

Fanconi anemie

*Diagnostiek, behandeling en
follow-up van patiënten met
Fanconi anemie in Nederland*

Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie

M4C Myeloïde maligniteiten en beenmergfalen
Werkgroep Fanconi anemie

Aan deze richtlijn hebben meegewerkt:

Dr Marc Bierings, kinderarts-oncoloog, voorzitter richtlijn
m.bierings@prinsesMaximacentrum.nl

Dr Dorine Bresters, kinderarts-oncoloog
Dr Mirjam Belderbos, kinderarts-oncoloog
Dr Valerie de Haas, kinderarts-oncoloog, laboratorium beenmergdiagnostiek
Dr Kirsten Thus, kinderarts fellow oncologie (aandachtsgebied beenmergfalen)
Mw Agnes den Boer-Vissers verpleegkundig specialist

UMC Utrecht / Wilhelmina Kinderziekenhuis / Academisch Ziekenhuis Utrecht

Dr Angelique Goverde, gynaecoloog
Dr Sandra Tanahatue, gynaecoloog
Prof Dr Ronald Zweemer, gynaecoloog

Dr Lucienne Speleman, KNO-arts

Prof dr Remco de Bree, KNO-arts/hoofd-hals chirurg

Dr Hetty van de Kamp, kinderarts-endocrinoloog

Dr Laura Hussen-Daenen, internist-hematoloog
Christine Oudbier, verpleegkundig specialist i.o.

Dr Saskia Hopman, klinisch geneticus

Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr Marc Raaijmakers, internist-hematoloog

Patiënten-vertegenwoordiging

Prof dr Hanneke Takkenberg, ouder

Verantwoording

Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke literatuur. Echter, vanwege de zeldzaamheid van de diagnose, is het in de meeste gevallen zo dat de consensus van expert opinions de aanbevelingen in deze richtlijn ondersteunt. Alle hoofdstukken zijn door de betreffende experts herzien.

Conflict of interest statement

Alle betrokkenen bij de ontwikkeling van deze richtlijn hebben verklaard dat er geen belangenconflicten zijn.

Inhoud

Samenvatting voor zorgverleners en zorggebruikers.....	5
1. Inleiding en doelstelling voor deze richtlijn	6
1.1 Inleiding	6
1.2 Doelstelling van deze richtlijn	7
1.3 Richtlijnontwikkeling	7
1.3.1 Patiënten- en ouder participatie	7
2. Informatie over Fanconi anemie (FA).....	8
2.1 Fanconi anemie in het kort	8
2.1.1 Verhoogde chromosomale breekbaarheid	8
2.1.2 Klinische verschijnselen	8
2.2 Achtergrondinformatie Fanconi anemie	9
2.2.1 Betrokken eiwitten en hun functie	9
2.2.2 Genotypes / genotype-fenotype relatie	11
2.2.3 Overerving en herhalingskans	12
3. Diagnose en therapie van FA.....	13
3.1 Diagnose	13
A. FA in de differentiaaldiagnose	13
B. Specifiek laboratoriumdiagnostiek: Kiembaandiagnostiek Fanconi anemie	14
C. Inventariserend onderzoek, nadat de diagnose gesteld is	15
3.2 vervolgdagnostiek bij FA patiënten	17
II. Beenmergfalen	17
III. Solide tumoren	18
IV. Gynaecologie	19
V. Endocrinologie	20
VI. Psychosociale zorg	20
3.3 Aanbevolen follow-up FA patiënten	22
3.4 Therapie	23
A. Beenmergfalen	23
B. Therapie hoofd-halskanker	28
4. Implementatie en evaluatie.....	29
4.1 Evalueerbare aanbevelingen	29
4.2 Evaluatieplan	30

Algemene patiëntenpopulatie voor de evaluatie van deze richtlijn in het Prinses Máxima Centrum:	30
1. Aanbeveling: Aanvullende diagnostiek bij diagnose	30
2. Aanbeveling: Bloedbeeld en beenmergonderzoek	30
3. Aanbeveling: Indicatiestelling voor stamceltransplantatie	31
4. Aanbeveling: Follow-up	31
5. Aanbeveling: Betrekking van internationaal tumor board	32
Referenties	33
Bijlagen	36
Bijlage 1: Het perspectief van de volwassen patiënt.....	36
Bijlage 2: Overzicht van relevante expertise in Nederland – laboratoria	39
Bijlage 3: Toelichting moleculaire diagnostiek (kiembaandiagnostiek)	40
Bijlage 4: Expertise netwerken in het buitenland	41
Bijlage 5: Nuttige informatie over Fanconi anemie voor ouders/patiënten en professionals	42
Bijlage 6: Informed consent	43

Samenvatting voor zorgverleners en zorggebruikers

Fanconi anemie (FA) is een zeldzame aandoening waarbij DNA-schade moeilijker hersteld wordt. Er zijn een groot aantal verschillende onderliggende genetische mutaties, vaak gerelateerd aan een fenotype. Daarbij zijn er wisselend uiterlijke kenmerken, van heel uitgesproken tot nauwelijks herkenbaar. FA is zeer zeldzaam. Slechte bloedaanmaak komt voor in 80-90% van de gevallen en is behandelbaar middels stamceltransplantatie met aangepaste procedures. De kinderen die hiervoor in aanmerking komen worden in Nederland in Utrecht getransplanteerd, op locatie Prinses Máxima Centrum. Gezien de onderliggende aandoening is levenslange zorg, op maat, met altijd aandacht voor kanker-predispositie noodzakelijk en met de sterk toegenomen overlevingskans na stamceltransplantatie ook voor een langzaam groeiende groep patiënten relevant. Deze richtlijn volgt de levensfasen van een patiënt met FA en geeft richting aan de zorg in die verschillende fasen. Het Utrechtse team beschrijft hier aandachtspunten en werkwijzen, met inbreng van deskundigen elders.

1. Inleiding en doelstelling voor deze richtlijn

1.1 Inleiding

Fanconi anemie (FA) is een zeldzame erfelijke ziekte die gekenmerkt wordt door:

- Een verhoogde chromosomale breekbaarheid.
- 23 momenteel bekende genen die betrokken kunnen zijn bij FA (genetische heterogeniteit).
- Bij FA frequent voorkomende, min of meer specifieke congenitale afwijkingen die wel zeer variabel kunnen zijn tussen verschillende patiënten (klinische heterogeniteit). De afwezigheid van congenitale afwijkingen sluit FA niet uit: ongeveer 30% van de FA patiënten heeft geen uiterlijke kenmerken en niet of nauwelijks aangeboren afwijkingen.
- Een verhoogd risico op beenmergfalen (vaak beginnend tussen de leeftijd van 5 en 15 jaar) (1).
- Een verhoogd risico op maligniteiten zoals acute myeloïde leukemie (ontstaat meestal tussen de 5 en 25 jaar) en solide tumoren (op (jong-)volwassen leeftijd) (2-4).
- Andere doorgaans verworven afwijkingen, met name endocrinopathie (5).

