UNIKLINIK RWTH AACHEN

Centrum für Integrierte Onkologie – CIO Aachen

Aplastischen Anämie und PNH: Was ist das ? Woher kommt das und wie erkenne ich das ?

6. Ulmer Patiententag 2021

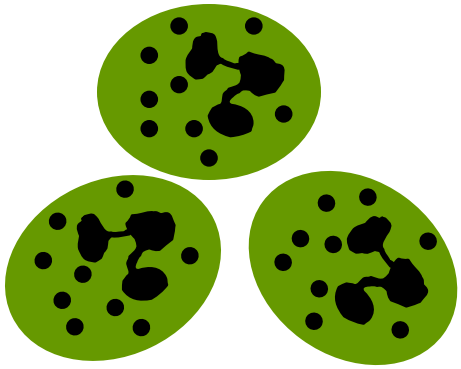
Prof. Dr. med Tim H. Brümmendorf
Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation
Universitätsklinikum Aachen
tbruemmendorf@ukaachen.de

CIO
Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Blutzellen

Granulo-/Lymphozyten

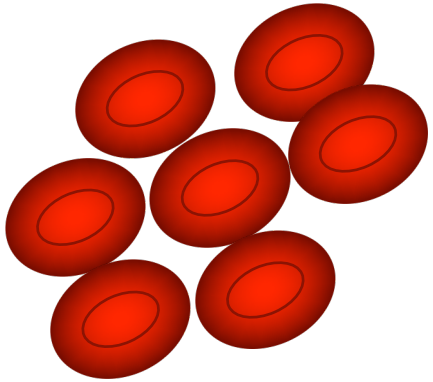
weiße Blutkörperchen



Infektionsbekämpfung

Erythrozyten

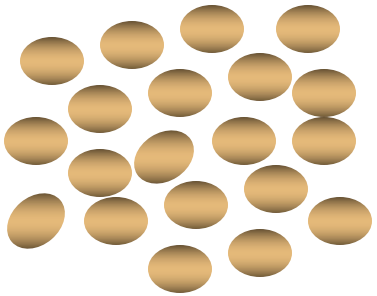
rote Blutkörperchen



Sauerstofftransport

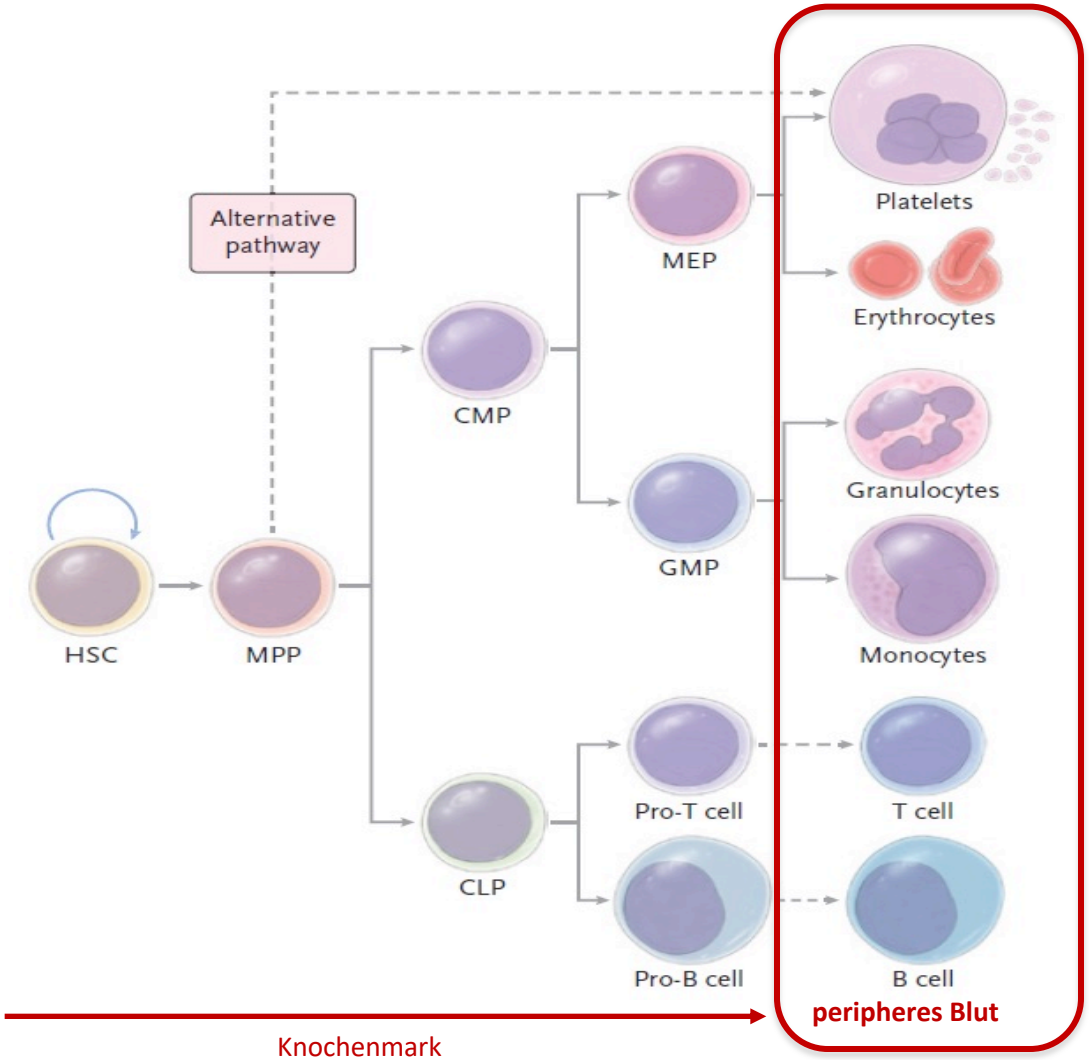
Thrombozyten

Blutplättchen



Blutungsstillung

Das hämatopoetische System
Zusammensetzung des peripheren Bluts



Normalverteilung peripherer Blutzellen (Orientierung):

Thrombozyten: 280.000/µl

Erythrozyten: 5 Mio /µl

Leukozyten: 4-10.000/µl:

