

## Fanconi-Anämie bei Mädchen und Frauen

### Ein Modell für die Interdisziplinarität in der Kinder- und Jugendgynäkologie

Die Fanconi-Anämie ist eine angeborene genetische Erkrankung, die aufgrund eines Defekts in der DNA-Reparatur zu erhöhter Chromosomenbrüchigkeit führt. Neben hämatologischen Einschränkungen treten häufig urogenitale Fehlbildungen, Pubertätsentwicklungsstörung, frühes Ovarialversagen sowie Plattenepithelkarzinome des Urogenitaltrakts auf. Die Erkrankung kann als ein Modell für die interdisziplinäre Versorgung und Beratung betrachtet werden, da fast alle gynäkologisch relevanten Organsysteme betroffen sein können.

Ruth Draths, Eunike Velleuer



#### Lebenserwartung bei Fanconi-Anämie

Dank dem Fortschritt der Medizin, der verbesserten Knochenmarkstransplantation, der Früherkennung von Tumoren und anderen Behandlungsmöglichkeiten erreichen heute viele Patientinnen und Patienten mit Fanconi-Anämie (FA) das Jugend- und das junge Erwachsenenalter. Die Lebenserwartung konnte sukzessiv erhöht werden und be-



trägt heute gegen 40 Jahre (1) (Abbildung 1).

Die längere Lebenserwartung führt für die Betroffenen, aber auch für die betreuenden Ärzte zu ganz neuen Fragestellungen. Neben Wachstum, Karzinomvorsorge und Pubertätsentwicklung rücken für junge Erwachsene nun die sexuelle und reproduktive Gesundheit mit den Fragen rund um Sexualität, Kontrazeption, Fertilität und Kinderwunsch in den Blickpunkt.

#### Anatomische Varianten und Fehlbildungen

Bei FA liegt eine erhöhte Inzidenz an anatomischen Varianten oder Fehlbildungen im urogenitalen oder/und anogenitalen Bereich vor. Nierenfehlbildungen sind häufig bei FA und oft mit Fehlbildungen des inneren Genitales verbunden. Über 30% aller FA-Patienten weisen Defekte oder Fehlbildungen der Niere auf, wie unilaterale Aplasie, Hypoplasie, Hufeisenniere oder Doppelbildungen der Niere oder der ableitenden Harnwege. Bei männlichen Patienten werden in zirka 20% der Fälle Fehlbildungen des männlichen Genitales angegeben (2).

Hingegen sind diese bei Frauen nur in 2% der Fälle beschrieben. Es ist anzunehmen, dass die Inzidenz weit höher ist, da die Fehlbildungen des inneren Genitales nicht systematisch untersucht und dadurch häufig übersehen oder erst im Laufe der Pubertät bzw. bei Kinderwunsch symptomatisch werden. Für die Jugendliche ist aber eine frühzeitige Erkennung von Fehlbildungen des inneren und/oder äusseren Genitales sehr wichtig,

da Fehlbildungen der Müller-Gänge mit Abflussstörungen einhergehen können und zu akuten Schmerzen oder gar notfallmässiger Hospitalisation und Operation führen.

Deshalb sollten bei allen Mädchen mit FA, insbesondere bei Vorliegen von renalen Anomalien, spätestens bei Tanner-Stadium B3, Fehlbildungen des inneren und äusseren Genitales mit einer jugendgynäkologischen Kontrolle und transabdominalen Sonografie ausgeschlossen werden (3).

#### Weitere Fehlbildungen

Die FA ist in etwa 6% der Fälle mit schweren angeborenen Herzfehlern assoziiert, deren Kenntnis insbesondere bei Fragen zu Kontrazeption und Kinderwunsch wichtig ist. Eine unerwartete Schwangerschaft sollte unbedingt verhindert werden, und vorgängig sollten die präkonzeptionelle Beratung und die Herzdagnostik stattfinden.