In Nederland zijn op dit moment ongeveer 65 families bekend met één of meerdere gezinsleden met FA. Er is geen compleet overzicht, in het Prinses Máxima Centrum wordt een lokaal overzicht bijgehouden waarin momenteel ruim 90 patiënten geregistreerd zijn.

De patiënten en hun ouders zijn georganiseerd in de Fanconi werkgroep, onderdeel van de Vereniging Kinderkanker Nederland (VKKN):

www.kinderkankernederland.nl

www.fanconianemie.nl

De doelstelling van deze richtlijn is het verbeteren van de zorg en daardoor de levensduur en kwaliteit van leven van FA patiënten. Er worden in Nederland 2-4 kinderen met FA per jaar geboren. Op jonge leeftijd zal de diagnose doorgaans in UMC's gesteld worden, of in het Prinses Máxima Centrum. Totdat er sprake is van een mogelijke stamceltransplantatie worden patiënten (ook) buiten Utrecht vervolgd. Het transplantatietraject zal vrijwel altijd in Utrecht plaatsvinden. Voor volwassenen met FA, al dan niet getransplanteerd, is de zorg nu nog in ontwikkeling, door het geringe aantal patiënten en door het feit dat de overleving na stamceltransplantatie de afgelopen 15 jaar sterk verbeterd is.

Gezien de complexiteit, variabiliteit en kleine aantallen patiënten ligt het voor de hand dat de ervaring van teams voor volwassenen moeilijk te verkrijgen en kwetsbaar is. Bij een totaal aantal van ongeveer 40 volwassenen met FA in Nederland is meer spreiding dan zorg in 2 teams niet verkieslijk. De patiëntenvereniging steunt dit standpunt. In Utrecht is een geïntegreerd team van hulpverleners voor volwassenen met FA actief (bestaande uit dedicated verpleegkundig specialist, hematoloog, medisch oncoloog, hoofd-hals chirurg, gynaecoloog en andere disciplines). Deze richtlijn is bedoeld voor hulpverleners betrokken bij FA zorg. De meeste direct betrokkenen zijn werkzaam in Utrecht (UMC Utrecht en Prinses Máxima Centrum). Deze richtlijn geeft inhoudelijk richting en vermeldt de namen van ter zake kundige professionals.

Door de sterk verbeterde resultaten van transplantatie met bloedvormende stamcellen is de kans dat kinderen met FA de volwassen leeftijd bereiken dus enorm toegenomen. Daarmee verandert ook de zorgvraag: van met name beenmergfalen en leukemie-risico is er nu op volwassen leeftijd een vaak complexe zorgvraag.

Het zorgpad voor mensen met FA is de afgelopen jaren dus duidelijk veranderd. Ook na stamceltransplantatie is decennialang zorg nodig. Er is een groot risico op hoofd-halskanker, met beperkte behandelmogelijkheden. Om die reden is screening en vroege opsporing van groot belang. Expertise hierin zal in de nabije toekomst op Europees niveau gebundeld moeten worden.

Ook bij volwassenen dient de diagnose FA soms overwogen te worden, met name bij ongewone maligniteiten op jonge leeftijd, een belaste familie anamnese en verhoogde toxiciteit van chemo- en/of radiotherapie. De diagnostische paragraaf van deze richtlijn is daarom ook interessant voor internisten, oncologen, radiotherapeuten, klinisch genetici, KNO artsen en gynaecologen.

In het Prinses Máxima Centrum wordt een registratie bijgehouden van Nederlandse FA patiënten. Hiervoor is informed consent vereist, zoals vastgelegd in de "Over de drempel" PIF. Hierin wordt

patiënten toestemming gevraagd, o.a. voor het gebruik van data en restmateriaal volgens in het Máxima gangbare regels.

Volwassenen worden ook gezien in het UMC Utrecht. Voor hen zijn aangepaste PIFs en Biobank procedures beschikbaar of in voorbereiding.

1.2 Doelstelling van deze richtlijn

FA is een complexe aandoening waar verschillende disciplines betrokken zijn bij diagnostiek en behandeling. Oplettendheid om aan FA te denken is belangrijk voor kinderartsen(/hematologen), klinisch genetici, oncologen (in de gynaecologie, hoofd-halsoncologie, algemene oncologie, radiotherapie) en hematologen.

Deze richtlijn wil een bijdrage leveren aan goede zorg door:

1. Het beschikbaar stellen van deze richtlijn voor diagnostiek en behandeling van kinderen en volwassenen met FA.
Hierbij wordt uitgegaan van een proces/patiënt journey op hoofdlijn in fasen: de fase waarin de diagnose wordt gesteld; de fase van beenmergfalen en allogene stamceltransplantatie; de fase van (naderende) volwassenheid met een verhoogd risico op hoofd-halskanker.
In alle fasen spelen verschillende zaken in wisselende mate een belangrijke rol: hematologie, klinische genetica, (hand)chirurgie, KNO/hoofd-halschirurgie, endocrinologie en psychosociale zorg.
2. Het inzichtelijk maken van de in Nederland meest betrokken hulpverleners voor mensen met FA. Hiermee wordt een kennisnetwerk beschreven voor patiënten en minder ervaren hulpverleners.
3. Het geven van bekendheid aan een aantal relevante initiatieven voor patiënten met FA:
 - 3.1 De bestaande registratie van FA in Nederland, in het Prinses Máxima Centrum.
 - 3.2 De bestaande biobank voor beenmergsamples bij het Prinses Máxima Centrum.
 - 3.3 Het netwerk voor mensen met FA in Nederland (ondergebracht bij de Vereniging Kinderkanker Nederland).
 - 3.4 FA Europe: in oprichting. Doel is te komen tot optimale zorg voor mensen met FA in Europa. Initiatieven daartoe omvatten onder meer een Paspoort, een virtuele tumorboard en een Europees netwerk voor betrokken ouders, volwassen patiënten en betrokken professionals, geïnspireerd door het Amerikaanse netwerk: het Fanconi anemia research fund (FARF).

1.3 Richtlijnontwikkeling

In 2016 is een eerste versie van een Nederlandse richtlijn voor Fanconi anemie ontwikkeld binnen de toen gangbare werkwijze van de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION).

Deze versie is daar een update van, gebruik makend van huidige richtlijnen en literatuur. Aan de betrokken deelspecialisten is gevraagd hun onderdeel te updaten.

1.3.1 Patiënten- en ouder participatie

Bij de ontwikkeling van deze richtlijn zijn patiënten vertegenwoordigd door een lid van de werkgroep, zie pagina 2. Verder zijn patiënten en hun ouders georganiseerd in de Fanconi werkgroep, onderdeel van de Vereniging Kinderkanker Nederland (VKKN):

www.kinderkankernederland.nl

www.fanconianemie.nl

2. Informatie over Fanconi anemie (FA)

2.1 Fanconi anemie in het kort

FA werd voor het eerst in 1927 beschreven door de Zwitserse arts Guido Fanconi en sindsdien is zijn naam met dit ziektebeeld verbonden. Hij beschreef een familie met 3 aangedane kinderen met aangeboren afwijkingen en progressief beenmergfalen op de leeftijd van 4 à 5 jaar (6).