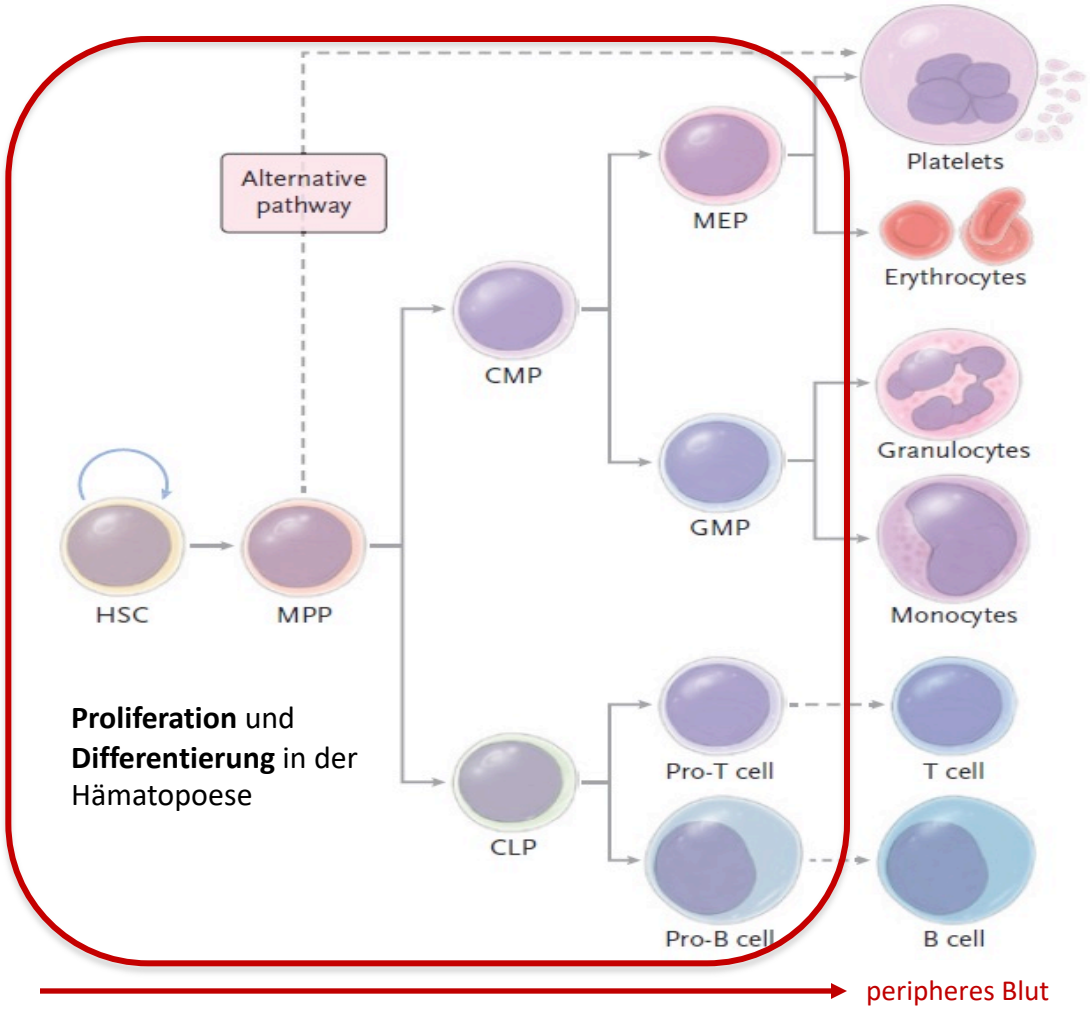
Differentialblutbild (orient.)

- Granulozyten 60%
- Lymphozyten 30%
- Monozyten 5%
- Stabkernige, Eosionphile und Basophile: 5%

CIO
Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

N Engl J Med 2019;380:2237-45.
DOI: 10.1056/NEJMra1804280

Das hämatopoetische System
Proliferation vs. Differenzierung im Knochenmark



Blutbildung:

- höchst dynamischer, streng extrinsisch und intrinsisch regulierter Prozess

- tägliche Produktion:
ca. 1 x 10^{12} Zellen pro Tag,

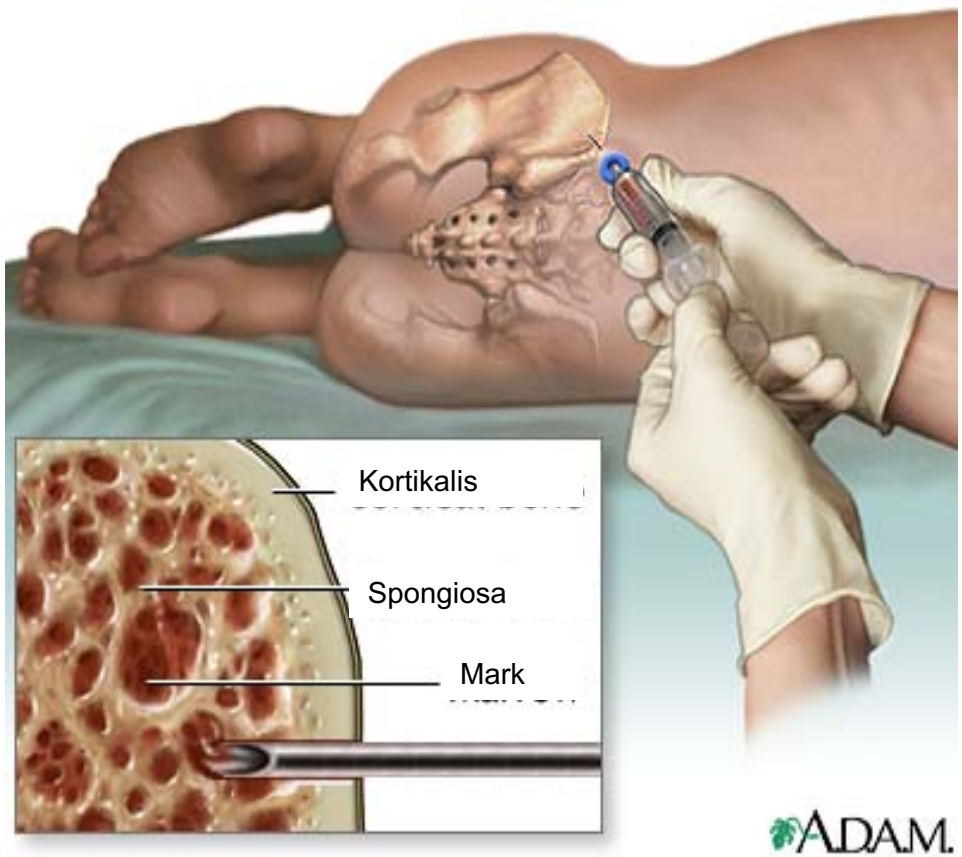
Lebenszeitproduktion:
>1 x 10^{15} Blutzellen