Besonders häufig ist die FA mit Fehlbildungen des Skelettsystems verbunden, typischerweise mit Radiusaplasie und Fehlstellung der Hände, Aplasie des Daumens oder Dismelie sowie Wirbelsäulen- und Beckenfehlbildungen (Abbildung 2). Letztere können sich auf Sexualität, Schwangerschaft und Geburt auswirken.

#### Endokrine Störungen

Häufig geht die FA mit endokrinen Störungen einher (4). In der Kindheit steht meist das verminderte Wachstum im Vordergrund, dem sowohl ein Wachstumshormonmangel als auch eine Störung des Knochenstoffwechsels zugrunde liegen kann. Deshalb sollte frühzeitig ein pädiatrischer Endokrinologe einbezogen werden (5). Neben der Wachstumsstörung kommt es häufig zu erniedrigter Knochendichte oder früher Osteoporose. Auf die Substitution mit Vitamin D<sub>3</sub> und eine ausreichende Kalziumzufuhr sollte geachtet werden (6). Die DEXA-Messung bei FA ist anders als üblich zu bewerten, es sind spezielle Kurven für den Knochendichtevergleich anzuwenden. Weitere endokrine Störungen betreffen den Schilddrüsenstoffwechsel, der regelmässig überprüft werden sollte, sowie die Pubertätsentwicklung (7).

### Merkmale

1. **Die Fanconi-Anämie (FA) ist keine Kinderkrankheit mehr**, die Lebenserwartung beträgt heute gegen 40 Jahre.
2. **Die Kenntnis** dieser seltenen Erkrankung ist **für Gynäkologen wichtig**, da alle gynäkologisch relevanten Bereiche betroffen sein können.
3. **Die FA ist ein Risikofaktor** für die Entwicklung einer **Ovarialinsuffizienz**, oft ist die Pubertätsentwicklung eingeschränkt und bereits in der Jugend eine Hormontherapie notwendig.
4. **Wegen des massiv erhöhten Karzinomrisikos** ist die jugendgynäkologische Vorsorge bereits ab dem 13. Lebensjahr sinnvoll.
5. **In Anbetracht der Komplexität dieser Erkrankung** ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der (pädiatrischen) Endokrinologie, der Onkologie, mit Transplantationszentren und FA-Spezialisten essenziell. Alle Patienten sollen im FA-Register erfasst sein.

**Störung der Pubertätsentwicklung und der reproduktiven Gesundheit**

Pubertätsentwicklungsstörungen sind bei FA häufig und für die Betroffenen oft sehr belastend. Ein zu früher Pubertätsbeginn ist selten, dieser kann aber zum Beispiel bei assoziierten Hirnfehlbildungen auftreten. Häufig kommt es zu einer späten Pubertätsentwicklung, zum Unterbruch, oder sie fehlt ganz. Deshalb sollte die Pubertätsentwicklung regelmässig gemäss Tanner-Stadien kontrolliert und bei Anzeichen einer Entwicklungsstörung weiter abgeklärt werden.

Die Störung der Pubertätsentwicklung kann auch eine Folge der medikamentösen Therapie sein, bei Mädchen mit FA zum Beispiel infolge der Behandlung mit Androgenen, die häufig zur Stabilisierung der hämatopoetischen Leistung eingesetzt werden. Androgene, welche seit vielen Jahren erfolgreich bei FA zur Verbesserung der Knochenmarkdepression eingesetzt werden, können mit Nebenwirkungen wie Hyperandrogenämie, Hirsutismus, Virilisierung und fehlender Pubertätsentwicklung einhergehen. Systematische Studien hierzu fehlen leider. Bei vielen Patientinnen und Patienten mit FA kommt es in früher Kindheit bereits zur aplastischen Anämie mit notwendiger Stammzelltransplantation, was die Ovarfunktion bleibend schädigen kann.