Overigens beschreef Fanconi ook een nieraandoening, dit leidt soms tot verwarring omdat ook FA patiënten nierproblemen kunnen hebben.

Terzijde: de naam Fanconi anemie is ook om een andere reden verwarrend: het presenterende symptoom is relatief vaak trombocytopenie en zelden anemie.

2.1.1 Verhoogde chromosomale breekbaarheid

Normaal gesproken zijn mensen in staat om kleine beschadigingen aan het DNA te herstellen. Dit proces is bij FA verstoord en hierdoor ontstaat een verhoogde chromosomale breekbaarheid. Dit is de kern van het ziek makende probleem bij FA. De diagnostische “gouden standaard” test berust hierop: met mitomycine wordt de chromosomale gevoeligheid voor breuken onderzocht, doorgaans bij lymfocyten uit het perifere bloed.

Er zijn 23 genen beschreven die tot FA leiden.

De betrokken eiwitten spelen niet alleen een rol bij DNA schade herstel, maar ook in verschillende andere fysiologische processen zoals aldehyde detoxificatie, respons op inflammatoire cytokines en oxidatieve fosforylering. Deze ontregelingen dragen waarschijnlijk allen bij aan de kwetsbaarheid van de bloedvormende stamcellen.

2.1.2 Klinische verschijnselen

De klinische problemen bij patiënten met FA vallen grofweg in 4 aandachtsgebieden uiteen. Deze worden hier achtereenvolgens besproken.

- 1. Congenitale afwijkingen:** Deze staan samengevat in tabel 3. In de praktijk komen hand-aanlegstoornissen relatief frequent voor. Gespecialiseerde handen-teams rond plastisch chirurgie nemen dit deel van de zorg op zich.
Let wel: de congenitale afwijkingen zijn zeer variabel, en kunnen zelfs geheel afwezig of zeer discreet zijn, zodat de diagnose FA pas overwogen wordt als er een eerste uiting van beenmergfalen ontstaat (1), of wanneer er bij een patiënt die chemotherapie krijgt voor leukemie of een solide tumor ongewoon heftige bijwerkingen (mucositis, zeer langdurige neutropenie) ontstaan.
- 2. Beenmergfalen:** Treedt karakteristiek op tussen het 5^e en 15^e levensjaar, en begint vaak met een trombocytopenie en/of macrocytaire anemie (1). Het gaat hierbij in feite om een bijzondere vorm van aplastische anemie (een aanmaakstoornis van bloedcellen). Bij aplastische anemie (pancytopenie: alle cellijnen zijn verlaagd) dient dan ook altijd FA te worden uitgesloten, zeker als er ook congenitale afwijkingen zijn. De differentiaal diagnostiek van aplastische anemie is ook uitgebreid beschikbaar in de SKION richtlijn aplastische anemie bij kinderen.
Allogene stamceltransplantatie is een goede, curatieve behandeling voor dit (deel-)probleem, met een uitstekende overlevingskans, met name op de kinderleeftijd.
- 3. Verhoogd risico op maligniteiten:**
 - Hematologische maligniteiten: met name een verhoogde kans op myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML). Het risico wordt geschat op 10-15% in de loop van het leven. De incidentie in relatie tot het genotype is niet goed bekend. De kans hierop bestaat vanaf ongeveer het 10^e levensjaar (mediane leeftijd voor het optreden van AML is 14 jaar) (4, 7). Allogene stamceltransplantatie neemt dit risico weg.
 - Solide tumoren: met name maligniteiten van het hoofd-halsgebied, maar ook van de oesophagus, de anus, en bij vrouwen de cervix, vagina en vulva. De mediane leeftijd waarop deze tumoren optreden is 25 jaar. In het hoofd-halsgebied komen deze tumoren met name voor in de mondholte (65%). Zowel graft-versus-host ziekte (een complicatie van donor-

stamceltransplantatie) en een conditioneringschema dat radiotherapie bevat vergroten waarschijnlijk de kans op solide tumoren (2, 8, 9).

Levertumoren (zowel adenomen alsook hepatocellulair carcinoom) treden met name op bij patiënten die met androgenen behandeld worden. De incidentie van oesofagus-tumoren is niet goed bekend.

NB Bij de subtypes D1, N en S is de levensverwachting extra bedreigd, waarbij de belangrijkste doodsoorzaken AML, medulloblastoom en Wilms tumor zijn.

- 4. Endocrinologische afwijkingen:** Hypothyreoïdie, groeihormoon deficiëntie, diabetes mellitus, gestoorde puberteitsontwikkeling, vroege menopauze, infertiliteit en osteoporose komen allen vaker voor bij FA (5). Hiervoor is betrokkenheid van endocrinologen en gynaecologen van belang.

Artsen moeten zich realiseren dat FA zich ook pas kan manifesteren op volwassen leeftijd. Bij jong volwassenen (in ieder geval tot 40 jaar) met beenmergfalen, een voor de leeftijd ongewone (plaveiselcel)maligniteit en ongewone toxiciteit van chemo- en radiotherapie dient de diagnose (en passende diagnostiek, m.n. een mitomycinetest) overwogen te worden. Dit wordt pregnanter als er sprake is van een familiale predispositie.

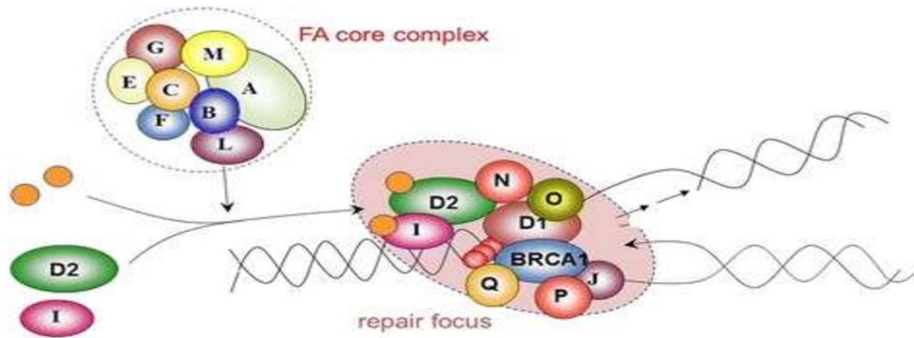
2.2 Achtergrondinformatie Fanconi anemie

2.2.1 Betrokken eiwitten en hun functie

De eiwitten waar de FA genen voor coderen spelen een rol in een complexe cascade in de cel signalering (zie figuur 1). Deze eiwitten zijn betrokken bij dubbelstrengs DNA herstel mechanismen, zodat FA dan ook als een DNA repair stoornis wordt beschouwd.