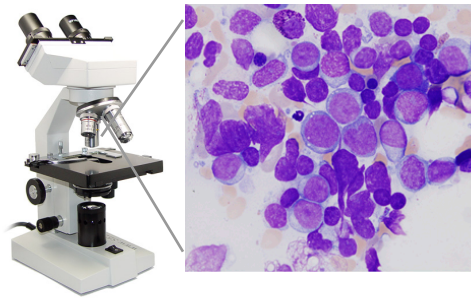
- Key regulator:
hämatopoetische Stammzellen (HSC) im Knochenmark

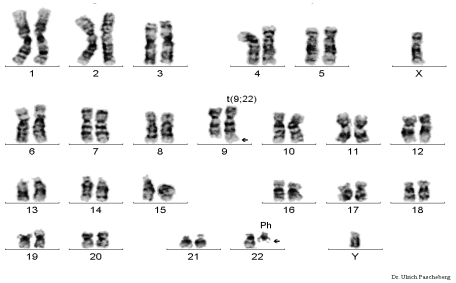
N Engl J Med 2019;380:2237-45.
DOI: 10.1056/NEJMra1804280

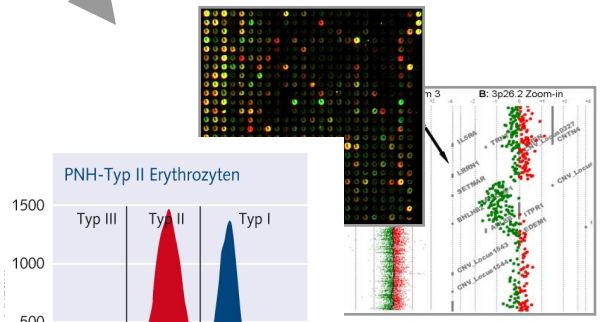
CIO
Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

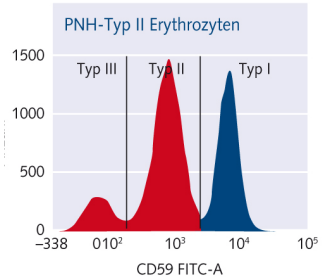
Das Knochenmark als diagnostisches Fenster





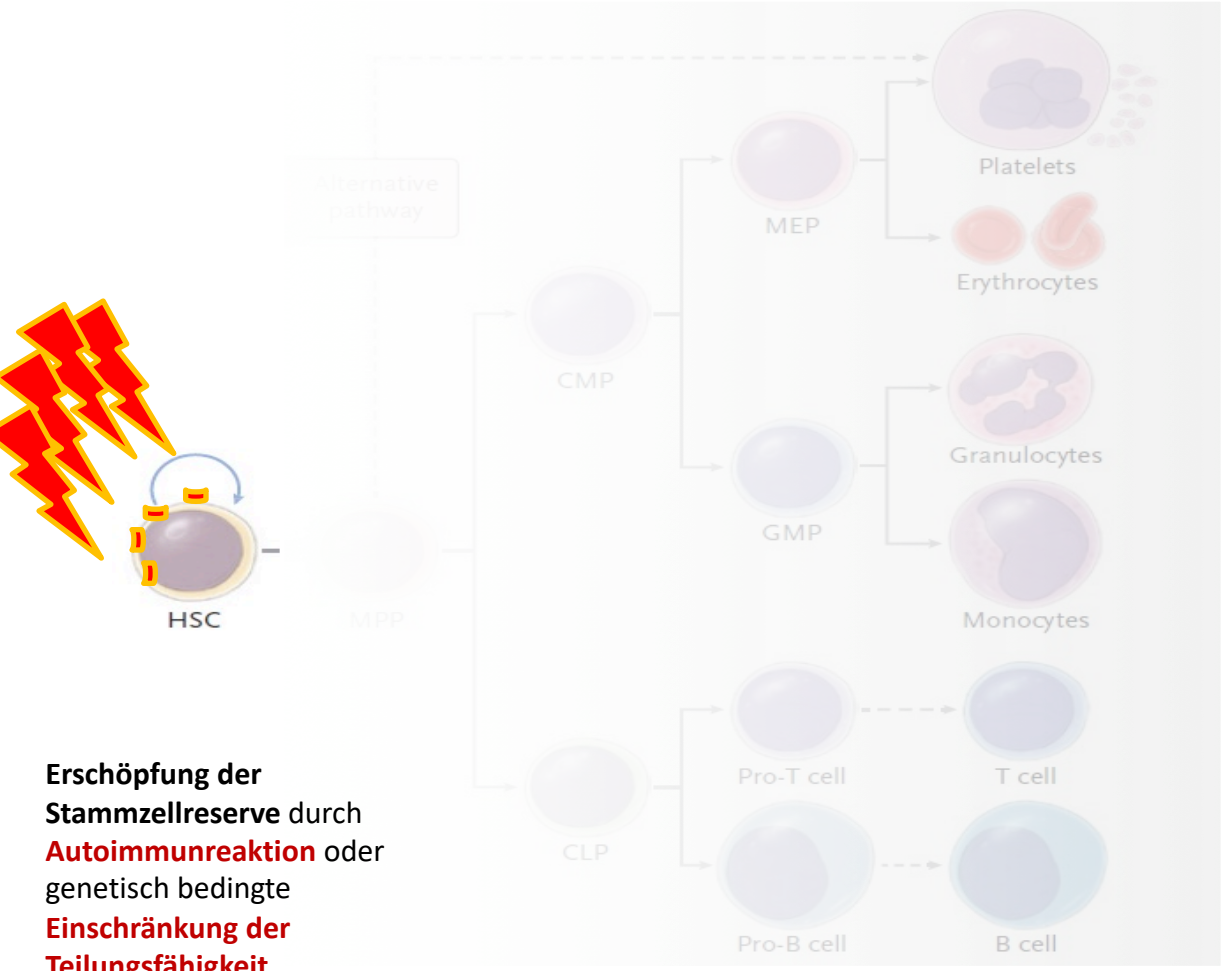






mineralium.com; Nature.com; journalmed.de; ; genechips.de

Aplastische Syndrome
Reduktion des Stammzellpools



Erschöpfung der Stammzellreserve durch **Autoimmunreaktion** oder genetisch bedingte **Einschränkung der Teilungsfähigkeit**