**Rechtzeitige Fertilitätsprotektion bei Mädchen**

Die rechtzeitige Fertilitätsprotektion ist erst in jüngerer Zeit aufgrund des längeren Überlebens in den Fokus gerückt und wurde früher nie durchgeführt. Hier stand das unmittelbare Überleben der Betroffenen im Vordergrund. Falls es vom Krankheitsverlauf, vom Alter und von der Pubertätsentwicklung her vertretbar ist, sollte unbedingt eine Beratung bezüglich fertilitätsprotektiver Optionen erfolgen. Diese umfassen je nach Gegebenheiten und pubertärer Reife die Entnahme und die Vitrifikation (Kryokonservierung) von Eizellen nach vorgängiger Stimulation, die Entnahme und die Kryokonservierung von Eierstockgewebe oder allenfalls einzig die ovarielle Suppression zum möglichen Schutz des Ovars vor einer gonadotoxischen Behandlung.

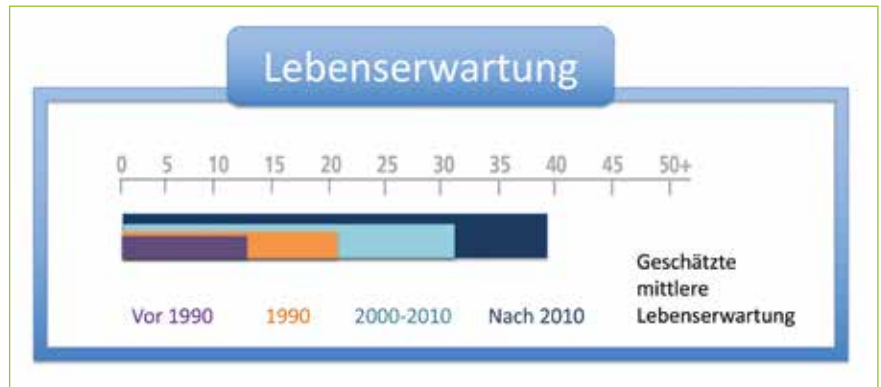


Abbildung 1: Veränderung der Lebenserwartung bei Patienten mit Fanconi-Anämie von 1990 bis heute (adaptiert nach [1]).

Fertilitätsprotektive Massnahmen sind aber nur indiziert, wenn die gesundheitlichen Bedingungen eine allfällige spätere Schwangerschaft überhaupt zulassen. Bei einigen angeborenen Herzfehlern, bei Fehlbildungen des inneren Genitales oder anderen assoziierten Fehlbildungen, welche das Schwangerschaftsrisiko per se stark erhöhen, sollte vor belastenden Eingriffen eher abgesehen werden. Auch die leider hohe Mortalitätsrate infolge FA-Komplikationen muss vor einer allfälligen fertilitätsprotektiven Behandlung besprochen werden (8). Für diese Einschätzung ist eine sorgfältige Abklärung und Beratung erforderlich.

Zudem kann die FA an sich auch zur prä-maturen Ovarialinsuffizienz (POF/POI) führen (9).

**Häufig verminderte Geschlechtsentwicklung**

Bei betroffenen Buben und Männern geht die FA häufig mit Hypogonadismus, Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, erniedrigtem Testosteron und Azoospermie einher (7). Bei vielen FA-Betroffenen ist die Fertilität deshalb meist schwer eingeschränkt, was sich auch auf die psychosexuelle Entwicklung auswirken kann. Bei Mädchen besteht gehäuft eine primäre Amenorrhö, oft ein kindliches Erscheinungsbild mit mangelnder Brustentwicklung und Unreife des äusseren und inneren Genitales. Das hat Auswirkungen auf die psychosexuelle Gesundheit, bleiben doch die jungen Frauen äusserlich eher kindlich, werden meist jünger geschätzt, und



Abbildung 2: Daumenaplasie (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Velleuer)

das Genitale bleibt infantil und hypo-östrogen. Oft ist die sexuelle Entwicklung eingeschränkt und allfälliger Geschlechtsverkehr schmerzhaft.