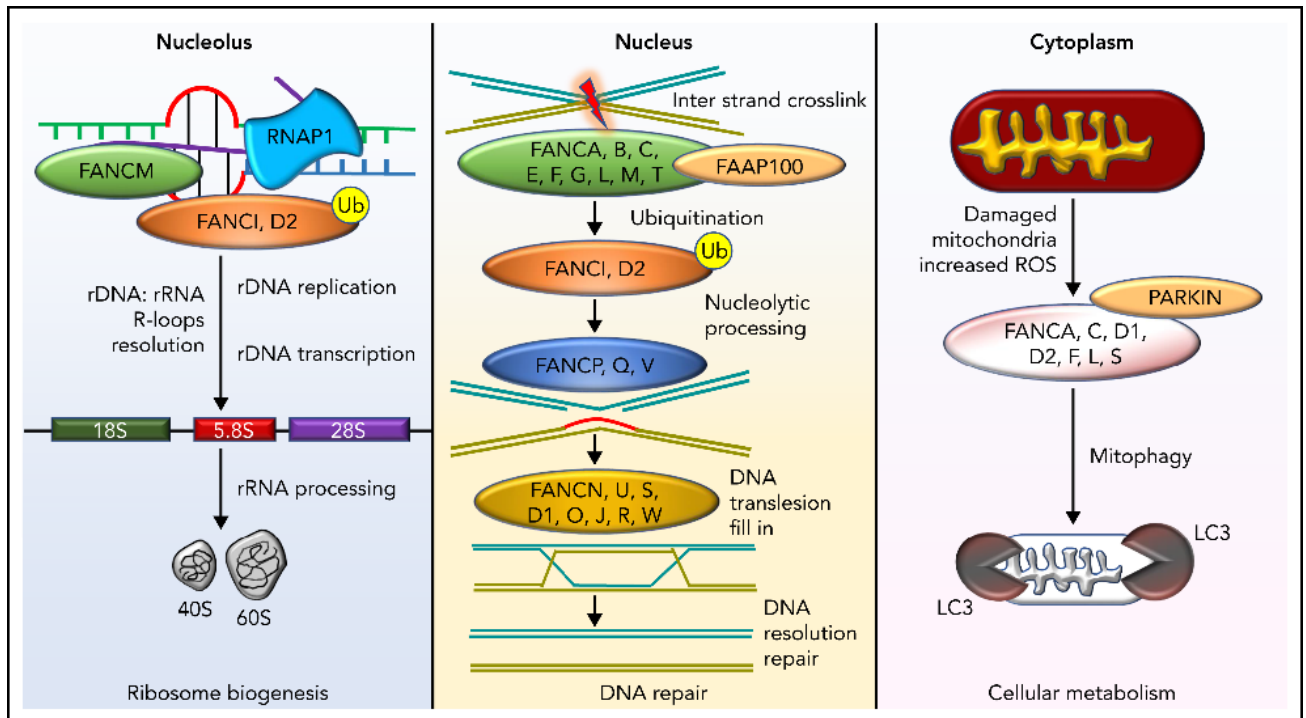
In het proces van FA eiwit gemedieerd DNA herstel staat mono-ubiquitineren van het FANCI en FANCD2 eiwit centraal. Mono-ubiquitineren is het proces van aanhechten van een ubiquitine eiwit aan een substraat eiwit. Dit proces kan leiden tot een veranderde cellulaire lokalisatie of activatie van het betrokken eiwit. Ook kan het interacties met andere eiwitten beïnvloeden of zorgen dat een eiwit via het proteasoom afgebroken wordt. Deze mono-ubiquitineren kan plaatsvinden door het FANCL eiwit. Dit FANCL eiwit werkt samen met het FANCT eiwit en is onderdeel van een eiwitcomplex dat ook wel FA kerncomplex (core complex) wordt genoemd. FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL, FANCM en de FA geassocieerde eiwitten FAAP20 en FAAP100 zijn allen ook onderdeel van dit kerncomplex. Het kerncomplex zorgt voor activatie van het FANCL eiwit en maakt het complex van FANCI en FANCD2 klaar voor mono-ubiquitineren. Na mono-ubiquitineren van het FANCI/FANCD2 complex wordt de DNA herstel machinerie aangezet. Hierbij interacteert het FANCI/FANCD2 complex met DNA herstel eiwitten zoals BRCA1, BRCA2 en RAD51. Bij een intact repair-mechanisme treedt er herstel van de chromosoombreuk op voor een goed verloop van de replicatie en transcriptie. Naast deze rol in DNA herstel, vervullen de FA eiwitten ook belangrijke andere functies in onder andere cytokine regulatie, ribosoom biogenese en mitofagie na beschadiging van mitochondriën (en daaruit voortkomende reactive oxygen species (ROS) (zuurstofradicalen) (10, 11).

Simplified model of the Fanconi anemia pathway



- . Activation of FANCD2 and FANCI by the FA core complex via monoubiquitination (orange circles) regulates downstream genes involved in recombination repair of DNA crosslinks.

Figuur 1: De complexe samenwerking van FA eiwitten bij het herstel van DNA-schade. Het FANCI eiwit vormt een complex met FANCD2 en wordt door het FA kerncomplex geubiquitineerd



Figuur 2: Diverse moleculaire functies van de FA cascade. DNA herstel in de FA cascade herstelt voornamelijk DNA crosslinks om goede replicatie en transcriptie te verzekeren. Deze activiteit is echter ook betrokken bij de ontvouwing van DNA: RNA loops (R-loops) die voorkomen in de nucleolus door ribosomale DNA transcriptie door RNA polymerase 1 (RNAP1). R-loop ontvouwing door FANCM, FANCI en FANCD2 eiwitten is nodig voor ribosoom biogenese. FANCI eiwitten ruimen ook mitochondriën op die door overmatige reactieve zuurstof radicalen (ROS) beschadigd zijn, door samen met PARKIN mitofagie uit te voeren. Ub: ubiquitineren; FAAP100: FA kern complex geassocieerd protein 100. (Uit: (12))

2.2.2 Genotypes / genotype-phenotype relatie

Inmiddels zijn 23 FA genen gedocumenteerd die een rol spelen in de FA cascade (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCI/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, *FANQ/ERCC4*, *FANCR/RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/REV7*, *FANCW/RFWD3*) (13-18). Zie ook Tabel 1.

Tabel 1: Fanconi genetische subtypes (uit (12)).