Knochenmark → peripheres Blut

Konsequenzen:

- Klinische Symptomatik erklärt durch Mangel an peripheren Blutzellen:
- Rot -> **Anämie**
- Weiss -> **Infektneigung**
- Plättchen -> **Blutungsneigung**

N Engl J Med 2019;380:2237-45.
DOI: 10.1056/NEJMra1804280

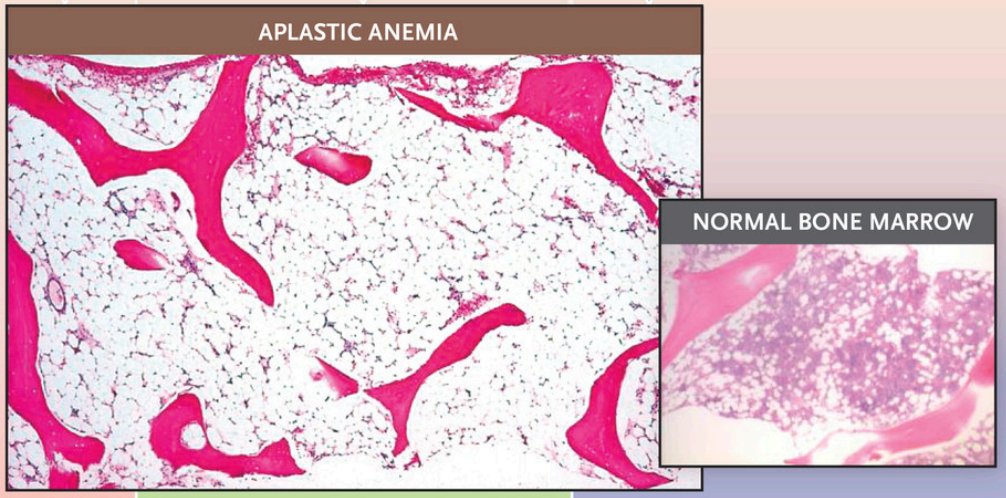
UNIKLINIK RWTH AACHEN
CIO Centrum für Integrierte Onkologie Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Ursachen der aplastischen Anämie

UNIKLINIK RWTH AACHEN

ca. 80%

CAUSES	Cytotoxic drugs Radiation Benzene	Idiopathic Seronegative hepatitis Eosinophilic fasciitis Thymoma	Telomere disease Fanconi anemia Other germline gene mutations
PATHOPHYSIOLOGY	Chemical and physical damage	Immune destruction	Constitutional genetic defects
PATHOLOGY			



NS Young. N Engl J Med 2018;379:1643-1656.

CIO
Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Merkmale der aplastischen Anämie

UNIKLINIK RWTH AACHEN

Merkmale der AA[1,2]:

Abnahme der hämatopoetischen Vorläuferzellen im KM **(KM-Hypoplasie)**	**Panzytopenie** (reduzierte Erythrozyten, Neutrophilen und Thrombozytenzahlen)	**Ausschluss** anderer (maligner) hämatologischer Systemerkrankungen

- AA muss neben der KM-Hypozellularität mind. 2 der folgenden Kriterien aufweisen[3]:

Retikulozyten <20/ul	Thrombozytenzahl < 50.000/µl	Neutrophilenzahl < 1000/µl

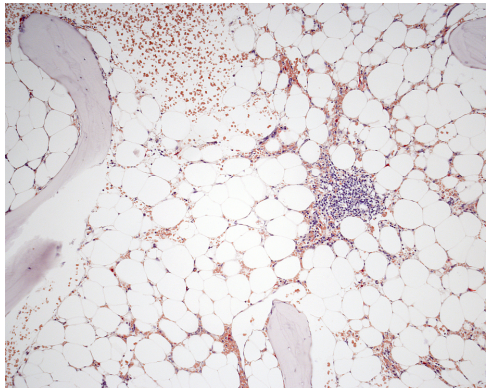
- Geschätzte Inzidenzrate: etwa **2 pro 1 Million Personen pro Jahr** in Nordamerika und Europa[1]
  - Zwei Gipfel: 10-25 Jahre und >60 Jahre. Kein Unterschied Männer und Frauen
- Klinische Symptome der **Panzytopenie** (Infektionen, Schwäche, Blutungen)
- Adäquate Versorgung von Patienten mit AA von großer Bedeutung für die **Lebenserwartung** und **Lebensqualität**[4]
- Unbehandelt führt sie zum Tod oder zu anderen schweren Erkrankungen wie[1]
  - z.B. Myelodysplastisches Syndrom (MDS), Akute myeloische Leukämie (AML)

1. Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:292-300.
2. Desmond R, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014;123(12):1818-1825.
3. Kilick SB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2018;172(2):187-207.
4. Frickhofen N, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003;101(4):1236-1242.

Diagnostische Prinzipien bei der aplastischen Anämie

UNIKLINIK RWTH AACHEN

- **Hypoplastisches Mark** ist Grundvorraussetzung für die Diagnose einer AA
- Aplastische Anämie ist eine **Ausschlussdiagnose**, keine andere hämatologische Erkrankung als Erklärung für aplastisches Mark, Einteilung nach **Schweregrad**
- Ausschluss eines ***inherited*** *bone marrow failure syndromes*
- **Ursachen**-Screening (Hepatitis, Medikamente etc.)
- Dokumentation parallel bestehender **zytogenetischer Aberrationen** und **PNH Klon**



Aplasie des Knochenmarks

Aplastische Anämie ist eine very *rare disease* und Patienten sollten in Studien/Register eingebracht werden

Aplastische Anämien sollten bei unklarer Diagnose/kompliziertem Verlauf in spezialisierten Zentren vorgestellt werden

