam und von der dortigen Bevölkerung relativ isoliert. Die Möglichkeit, dass alle diese Kinder eine neue gemeinsame Komplementationgruppe darstellen, ließ sich leider nicht mehr überprüfen, weil zwei der

Kinder schon seit mehr als 20 Jahren tot sind und kein Kontakt zu den Familien besteht. Jedoch sollten in Zukunft in Tschechien und in der Wale-ska-Bevölkerung VATER-ähnliche Patienten sorgfältig untersucht werden, da die beiden Bevölkerungen einen atlantischen Ursprung haben.

Literatur

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

Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, Cherkaoui K, Lang S, Gaudi A, Krukemeier S, Eilers M, Strauss G, Welte K (2001) c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood* 97:139-46

Botto LD, Khoury MJ, Mastroiacova P, et al. (1997) The spectrum of congenital anomalies of the VATER association: an international study. *Am J Med Genet* 71:8-15

Faivre L, Guardiola P, Lewis C et al. (2000) Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *European Fanconi Anemia Research Group. Blood* 96:4064-70

Futaki M, Yamashita T, Yagasaki H, et al. (2000) The IVS4+4 A to T mutation of the Fanconi anemia gene FANCC is not associated with a severe phenotype in Japanese patients. *Blood* 95:1493-8

Giampetro PF, Adler-Becher B, Verlander PC, Pavlakis SG, Davis JG, Auerbach AA (1993). The need for a more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the international Fanconi anemia registry. *Pediatr* 91:1116-20

Gillio AP, Verlander SD, Batish SD, Giampetro BF, Auerbach AD (1997) Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FANCC gene: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 90:105-10

Gregory Jr JJ, Wagner JE, Verlander PC et al. (2001) Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:13051-56

Hananberg H, Batish SD, Pollok KE et al. (2002) Phenotypic correction of primary Fanconi Anemia T cells with retroviral vectors as a diagnostic tool. *Exp Hematol* 30:1-11

Joenje H, Patel KJ (2001) The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anemia. *Nat Rev Genet* 2:446-59

Kallen K, Mastroiacovo P, Castilla EE, Robert E, Kallen B (2001) VATER non-random association of congenital malformations: study based on data from four malformation registers. *Am J Med Genet* 101:26-32

Lo ten Foe JR, Kwee ML, Roomans MA et al. (1997) Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *Eur J Hum Genet* 5:137-48

Quan L, Smith DW (1972) The VATER association: vertebral defects, anal atresia, tracheoesophageal fistula with oesophageal atresia, radial dysplasia. The clinical Delineation of Birth Defects: VIII. G.I. Tract Including Liver and Pancreas. Baltimore, Williams and Wilkins, pp 75-78

Schindler D, Hoehn H (1999) Flow cytometric testing for syndromes with chromosomal instability, aplastic anemia and related haematological disorders. In: Diagnostic Cytogenetics (RD Wegner, ed) Springer, Heidelberg Berlin, pp269-81

Schroeder-Kurth TM, Auerbach AD, Obe G (1989) Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects. Springer-Verlag, Berlin

Seemanová E, Ševčíková M, Tošovský V: VATER syndrom u dvaapůlletého děvčátka. Čs. pediat. 34:291-292, 1979

Yamashita T, Wu N, Kupfer G, Corless C, Joenje H, Grompe M, D'Andrea AD (1996) The clinical variability of Fanconi Anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated FAC polypeptide with partial activity. Blood 87:4424-29