**Kontrazeption**

FA ist gemäss den internationalen Empfehlungen (2) keine grundsätzliche Kontraindikation für eine kombinierte hormonelle Kontrazeption, allerdings müs-

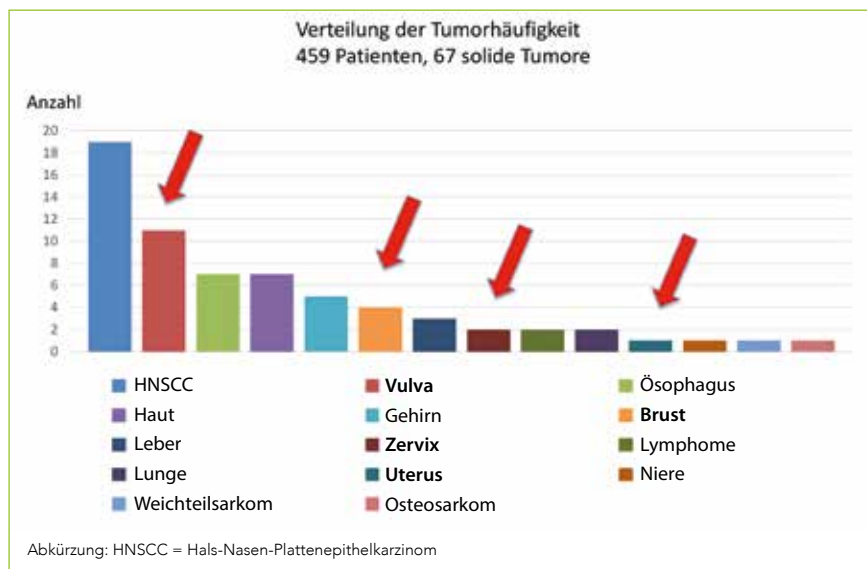


Abbildung 3: Häufige gynäkologische Tumoren bei Fanconi-Anämie-Patienten. Bei betroffenen Mädchen und Frauen sind Malignome der Vulva, der Zervix und der Brust am häufigsten (modifiziert nach [2]).

sen kardiovaskuläre Kontraindikationen, Thromboseneigung und Leberpathologie ausgeschlossen werden. Unklar ist, ob auch ein antiandrogenes Gestagen gegeben werden darf, das in Anbetracht der therapeutischen Wirkung der Androgene (z. B. Danazol) auf die Blutbildung. In der Literatur finden sich dazu keine Studien oder Empfehlungen.

Bei der Wahl des Kontrazeptivums sollen das Blutungsrisiko, insbesondere bei Vorliegen einer Thrombopenie oder Anämie, sowie ein mögliches Infektionsrisiko vor Einlage eines Fremdkörpers berücksichtigt werden. Bei Wunsch nach intrauteriner Kontrazeption muss eine uterine Fehlbildung ausgeschlossen werden. Allen Personen mit FA sind ein besonderer Schutz vor sexuell übertragbaren Infektionen und die generelle Verwendung des Kondoms zusätzlich zur Verhütung zu empfehlen.

### Hormonelle Therapie bei jugendlichen Mädchen

Wird die Diagnose einer (beginnenden) Ovarialinsuffizienz gestellt, sollten sowohl die möglichen fertilitätserhaltenden Massnahmen diskutiert als auch mit der hormonellen Ersatz- oder Entwicklungstherapie begonnen werden. Bei noch infantiler Entwicklung wird meist transdermal eine reine Estradiolsubstitution eingeleitet und schrittweise unter Berücksichtigung der Verträglichkeit ge-

steigert. Erst bei Tanner-Stadium 4 der Brust und entsprechender Reifung des Uterus mit Aufbau des Endometriums wird auf eine sequenziell kombinierte Hormonersatztherapie (HRT), möglichst mit bioidentischen Hormonen, gewechselt, wobei die individuelle Situation (Lebererkrankung, Gerinnungsstörung, Thromboserisiko) berücksichtigt werden muss. Tritt die Ovarialinsuffizienz erst später im Leben ein, gelten dieselben therapeutischen Richtlinien wie bei anderen erwachsenen Frauen unter besonderer Berücksichtigung der hepatischen Situation, des prinzipiell hohen Osteoporose- und des Karzinomrisikos (2).