Complementation group (gene)	Approximate % of patients with FA	Chromosome location	Gene product	Exons
AR				
A (<i>FANCA</i>)	65	16q24.3	<i>FANCA</i>	44
C (<i>FANCC</i>)	12	9q22.32	<i>FANCC</i>	22
G (<i>FANCG</i>)	12	9p13.3	<i>FANCG/XRCC9</i>	14
J (<i>FANCI/BRIP1</i>)	<5	17q23.2	<i>FANCI/BRIP1</i>	25
E (<i>FANCE</i>)	4	6p21.31	<i>FANCE</i>	10
F (<i>FANCF</i>)	4	11p14.3	<i>FANCF</i>	1
P (<i>FANCP</i>)	2	16p13.3	<i>FANCP/SLX4</i>	17
D1 (<i>FANCD1/BRCA2</i>)	<1	13q13.1	<i>FANCD1/BRCA2</i>	27
D2 (<i>FANCD2</i>)	<1	3p25.3	<i>FANCD2</i>	45
I (<i>FANCI</i>)	<1	15q26.1	<i>FANCI</i>	38
L (<i>FANCL</i>)	<1	2p16.1	<i>FANCL</i>	14
M (<i>FANCM</i>)*	<1	14q21.2	<i>FANCM</i>	25
N (<i>FANCN/PALB2</i>)	<1	16p12.2	<i>FANCN/PALB2</i>	14
O (<i>FANCO/RAD51C</i>)	<1	17q22	<i>FANCO/RAD51C</i>	12
Q (<i>FANQ/ERCC4</i>)	<1	16p13.12	<i>FANQ/ERCC4</i>	13
S (<i>FANCS/BRCA1</i>)	<1	17q21.31	<i>FANCS/BRCA1</i>	24
T (<i>FANCT/UBE2T</i>)	<1	1q32.1	<i>FANCT/UBE2T</i>	7
U (<i>FANCU/XRCC2</i>)	<1	7q36.1	<i>FANCU/XRCC2</i>	3
V (<i>FANCV/REV7</i>)	<1	1p36.22	<i>FANCV/REV7</i>	10
W (<i>FANCW/RFWD3</i>)	<1	16q23.1	<i>FANCW/RFWD3</i>	18
X-linked recessive				
B (<i>FANCB</i>)	<1	Xp22.2	<i>FANCB</i>	17
AD				
R (<i>FANCR/RAD51</i>)	<1	15q15.1	<i>FANCR/RAD51</i>	13

FA subtypes (complementation groups) A, C, and G account for most patients with FA. As can be noted from the table, many FA genes encode proteins that had previously been known by other names and have important roles in DNA repair.

*Biallelic variants in *FANCM*, *FANCO*, and *FANCS* and heterozygous variants in *FANCR/RAD51* produce FA-like disease³ (abnormalities overlap with those in patients with FA but are not sufficient to be classified as bona fide FA).

Op een paar uitzonderingen na blijken de verschillen binnen de genetische FA-subgroepen groter dan de verschillen tussen de groepen (13). Zelfs bij familieleden met dezelfde mutatie(s) kunnen verschijnselen onderling sterk verschillen.

Patiënten met FA-D1 (biallyleliche mutatie in het *BRCA2*-gen), FA-N (biallyleliche mutatie in het *PALB2*-gen) en FA-S subgroep (biallyleliche mutatie in het *BRCA1*-gen) zijn patiënten die doorgaans meer uitgebreide congenitale afwijkingen hebben met risico op het ontstaan van leukemie op zeer jonge leeftijd (<5 jaar), maar ook op solide tumoren op de kinderleeftijd zoals medulloblastoom, neuroblastoom en/of Wilms tumor (19-22). Het *BRCA1*-, *BRCA2*-, *BRIP1*- (subgroep FA-J) en *RAD51C*-gen (subgroep FA-O) zijn ook betrokken bij erfelijke borst-, ovarium en pancreas kanker. Hierbij gaat het echter om een heterozygote mutatie met somatisch verlies van het wild-type allel (23, 24). In FA-N families wordt ook een verhoogd risico op borstkanker beschreven bij personen met een heterozygote mutatie.

Ook patiënten met FA-B (hemizygoten mutatie in het *FANCB*-gen) en patiënten met FA-C waarbij een van de mutaties in het *FANCC*-gen de c.456+4A>T (oftewel IVS4) mutatie betreft presenteren zich vaak met meer ernstige congenitale afwijkingen. Echter: betrokkenheid van de c.67delG mutatie in het *FANCC*-gen bij FA-C patiënten lijkt juist te correleren met minder congenitale afwijkingen.

De IVS4 mutatie in het FANCC-gen komt met name voor bij mensen met een Ashkenazisch Joodse achtergrond, terwijl de c.67delG mutatie met name in Nederland voorkomt. Dat wijst op een zogenoemd founder-effect: de invloed op de genenpool in een populatie (met name afname in genetische variatie) die ontstaat wanneer een kleine groep van individuen afgezonderd onderling partners kiest.

2.2.3 Overerving en herhalingskans

De overerving en herhalingskans van FA is afhankelijk van de genetische oorzaak. In verreweg de meeste gevallen erft FA autosomaal recessief over. Dit wil zeggen dat er een mutatie in beide kopieën van het betrokken gen aanwezig moet zijn (i.e. compound heterozygotie of homozygotie voor een mutatie) om tot verschijnselen te leiden. Voor ouders van een kind met een autosomaal recessieve vorm van FA is de kans op een volgend kind met FA 25% (1 op 4).

Er zijn twee subgroepen van FA waarvoor een andere overervingswijze geldt. Subgroep FA-B erft geslachtsgebonden (X-gebonden recessief) over en wordt veroorzaakt door een hemizygotie mutatie in het *FANCB*-gen (18). Een meisje met een mutatie in het *FANCB*-gen zal hier geen verschijnselen van hebben (er is een intacte kopie van het *FANCB*-gen aanwezig op het tweede X-chromosoom). Een jongen met een mutatie in het *FANCB*-gen zal verschijnselen hebben passend bij FA-B. Wanneer de moeder van een kind met FA-B bewezen draagster is van een mutatie in het *FANCB*-gen, zullen 50% van haar kinderen deze mutatie erven. Alleen zoons met de mutatie (dus de helft van de jongens) zullen aangedaan zijn. Dochters die de mutatie erven (dus de helft van de meisjes) zullen alleen draagster zijn en hebben in principe geen verschijnselen passend bij FA-B.

Subgroep FA-R erft autosomaal dominant over, het wordt veroorzaakt door een heterozygote mutatie in het *RAD51*-gen. Wanneer bij een van de ouders van een kind met FA-R de mutatie in het *RAD51*-gen wordt aangetoond (en deze ouder dus FA-R heeft), is de kans 50% dat een volgend kind deze mutatie erft en dus verschijnselen passend bij FA-R zal hebben.

3. Diagnose en therapie van FA

3.1 Diagnose

A. FA in de differentiaaldiagnose

Globaal wordt de diagnose FA op de volgende momenten overwogen:

- I. Op de jonge kinderleeftijd naar aanleiding van aangeboren afwijkingen
- II. Op de kinderleeftijd bij de diagnostische work-up van met name trombocytopenie, anemie of pancytopenie
- III. Bij onderzoek bij familieleden at risk als een index patiënt is geïdentificeerd.
- IV. Op de volwassen leeftijd
 - o A. indien hematologische manifestaties (specifiek: MDS of 'idiopathische' aplastische anemie) op een leeftijd <40 jaar,
 - o B. indien gynaecologische kanker of hoofd-halskanker op jonge leeftijd met name als er sprake is van familiair voorkomen en/of bijzonder heftige toxiciteit (mucositis) van chemo- en/of radiotherapie.