Diagnostische Abklärung bei der aplastischen Anämie

UNIKLINIK RWTH AACHEN

- ausführliche Medikamenten(Drogen)-, Reise-, Berufs- und Familien**anamnese**
- (Be-)Strahlungsexposition, Infektionen
- **klinische UB**: Infektion, Blutungs-/Anämiezeichen, Ikterus, Spleno-/Hepatomegalie, Lymphadenopathie, Nageldystrophien, Leukoplakien, Pigmentanomalien, Skelett-/Zahnanomalien, Kleinwuchs, Lungenveränderungen
- Differentialblutbild, Retikulozytenzahl (2x mal)
- Knochenmark**zytologie** mit Eisenfärbung, Knochenmarks**histologie** (mind. 15 mm)
- **Zytogenetik**
- **Labor**:
  Ferritin, Vitamin B12, Folsäure , LDH, Bilirubin; Quick-Wert, PTT, Fibrinogen, CRP, Gesamteiweiß, AST/ALT, AP, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker, Ig, Eiweisselektrophorese, ANA, Anti-DS-AK
- **Immunphänotypisierung** (GPI-Defizienz, PNH)
- **Serologie**:
  EBV, CMV, Hepatitis-A,-B,-C, HIV, Parvovirus B19
- Röntgen-Thorax, Abdomensonographie
- HLA-Typisierung, "chromosomal breakage test", **Telomermessung** (+ggf. Mutationsanalyse)

Schweregrade der aplastischen Anämie

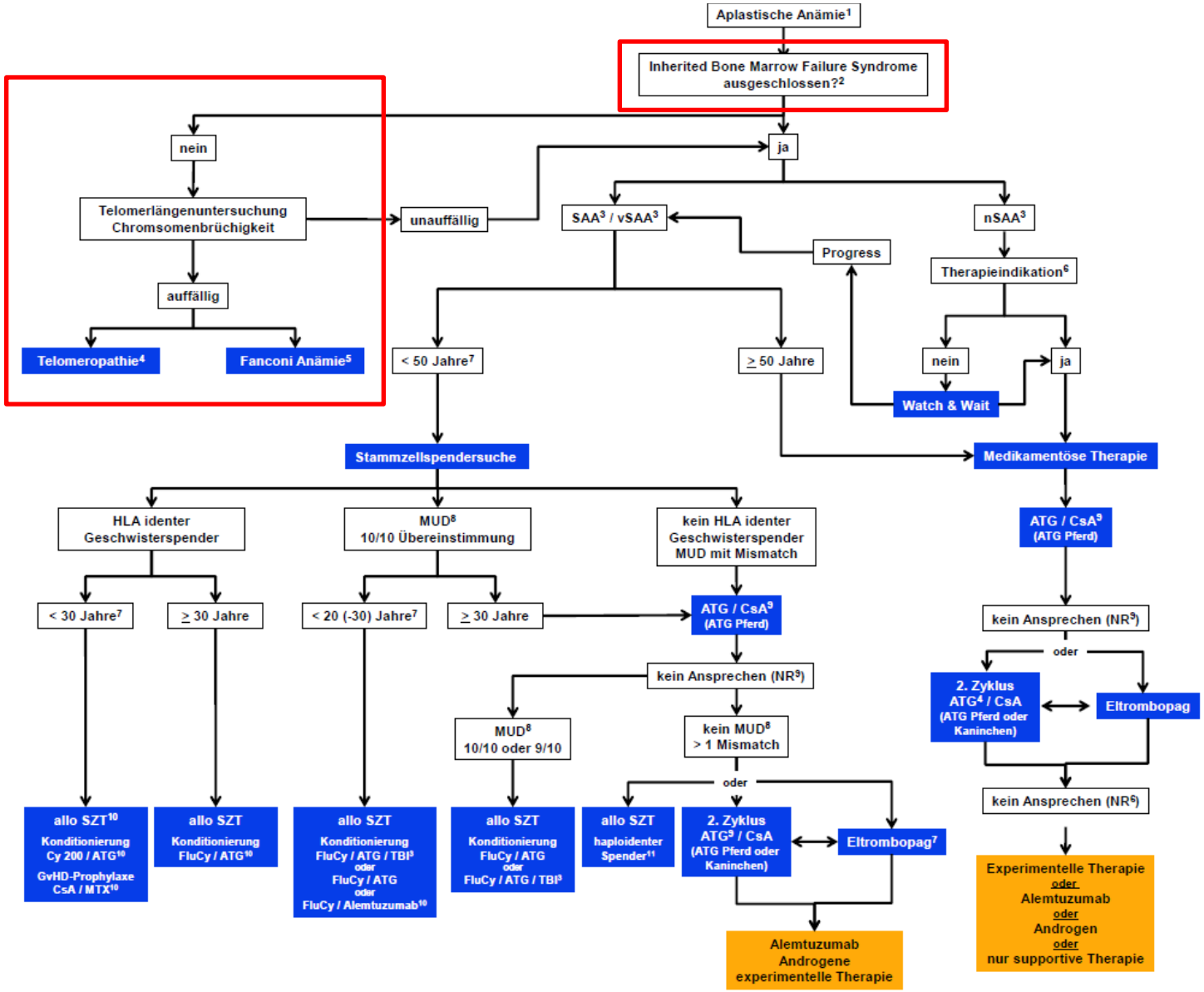
UNIKLINIK RWTH AACHEN

- Die Schwere der AA kann in 3 Gruppen eingeteilt werden[1]:

Klassifikation und Kriterien		
Moderate AA	**Severe AA**	**Very severe AA**
Patienten, die *nicht* die Kriterien für schwere oder sehr schwere aplastische Anämie erfüllen, aber 2 von 3 der folgenden Kriterien • Neutrophilenzahl < 1,0 x 10^9/l • Thrombozytenzahl < 50 x 10^9/l • Retikulozytenzahl < 20 x 10^9/l aufweisen	KM-Zellularität < 25% ***und*** 2 von 3 der folgenden Kriterien • Neutrophilenzahl < 0,5 x 10^9/l • Thrombozytenzahl < 20 x 10^9/l • Retikulozytenzahl < 20 x 10^9/l	Wie bei schwerer AA, aber mit Neutrophilenzahl < 0,2 x 10^9/l

1. Onkopedia 2018 (www.onkopedia.com).

Was gibt es neues in der Onkopedialeitlinie Aplastische Anämie?