### Erhöhte Malignität, HPV-Impfung und Vorsorge

Bei FA besteht ein hohes Risiko für die Entwicklung einer malignen Erkrankung (10). Stehen in der Kindheit die hämatologischen Erkrankungen im Vordergrund, steigt in der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter das Risiko für Plattenepithelkarzinome, vorwiegend enoral und im anogenitalen Bereich. Für orale Tumoren besteht ein Screeningprogramm, mit Selbstkontrolle durch Betroffene und regelmässiger, nicht invasiver Bürstenbiopsie durch die Fachperson ab dem 10. Lebensjahr (11). Auch für gynäkologische Tumoren ist das Erkrankungsrisiko erschreckend hoch, das relative Risiko für genitale Karzinome mit 40 Jah-

ren beträgt 30% (Abbildung 3). Das Tumorrisiko steigt leider schon in frühen Jahren: Die jüngste FA-Patientin mit Vulvakarzinom war 14-jährig, mit Zervixkarzinom 21-jährig (12–14), seltener sind Vaginal- oder Korpuskarzinome (15). Deshalb muss die Vorsorge früh, engmaschig und gezielt erfolgen, wobei sie insbesondere die sorgfältige Inspektion der Vulva und des anogenitalen Bereichs umfassen muss.

Gemäss internationalen Empfehlungen (2) umfasst die Kinder- und jugendgynäkologische Vorsorge

- ab dem 13. Lebensjahr die Inspektion des äusseren Genitales (Vulvoskopie und Inspektion der Perianalregion)
- ab Menarche oder ab dem 16. Lebensjahr zusätzlich die Kolposkopie mit PAP-Abstrich der Zervix und das HPV-Screening (16).

Häufig ist jedoch die innere gynäkologische Untersuchung schmerzhaft und belastend für die Mädchen, vor allem bei Hypogonadismus und Östrogenmangel. Dann muss individuell mit der Betroffenen besprochen werden, wie die Vorsorge am besten durchgeführt werden kann, eventuell können eine topische Anästhesie oder/und eine lokale Östrogenisierung genutzt werden. Auch die leider häufig notwendigen Biopsien sind schmerzhaft und müssen gelegentlich in einer Analgosedation durchgeführt werden.

Die früh einsetzende und lebenslange Vorsorge ist enorm wichtig, deshalb sollte eine Traumatisierung unbedingt vermieden und alle Möglichkeiten zur Verbesserung der Compliance sollten genutzt werden. Dazu gehört die Schulung in Selbstinspektion der Vulva mittels Handspiegel.

Alle FA-Patienten sollen früh die HPV-Impfung erhalten, nach Stammzelltransplantation muss diese wiederholt werden (16).

Die aktuellen Empfehlungen für die gynäkologische Vorsorge bei FA finden Sie im Anhang dieses Artikels, ebenso eine Anleitung zur Selbstinspektion. Weitere Informationen, Berichte und Links unter: Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe, Internet: [www.fanconi.de](http://www.fanconi.de). ■

**Dr. med. Ruth Draths**

(Erstautorin, Korrespondenzadresse)  
 FMH Gynäkologie und Geburtshilfe  
 Frauenpraxis Buchenhof  
 Buchenstrasse 8  
 6210 Sursee  
 E-Mail: ruth.draths@frauenpraxis-buchenhof.ch

**Dr. med. Eunike Velleuer**

Helios Klinikum Krefeld

Anmerkung zu den Autorinnen:

**Dr. med. Eunike Velleuer**, pädiatrische Hämatonkologin, ist Oberärztin im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Helios-Klinikums Krefeld. Zusätzlich arbeitet sie als wissenschaftliche Angestellte am Institut für Zytopathologie der Universität Düsseldorf. Als europaweit führende Spezialistin für Fanconi-Anämie leitet sie gemeinsam mit der deutschen Fanconi-Anämie-Selbsthilfegruppe ein internationales Forschungsprojekt zur Früherkennung von oralen Tumorvorläuferläsionen und zum Empowerment der Patienten.