I. Op de jonge kinderleeftijd naar aanleiding van aangeboren afwijkingen

Tabel 2 toont de meest voorkomende aangeboren afwijkingen bij FA. Bij ongeveer 30% van de patiënten zijn er geen uiterlijke kenmerken. Bij de eerder genoemde aangeboren afwijkingen dienen plastisch/hand-chirurgen, klinisch genetici en algemeen kinderartsen FA in hun differentiële diagnose op te nemen. Voor de passende diagnostische tests zie Hoofdstuk 3 B Kiembaandiagnostiek FA.

De aangeboren afwijkingen die voorkomen bij FA kunnen ook voorkomen bij andere genetische aandoeningen en/of associaties. Differentieel diagnostisch dienen onder meer andere aandoeningen in overweging genomen te worden die gepaard kunnen gaan met een verhoogde breukgevoeligheid van chromosomen: Nijmegen breukssyndroom, Seckel syndroom, Bloom syndroom, ataxia teleangiectasia.

Daarnaast is er overlap tussen de aangeboren afwijkingen die voorkomen bij Fanconi anemie en de VA(C)TER(L) associatie (vertebrale defecten, anusatresie, cardiale afwijkingen, tracheo-oesofageale fistel, renale afwijkingen en afwijkingen aan de ledematen). Echter bij VA(C)TER(L) associatie wordt geen verhoogde breukneiging gezien en ook faciale kenmerken en hyper- en hypopigmentaties van de huid worden niet gezien bij de VA(C)TER(L) associatie. De (moleculair genetische) oorzaak van VA(C)TER(L) associatie is nog niet bekend, waarschijnlijk spelen zowel genetische als niet-genetische factoren een rol (multifactoriële overerving). Bij een VA(C)TER(L) associatie in combinatie met een hydrocephalus (ook wel VA(C)TER(L)-H) genoemd, dient gedacht te worden aan subgroep FA-B, -I of -L. FA-B wordt veroorzaakt door een hemizygote mutatie in het FANCB-gen.

Tabel 2: Mogelijke uiterlijke kenmerken en aangeboren afwijkingen bij FA

Orgaan systeem	Afwijkingen
Gelaat	Driehoekvormig gelaat, afstaande oren, nauwe ooglidspalten, upslant oogstand
Skelet	Hypoplasie radius, afwijkende duimen, heup dysplasie, scoliose, wervelafwijkingen, kleine gestalte
Nieren	Ectopische ligging (bekkennier), hoefijzernier, mononier
Huid	Hyper- en hypopigmentaties (Hyperpigmentatie: cafe au lait vlekken)
Ogen	Microphthalmie
Genitaal	Jongens: hypogonadisme, micropenis, hypospadie, cryptorchisme Meisjes: hypoplastische vagina, uterus afwijkingen
Cerebrum	Mentale retardatie (meestal mild), hydrocephalus, cysten, microcefalie
Gastrointestinaal	Anorectale of duodenum atresie, tracheo-oesophageale fistel
Hart	Ventrikel septum defect, pulmonaal stenose, aorta stenose, coarctatie
Oren	Gehoorstoornissen, afwijkende vorm van de oren, nauwe gehoorgang

II. Op de kinderleeftijd ten tijde van cytopenie of pancytopenie (aplastische anemie)

De differentiaaldiagnose van geïsoleerde cytopenie (anemie, leucopenie, trombocytopenie) is zeer uitgebreid. De meeste kinderen presenteren zich met een onbegrepen trombocytopenie. Hierbij wordt vaak de diagnose ITP overwogen of gesteld. Subtiële afwijkingen in de andere cellijnen (macrocytaire anemie, milde leuco- of neutropenie) of het gebrek aan respons op ITP behandeling kunnen aanleiding zijn de differentiaaldiagnose van trombocytopenie nader uit te werken.

Bij pancytopenie op de kinderleeftijd, samengaan met verminderde beenmergcellulariteit, staat FA altijd in de differentiaal diagnose. Dit is relevanter als allogene stamceltransplantatie wordt overwogen, omdat dit de conditionering in belangrijke mate zal beïnvloeden.

III. Bij familieleden at risk als een index patiënt is geïdentificeerd

Zoals eerder genoemd (2.2.3) is de kans op FA voor familieleden van een index patiënt afhankelijk van de moleculair genetische oorzaak. Een klinisch geneticus kan ouders hierover counselen en bespreekt de mogelijkheid van (DNA-)onderzoek bij familieleden at risk en/of bij familieleden voor wie DNA-onderzoek relevant kan zijn voor een (eventueel toekomstige) kinderwens. Daarnaast is onderzoek op FA van belang bij een potentiële donor voor stamceltransplantatie bij de index patiënt. Dit DNA-onderzoek kan in principe verricht worden via iedere afdeling Klinische Genetica. De afdeling Genetica van het UMC Utrecht verzorgt de genetische diagnostiek en counseling voor patiënten in het Prinses Máxima Centrum, waar ook de FA polikliniek voor kinderen ondergebracht is. Wanneer gewenst is overleg met of verwijzing naar de bij FA betrokken klinisch genetici mogelijk (voor contactgegevens zie bijlage 2 & 3).

IV. Op volwassen leeftijd

In betrekkelijk zeldzame gevallen wordt FA vastgesteld op volwassen leeftijd. Patiënten kunnen zich manifesteren met beenmergfalen (pancytopenie), solide tumoren of endocrinopathiën al dan niet in combinatie met (subtiële) dysmorphe kenmerken.

Onderzoek naar FA op volwassen leeftijd is aangewezen in specifieke situaties:

- a) Bij de diagnose van 'idiopathische/immuun-gemedieerde' aplastische anemie (AA) onder de leeftijd van 40 jaar. Bij patiënten met MDS op jonge leeftijd (< 40 jaar) moet ook de mogelijkheid van genetische predispositie overwogen worden (inclusief de mogelijkheid van FA). Dit geldt verder voor AA, MDS en AML patiënten met een verdachte familieanamnese of bevindingen bij fysisch-diagnostisch onderzoek zoals café-au-lait vlekken of een afwijkende duim.
- b) Bij diagnose van een plaveiselcelcarcinoom in het gynaecologisch gebied, hoofd-halsgebied of anaal op jonge leeftijd (35-40 jaar) met name als er sprake is van familiair voorkomen en/of bijzonder heftige toxiciteit (mucositis) van chemo- en/of radiotherapie.
- c) In geval van FA in de familie dient counseling/screening plaats te vinden via de klinisch geneticus. Indien de diagnose bevestigd wordt dient de patiënt verwezen te worden naar een FA expertise centrum.

De diagnostiek van FA bestaat in eerste instantie uit een chromosoom-breuktest (zie Kiembaan diagnostiek FA, hierna) tenzij er een familielid is met een bewezen genetische afwijking, leidend tot FA, dan kan gerichte diagnostiek naar de gevonden mutatie plaats vinden.