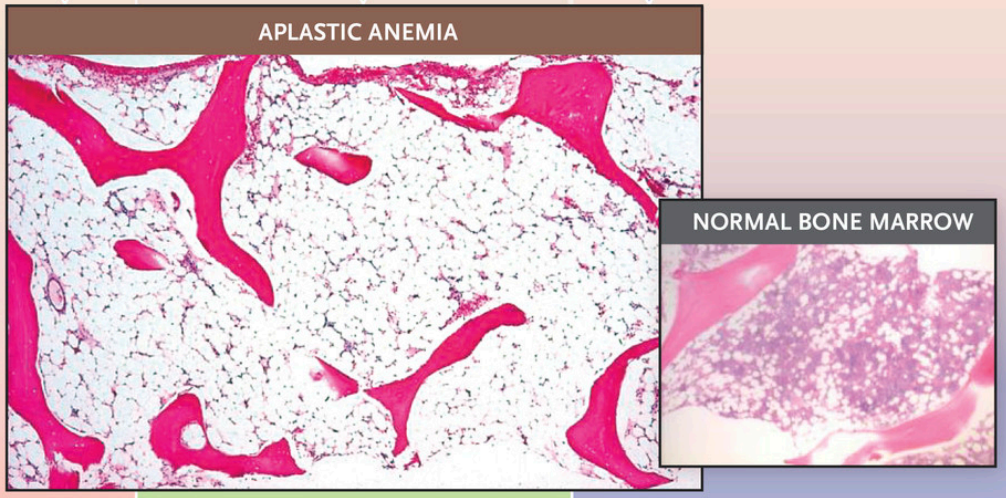


- Hinzunahme Diagnostik hereditäre BMFS
- SZT bis 50 Jahre bei gutem AZ
- HLA-idente allo-SZT in Erstlinie bei < 30 Jahre
- Spezifikation Pferde-ATG
- Alemtuzumab und Androgene nicht mehr als experi-mentelle Therapie
- Eltrombopag als neue Substanz bei Rezidiv und TR AA

Ursachen der aplastischen Anämie

UNIKLINIK RWTH AACHEN

		ca. 80%	ca. 5-10%
CAUSES	Cytotoxic drugs Radiation Benzene	Idiopathic Seronegative hepatitis Eosinophilic fasciitis Thymoma	Telomere disease Fanconi anemia Other germline gene mutations
PATHOPHYSIOLOGY	Chemical and physical damage	Immune destruction	Constitutional genetic defects
PATHOLOGY			

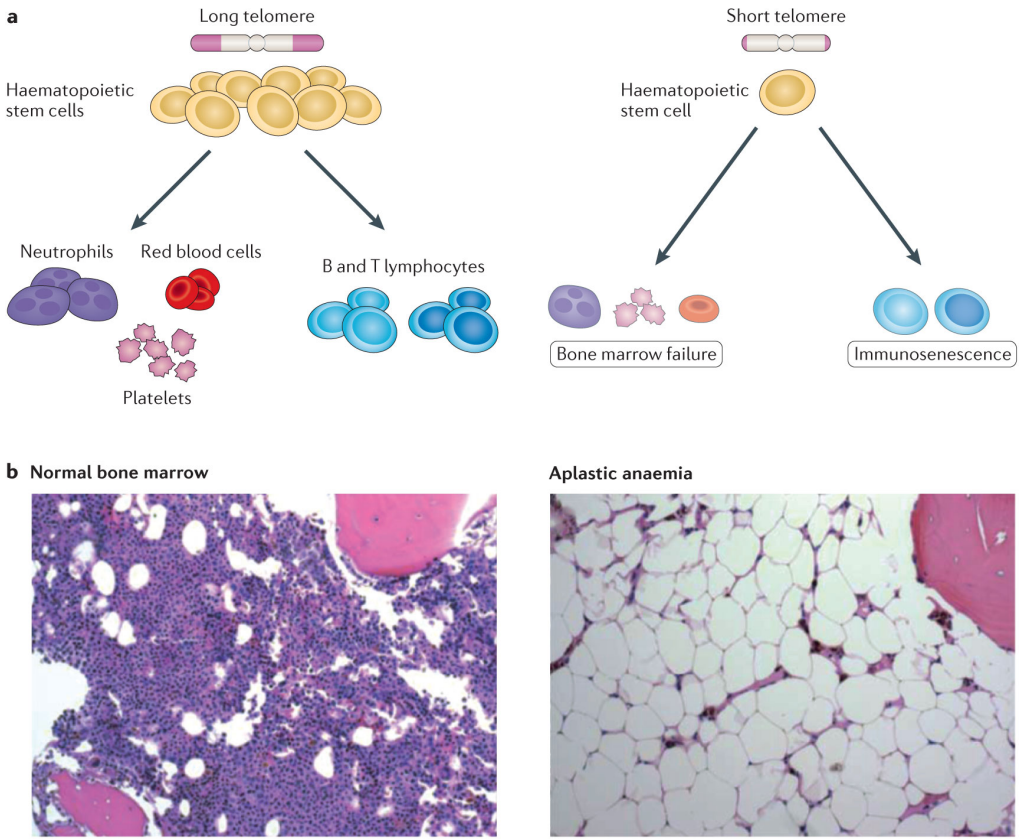


NS Young. N Engl J Med 2018;379:1643-1656.

CIO
Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Hereditäre Formen der aplastischen Anämie
Telomeropathien - Grundlagen

- Telomere: Repetitive DNA Sequenz
- Telomerlänge = Marker für replikative Vorgeschichte einer Zelle
- Ursache von Telomeropathien: genetischer Defekt in der Telomererhaltung/Telomerase
- kritisch kurze Telomere ursächlich für Organversagen, z.B. Aplastische Anämie bei Dyskeratosis congenita (DKC), aber auch Lungenfibrose od. Leberzirrhose
- **Inzidenz** bei ED aplastischen Anämien: **ca. 5-10%**
- Vorzeitige Alterung mit vorzeitiger **Telomerverkürzung** - > diagnostisches Screening



Armanios & Blackburn; 2012; Vol 13 Nature Reviews | Genetics

Aachen diagnostic platform for telomere diseases

UNIKLINIK RWTH AACHEN

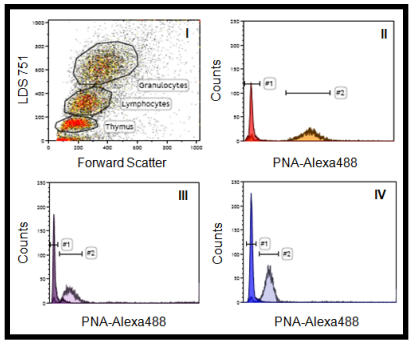
Hematology

Pediatricians

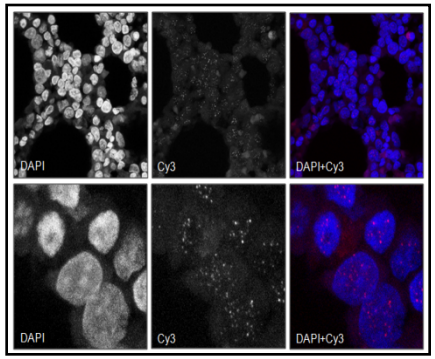
Pulmonology, Hepatology, Gastroenterology, Dermatology a.o.