**Dr. med. Ruth Draths**, Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Präsidentin Gynea, befasst sich seit vielen Jahren mit den Auswirkungen von chronischen Erkrankungen und Beeinträchtigungen auf

die Pubertätsentwicklung, mit Endokrinologie der Jugendzeit und weiteren kinder- und jugendgynäkologischen Fragestellungen. Sie ist in eigener Praxis mit Schwerpunkt Kinder- und Jugendgynäkologie tätig.

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V., Internet: www.fanconi.de
2. Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines; Fifth Edition 2020, Fanconi Anemia Research Fund, Kapitel 6: Issues Facing Women with Fanconi Anemia: Improved Survival and New Dilemmas.
3. Draths R.: Die jugendgynäkologische Sprechstunde. Nutzen der Sonografie am Beispiel der primären Amenorrhö. Gynäkologie. 2015;05.
4. Rose SR et al.: Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:690-696.
5. Giri N et al.: Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2624-2631.
6. Trivin C et al.: Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia. *Growth Horm IGF Res*. 2007;17:122-129.
7. Petryk A et al.: Endocrine disorders in Fanconi anemia: re-

commendations for screening and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):803-811.

8. Alter BP et al.: Fanconi's anaemia and pregnancy. *Br J Haematol*. 1991;77:410-418.
9. Yang X et al.: Rare variants in FANCA induce premature ovarian insufficiency. *Hum Genet*. 2019;138(11-12):1227-1236.
10. Myers KC et al.: Impaired immune function in children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11).
11. Velleuer E et al.: Diagnostic accuracy of brush biopsy-based cytology for the early detection of oral cancer and precursors in Fanconi anemia. *Cancer Cytopathol*. 2020 Jun;128(6):403-413.
12. Carvalho J P et al.: Squamous cell vulvar carcinoma associated with Fanconi's anemia: a case report. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12(2):220-222.
13. Mousavi A et al.: Vulvar squamous cell carcinoma associated with Fanconi's anemia. *Int J Hematol*. 2010;91(3):498-500.
14. Roginsky R. et al.: Vulvar cancer with Fanconi's anemia and neutropenic fever: a case report. *J Reprod Med*. 2004 Mar;49(3):218-221.
15. Dias AR Jr et al.: Fanconi anemia and vaginal squamous cell carcinoma. *Rare Tumors*. 2012; 2;4(1):e4.
16. Liu G et al.: Association of human papillomavirus with Fanconi anemia promotes carcinogenesis in Fanconi anemia patients. *Rev Med Virol*. 2015;25(6):345-353.

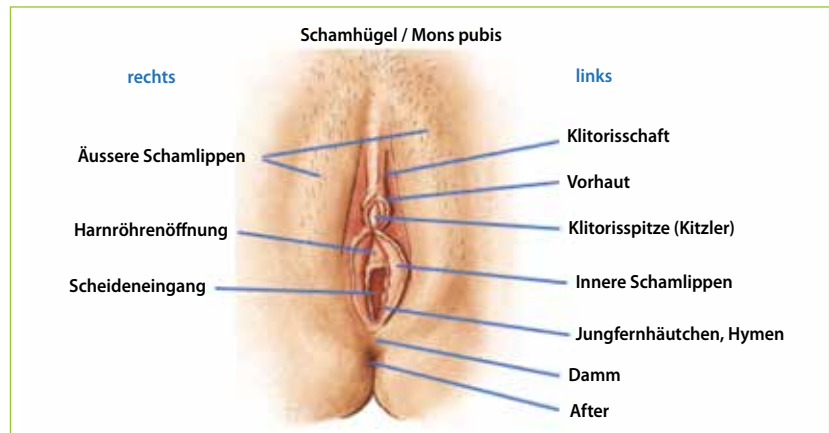
**Anleitung zur Selbstuntersuchung des äusseren weiblichen Geschlechtsorgans für jugendliche Patientinnen**



**Anschauen:**

Setzen Sie sich bequem mit einem Handspiegel oder vor einen grossen selbststehenden Spiegel und betrachten Sie das äussere Geschlechtsorgan. Spreizen Sie dafür die äusseren Schamlippen, um alles genau zu sehen. Lehnen Sie sich etwas zurück, um auch den Damm und den Afterbereich genau zu inspizieren.