B. Specifiek laboratoriumdiagnostiek: Kiembaandiagnostiek Fanconi anemie

Mitomycine C (MMC)-geïnduceerde chromosomale breuktest

De diagnose FA wordt gesteld met een chromosoom-breuk-test. In zeldzame gevallen kan deze test ook positief zijn bij bijvoorbeeld 'Nijmegen-breuk syndroom' (25). Een chromosoom-breuk-test bestaat uit het blootstellen van gestimuleerde lymfocyten (uit perifere bloed) aan mitomycine-C (MMC) of di-epoxybutaan (DEB), waarna het aantal breuken gekwantificeerd wordt ten opzichte van een gezonde controle. Als de test negatief of inconclusief is, maar er een hoge klinische verdenking op FA bestaat, moet aan de mogelijkheid van mozaïcisme gedacht worden (26, 27). De test dient dan herhaald te worden met fibroblasten verkregen middels een huidbiopt. Ook de moleculaire diagnostiek (identificatie van het onderliggende genetische defect) kan verricht worden op DNA geïsoleerd uit fibroblasten. Zogenaamd 'terugwaarts (revertant) mozaïcisme' vindt zijn oorzaak in genetische reversie op het ziekte locus, als gevolg waarvan de betrokken cel weer fenotypisch normaal is geworden. Als dit vroeg in de ontwikkeling van het kind optreedt in een enkele stamcel van het beenmerg, dan kan deze cel gaandeweg een toenemende bijdrage aan de bloedvorming leveren. Dit kan zelfs zover doorgaan dat de patiënt geen beenmergfalen ontwikkelt en de chromosoom-breuk-test

negatief is. FA kan dan alleen worden aangetoond in huidfibroblasten. Mozaïcisme is zeldzaam. Bij verdenking op FA en een negatieve mitomycinetest is overleg met een FA expert of klinisch geneticus aangewezen.

Minder gangbare diagnostische assays betreffen o.a. **flow cytometrie** – waarbij bij FA patiënten een G2-verlenging of arrest gevonden wordt in gekweekte gestimuleerde leukocyten (28). Echter de eerder genoemde mogelijkheid van revertant mozaïcisme in de hematopoïetische cellen kan leiden tot een fout-negatieve uitslag zodat dit geen test van eerste keuze is.

Moleculair genetische diagnostiek (DNA-onderzoek)

Wanneer met bovengenoemde cytogenetische diagnostiek de diagnose FA wordt gesteld en/of wanneer er een sterke verdenking is op FA ondanks een normale chromosoom breuk test, wordt geadviseerd **moleculair genetische diagnostiek (DNA-onderzoek)** te verrichten. Hierdoor wordt de onderliggende genetische oorzaak geïdentificeerd zodat de subgroep en bijbehorende overervingsvorm bepaald kan worden. Identificatie van het/de onderliggende genetische defect(en) is ook noodzakelijk wanneer in geval van kinderwens prenatale diagnostiek of een preïmplantatie genetische test overwogen wordt.

Met de komst van Next Generation Sequencing (NGS) technieken is het mogelijk geworden grotere aantallen genen tegelijkertijd te analyseren. Whole Exome Sequencing (WES)-onderzoek is een NGS benadering waarbij de exonen (coderende sequenties) van alle ~20.000 bekende genen geanalyseerd worden. Op basis van de WES data kan gefilterd worden op genen die relevant zijn voor de indicatie waarvoor DNA-onderzoek werd aangevraagd; een zogenoemd WES-gebaseerd genpanel. Hierbij wordt naast analyse van de sequentie doorgaans ook een copy number variation (CNV)-analyse verricht, waarbij micro-deleties en -duplicaties in de genen van interesse geïdentificeerd kunnen worden. Op dit moment zijn er drie laboratoria voor genoomdiagnostiek die DNA-onderzoek aanbieden middels een genpanel van genen die betrokken kunnen zijn bij FA. Zie voor meer informatie Bijlage 1 & 2.

Het heeft vaak de voorkeur om deze diagnostiek in een trio-analyse (kind en beide ouders) te verrichten, zeker wanneer een onderzoek in spoedsetting verricht wordt. Een trio-benadering kan de analyse vergemakkelijken, daarnaast wordt vanuit een trio-analyse meteen duidelijk of en welke mutatie(s) van de ouder(s) geërfd werd.

C. Inventariserend onderzoek, nadat de diagnose gesteld is (Mitomycine breuktest en genetische diagnostiek zijn afgerond)

Tabel 3: Inventariserend onderzoek bij initiële diagnose: anamnese en lichamelijk onderzoek

Orgaansysteem	Anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op:
Groei	Lengte (kleine gestalte), gewicht, schedelomtrek (microcefalie)
Skelet	Dysmorphe kenmerken, met name radius, duim, wervelkolom, ribben, heupen
Huid	Café-au-lait vlekken, hyper- en/of hypo-pigmentaties
KNO	Vorm oren, gehoorgang Gehoorstoorissen
Hart	Souffles, tekenen van decompensatio cordis
Gastro-intestinaal	Tracheo-oesofagale fistel: recidiverende pneumoniën Oesophagus, duodenum atresie, anus atresie na oesophagus-atresie: reflux klachten na duodenum-atresie: buikpijn na anus atresie: soiling, encopresis
Psycho-motore ontwikkeling	Motiliteitsklachten (slechte eetlust, kleine porties, obstipatie) (Milde) Mentale retardatie in 10% van de patiënten
Renaal	Aanlegstoornis Hypertensie
Ogen	Oogafwijkingen
CZS	Neurologische symptomen
Genitalia	Jongens: hypogonadisme, puberteit Meisjes: vagina-afwijkingen, puberteit, menstruatie
Familie anamnese	Consanguiniteit, andere (mogelijk) aangedane kinderen ? Maligniteiten in de familie ?

Tabel 4: Aanvullende diagnostiek

Aanvullende diagnostiek bij diagnose
Laboratorium onderzoek: <ul style="list-style-type: none"> - Volledig bloedbeeld, reticulocyten, rode cel indices, hand-differentiatie - Nierfunctie (glomerulair en tubulair) - Leverfunctie, globaal, m.n. transaminasen - Lipidenprofiel - Virus status: HSV, EBV, VZV, Hepatitis virus status (-B, -C), CMV, parvo (m.n. bij transfusiebehoefte). Bij volwassenen: HIV - Endocrinologische parameters: PTH en 25OH-vitamine D, IGF1, IGF-BP3, vrijT4 en TSH, bij jongens vanaf 9 jr en meisjes vanaf 8 jr: LH, FSH, testosteron respectievelijk oestradiol. - In kader van work-up voor stamceltransplantatie: HLA typering patiënt, ouders en sibs, search voor (on)verwante donor. (NB bij HLA identieke sib ook onderzoek naar FA bij de sib)
Beenmergonderzoek: <ul style="list-style-type: none"> - Cellulariteit, dysplasie, cytogenetica/moleculaire diagnostiek gericht op afwijkingen/translocaties in m.n. chromosoom 1q, 3q en 7q. - Evt. beenmergbiopsie (botbiopt): cellulariteit, dysplasie
Beeldvorming: <ul style="list-style-type: none"> - Skelet status ter inventarisatie aangeboren skeletafwijkingen: op indicatie; het gebruik van ioniserende (röntgen)stralen tot het noodzakelijke beperken. Hand en wervelkolom zijn vaak aangedaan. - Echo abdomen (vorm en lokalisatie nieren, bij meisjes: genitalia interna) - X-linker pols (skeletleeftijd), op indicatie. - MRI cerebrum, op indicatie
Consulten: <ul style="list-style-type: none"> - Kindercardioloog: ECG, echo hart - KNO (m.n. vanwege gehoor met eventueel aanvullend audiometrie) - Oogarts: microphthalmie, scheelzien, visus - Tandarts/mondhygiëniste: instructie/voorlichting - Orthopedie/plastische chirurgie: potentiële correctie radius en/of andere skeletafwijkingen - Klinische genetica (erfelijkheidsvoorlichting, antenatale screening, onderzoek bij familieleden) bij diagnose en bij kinderwens
Informatie: <ul style="list-style-type: none"> - Zijn de ouders geïnformeerd over de patiënten-werkgroep in Nederland? - Is informed consent voor data verzameling en biobanking verkregen of besproken?