Aachen diagnostic telomere platform

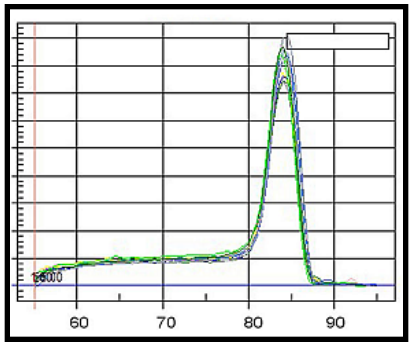
Flow-FISH (cells)



Confocal qFISH (tissue)



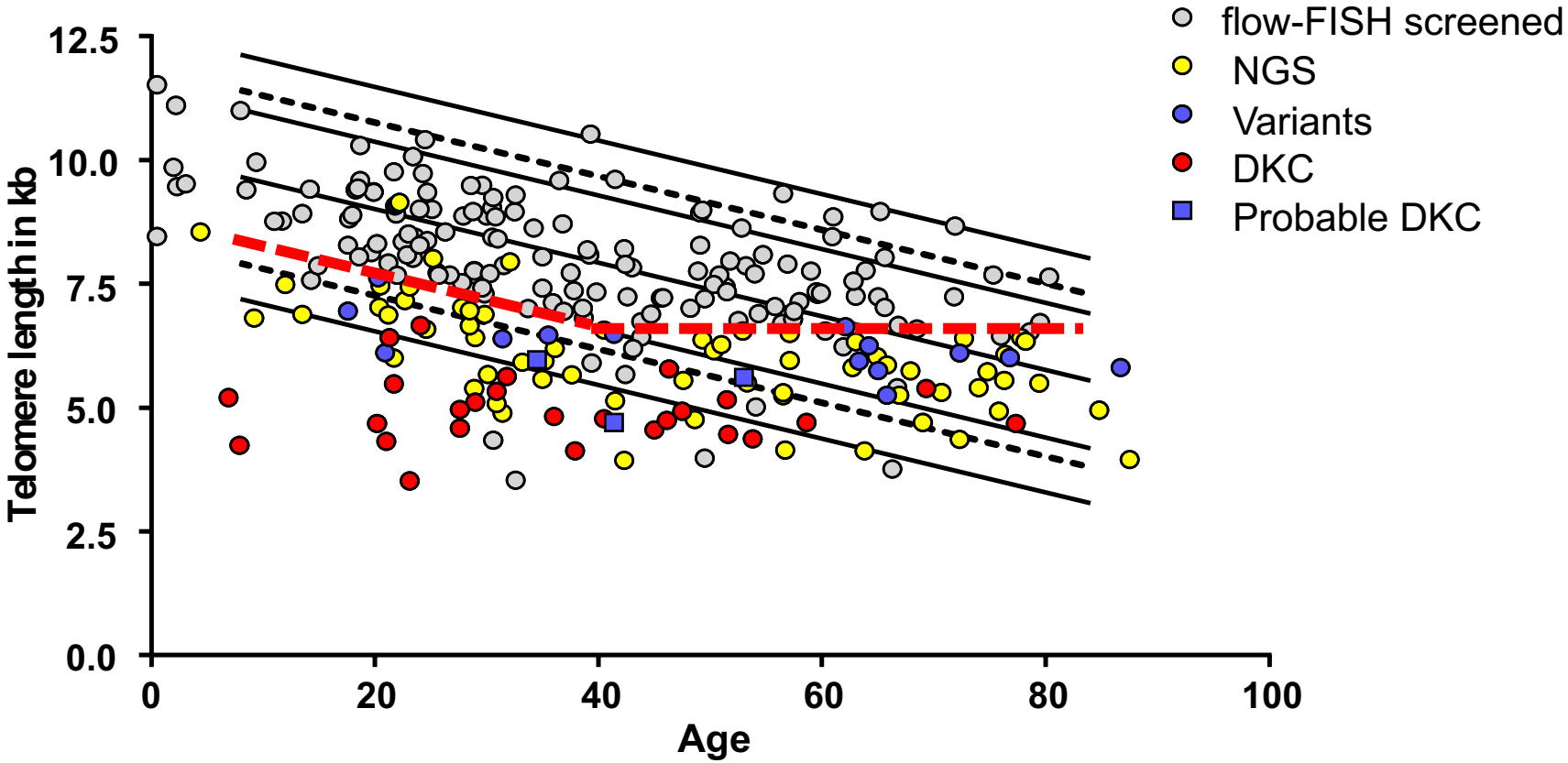
PCR (DNA)



NGS

Age-dependency of Telomeropathies within the ATR

(based on modified screening criteria*)



screening criteria*:

Lymphocyte TL: <10% or <6.5 kb (in individuals >40 years

Granulocyte TL: <1%

Beier and Brümmendorf
unpublished data

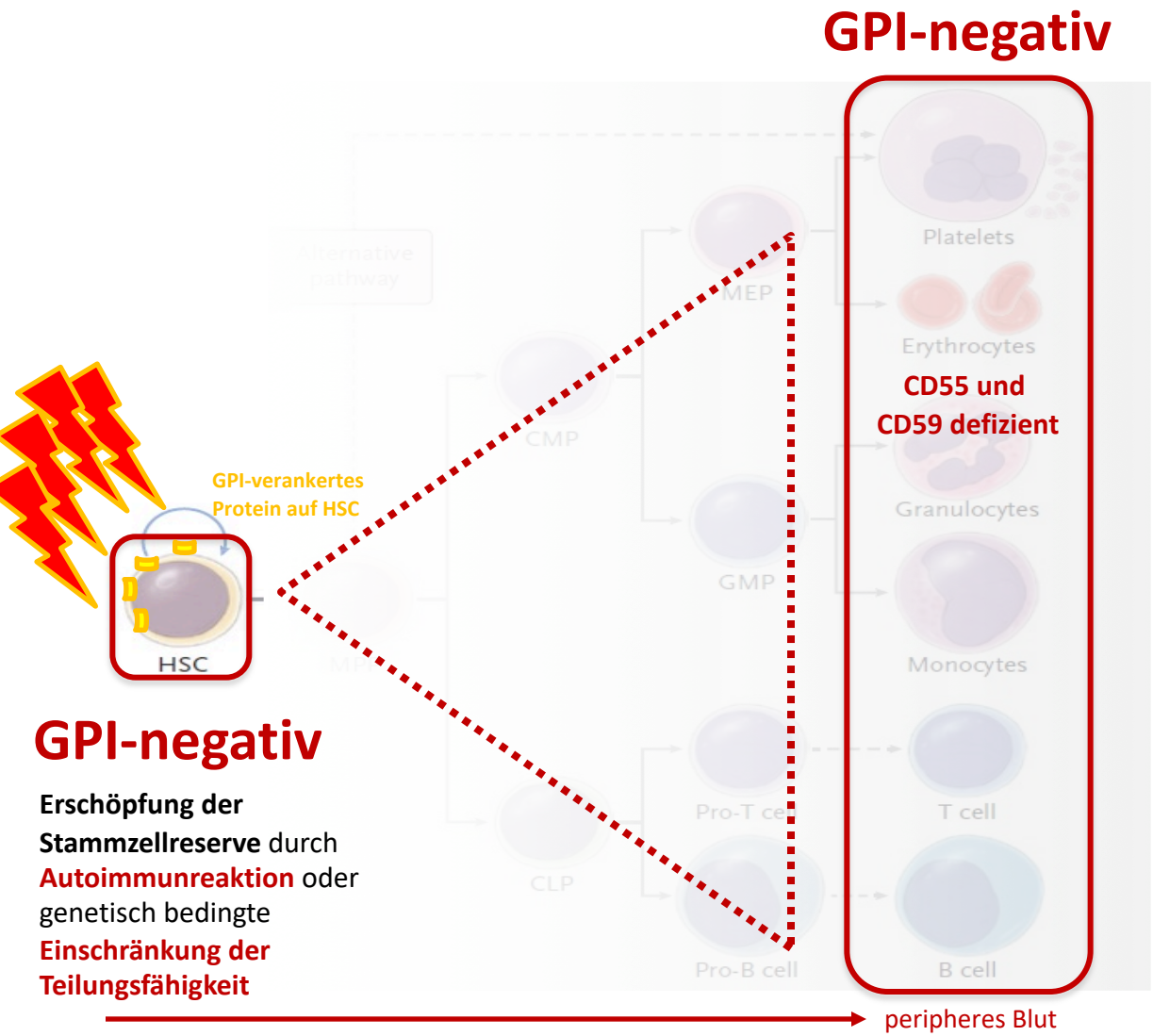
Hereditäre Formen der aplastischen Anämie
Telomeropathien – Klinische Konsequenzen

Dokal, Lancet, 2001

- Kryptische Formen mit **mono/ oligosympto-matischem Verlauf** beim Erwachsenen z.B. alleinige aplastische Anämie
- Wenn klinische Zeichen vorhanden, häufig sehr subtil
- **Korrekte Identifikation** äusserst wichtig:
  - zielgerichtete Therapie mit **Androgenen** möglich –> Verlängerung der Telomere
  - <u>Typischerweise **kein Ansprechen**</u> auf Immunsuppression,
  - hohe **Mortalität** nach allogener Transplantation: 50% nach 5 Jahren, 25% Overallsurvival nach 10 Jahren
  - Spezifische **Konditionierungsprotokolle** notwendig (z.B. ohne TBI)
  - Wichtig für die **Auswahl geeigneter Familienspender**

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
Selektion der GPI-negativen Hämatopoese

UNIKLINIK RWTH AACHEN



Konsequenzen:

- Klinische Symptomatik erklärt durch Mangel an peripheren Blutzellen:
- Rot -> **Anämie**
- Weiss -> **Infektneigung**
- Plättchen -> **Blutungsneigung**

PNH:

- Zielstruktur der Autoimmunreaktion: **GPI-verankertes Protein** auf hämatopoetische Stammzellen (HSC) im Knochenmark
- Folge[1]: die einzigen Zellen die verschont bleiben und wachsen können sind GPI-negativ !
- Folge[2]: GPI-negative (defiziente) Erythrozyten zerfallen leichter -> **Hämolyse**

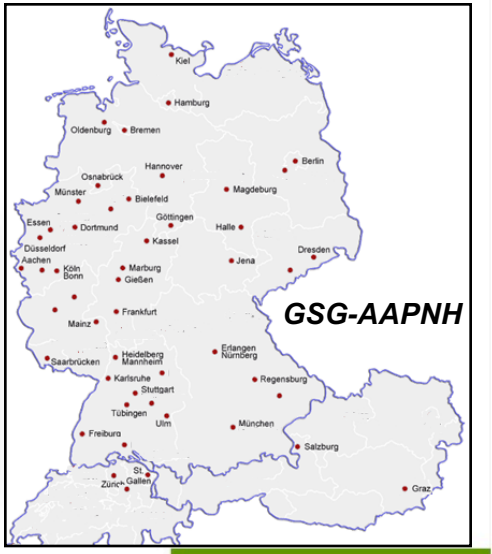
N Engl J Med 2019;380:2237-45.
DOI: 10.1056/NEJMra1804280

CIO
Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Thank you

Aachener Telomeropathie-Register (ATR)

<u>Collaborators</u>:
Peter Lansdorp, Vancouver
Hubert Schrezenmeier und Britta Höchsmann, Ulm
Carlo Dufour, Genova
Markus Manz, Zürich
Ingo Kurth, Aachen
Wolfgang Wagner, Aachen



www.telomeropathie.ukaachen.de