Falls es schwierig für Sie ist, sich so genau anzuschauen, können Sie sich auch mit dem Handy fotografieren und das Bild auf dem Computer vergrössern, um die Haut genau zu betrachten und allfällige Veränderungen zu sehen.



**Was ist wo?**

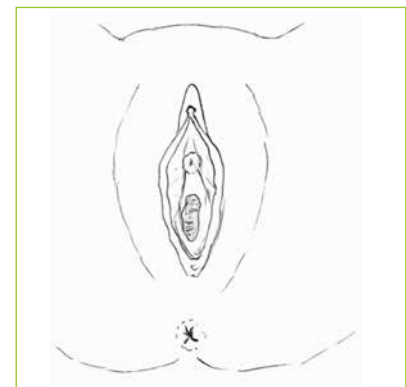
**Korrekte anatomische Bezeichnungen:**

Dokumentation für sichtbare Veränderungen an der Vulva bei Fanconi-Anämie  
 Bitte zeichnen Sie die auffälligen Stellen in die Skizze ein. Bezeichnen Sie diese zusätzlich (rechts, links, oben, unten, anatomische Struktur). Fertigen Sie soweit möglich auch eine Fotodokumentation an. Nehmen Sie die Skizze mit zur gynäkologischen Kontrolle und besprechen Sie Auffälligkeiten mit Ihrem Gynäkologen/Ihrer Gynäkologin.

Achten Sie auf:

Hautveränderungen, Verfärbungen, punktförmige Auflagerungen an

- Klitorisspitze und Vorhaut
- Aussen- und Innenseite der Schamlippen und zwischen den Schamlippen
- Damm und Afterbereich (hier nicht abgebildet)



Name:

Datum:

Autorin: Dr. med. Ruth Draths, 2021  
 Copyright: Ruth Draths  
 Illustrationen: Nadja Baltensweiler, Luzern

# Gynäkologische Vorsorge für Fanconi-Anämie-Betroffene

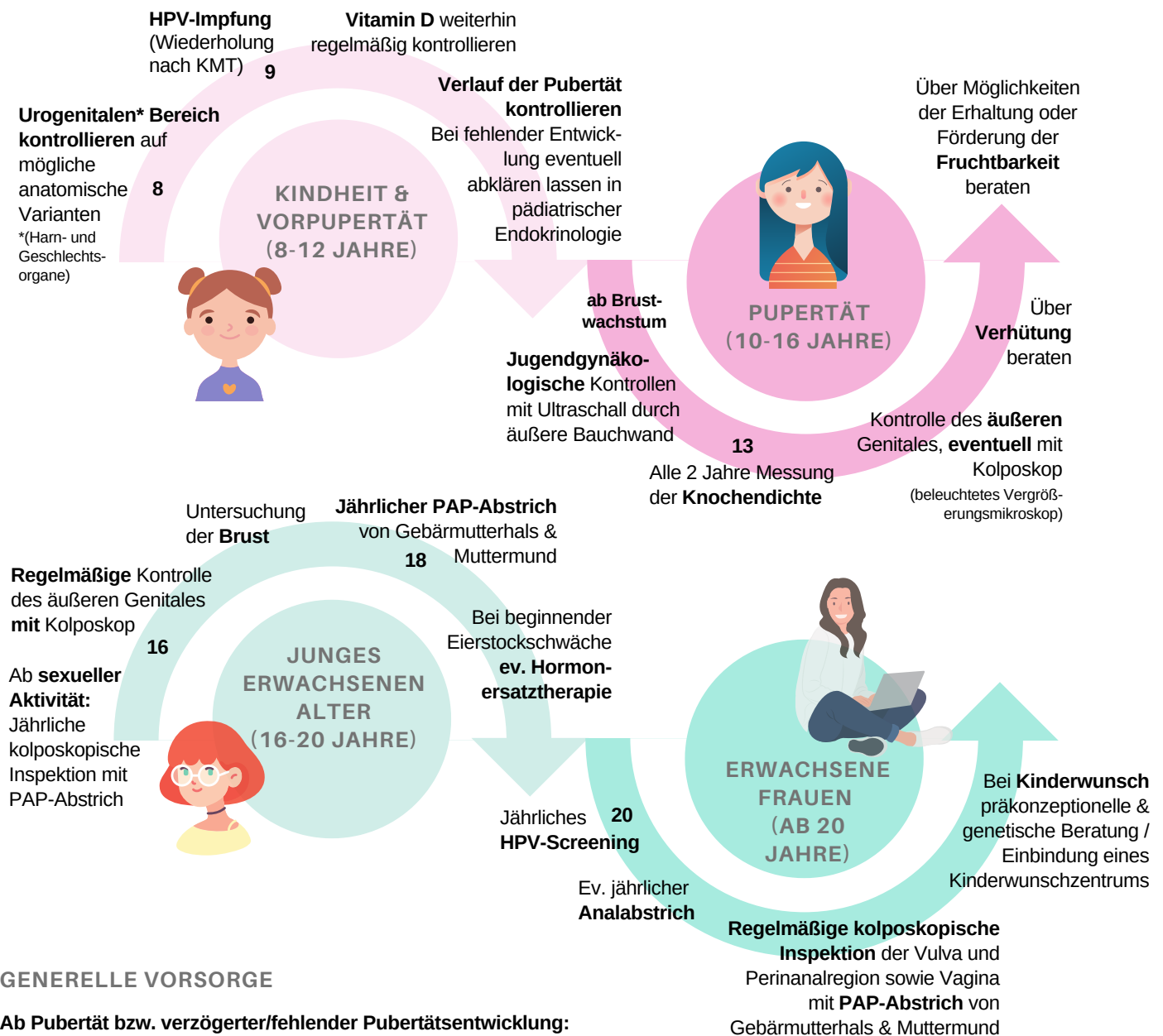
AN DIESE THEMEN UND UNTERSUCHUNGEN SOLLTEN DIE FACHÄRZT\*INNEN DENKEN



Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.

WWW.FANCONI.DE

Mädchen und junge Frauen mit Fanconi-Anämie sollten gynäkologisch und endokrinologisch frühzeitig von Fachärzt\*innen begleitet werden. In dieser Übersicht kann man sehen, welche Untersuchungen für jede Altersphase anstehen. Für die Kindheit und Pubertät empfehlen wir spezielle Kinder- bzw. Jugendgynäkolog\*innen für eine "Mädchensprechstunde" aufzusuchen, die auf die Bedürfnisse heranwachsender Mädchen eingerichtet sind. Die regelmäßige gynäkologische Krebsvorsorge ist für FA-Betroffene ab dem jungen Erwachsenenalter ein wichtiger Schwerpunkt, um einem erhöhten Risiko für gynäkologische Tumoren frühzeitig begegnen zu können.



## GENERELLE VORSORGE

**Ab Pubertät bzw. verzögerter/fehlender Pubertätsentwicklung:**  
Jährliche Kontrollen von Hormonstatus (LH, FSH, Estradiol, TSH) und regelmäßige Kontrollen von Vitamin D und Calcium

**Ab Pubertät / junges Erwachsenenalter:**  
Regelmäßige Vorsorge aufgrund des erhöhten Krebsrisikos vor allem für Vulva- bzw. Gebärmutterhalskrebs

**Für bestimmte FA-Komplementationsgruppen\*:**  
Frühe Brustsonographie & intensivierete gynäkologische Vorsorge

\*FANCD1/BRCA2, FANCI/BRIP1, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCS/BRCA1

## INFORMATIONEN FÜR DEN ARZT

Für Ärzte gibt es ein detailliertes Handout!  
Download: <https://fanconi.de/medizinische-informationen-fanconi-anaemie/>

## KONTAKT

Deutsche FA-Hilfe e.V.  
christine.krieg@fanconi.de  
www.fanconi.de