3.2 vervolgdagnostiek bij FA patiënten

In grote lijnen gaat een FA patiënt een zorgpad door afhankelijk van de fase waarin hij/zij zich bevindt.

I: Diagnostische fase (eerder uitgewerkt, zie boven onder C)

II: Screenend op beenmergfalen

III: Screening op solide tumoren, algemeen en in het bijzonder hoofd-halsgebied

IV: Gynaecologie

V: Endocrinologie

Fase I is in hoofdstuk C uitgewerkt.

Van belang is dat psychosociale zorg in alle fases is aangewezen. Dit wordt nader toegelicht aan het eind van dit hoofdstuk (VI).

II. Beenmergfalen

Vervolg bloed- en beenmergonderzoek bij bewezen FA.

De frequentie van vervolgonderzoek van bloedbeeld en eventueel beenmergdagnostiek wordt in het algemeen afhankelijk gemaakt van de aan- of afwezigheid van cytopeniën in perifeer bloed en/of cytogenetische afwijkingen of ernstige dysplasie in het beenmerg.

Bij een normaal bloedbeeld en geen andere afwijkingen wordt als richtlijn gegeven: elke 6 maanden bloedbeeld, jaarlijks beenmerg.

Bij milde-matige cytopenie en geen cytogenetische afwijkingen wordt dit geïntensiveerd tot een bloedbeeld elke 3 maanden en 1 x / jaar een beenmergonderzoek. De frequentie van beenmergonderzoek wordt verhoogd als er sprake is van progressieve afwijkingen in het perifeer bloed en/of dysplasie of cytogenetische afwijkingen in het beenmerg.

Toelichting op (Screening van) progressie van beenmergfalen naar myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML)

Het ontstaan van AML bij FA verslechtert de prognose in deze groep patiënten (29). Risicoselectie door screening op het ontstaan van AML in een pril stadium, zogenaamde vroeg-detectie, kan bijdragen aan de beslissing om een transplantatie indicatie te stellen voor FA patiënten. Een verhoogd risico op leukemie gaat namelijk niet altijd gepaard met een ernstige vorm van beenmergfalen. Er is op dit moment nog geen sensitieve parameter om deze risicogroep te selecteren, de volgende parameters zijn relevant:

1. Morfologie: ontwikkeling van morfologische tekenen van MDS komt bij ongeveer 7% van de FA patiënten voor, en blijkt een belangrijke predictor te zijn van een slechte prognose (3, 30). MDS moet wel onderscheiden worden van de discrete dysplasie kenmerken die dikwijls worden gevonden bij patiënten met beenmergfalen. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de patiënten die beschreven zijn met morfologische aanwijzingen voor MDS die geen progressie naar leukemie lieten zien. Het is ook illustratief voor het ontbreken van voldoende objectieveerbare criteria voor morfologische MDS.

2. Clonale cytogenetische afwijkingen: de meest voorkomende afwijkingen zijn afwijkingen van chromosoom 1q, monosomie van chromosoom 7, 5q- en trisomie van chromosoom 8. Met name monosomie 7 wordt doorgaans geassocieerd met een slechte prognose, en beschouwd als transplantatie indicatie. Dit is niet onomstreden: de betekenis van clonale afwijkingen zonder myelodysplasie is onduidelijk. Naast clonale evolutie wordt namelijk ook het verdwijnen van cytogenetische afwijkende klonen waargenomen, alsmede het ontstaan van nieuwe klonen. In de studie van Alter et al. (n=41) werd vastgesteld dat patiënten met een cytogenetisch afwijkende cloon een slechtere outcome hadden dan patiënten zonder zo'n cloon (5-jaars overleving 40 vs. 94%), maar dysplasie bleek een betere voorspellende waarde te hebben dan de cytogenetische bevindingen (9 vs. 92%) (30, 31). Ook in een andere studie in 20 patiënten werden met name monosomie 7 (n=9) en afwijkingen van 1q (n=4) vastgesteld (32).

Tönnies et al. publiceerden hun bevindingen over gain van chromosoom 3q26q29 in het beenmerg van patiënten met Fanconi anemie (met een normaal perifeer bloed karyotype) middels FISH (33). In een groep van 53 patiënten, waren er 25 met een clonale afwijking, waarvan 18 een tri- of tetrasomie van chromosoom 3. In 16 patiënten werd serieel beenmergonderzoek gedaan, waarbij toename van de 3q gain werd vastgesteld in de tijd. In 3 patiënten ging een trisomie 3 over in een tetrasomie van chromosoom 3. Geen van de 3q afwijkingen verdween bij follow-up. Acht van de patiënten hadden ook een monosomie 7 (die bij 6 van de patiënten zich ontwikkelde in de afwijkende 3q kloon) als secundair fenomeen.

De 3q gain bleek significant geassocieerd met het optreden van AML, MDS en de prognose. Ondanks het feit dat deze studie bevestigd dient te worden door andere onderzoeksgroepen zijn deze resultaten relevant voor het screenen van patiënten met Fanconi anemie voor het optreden van leukemische onttaarding.

Beenmergdiagnostiek bij bewezen FA: classificatie

- (1) FA-BMF: geen verhoogd blasten percentage (<5%) en normale cytogenetica bij celarm beenmerg (van matig tot ernstig celarm).
- (2) FA-AIP: FA met afwijking van onbekende betekenis (Indeterminate Potential (FA-AIP)): geen verhoogd blasten percentage (<5%) en AIP. AIP omvat: clonale afwijkingen, zoals duplicatie van chr 1q, die doorgaans lange tijd stabiel blijven, zonder verdere onttaarding.
- (3) FA-MDS-without excess blasts (FA-MDS-non-EB): geen verhoogd blasten percentage (<5%) en clonale afwijkingen die associeren met maligne transformatie (-7, -7q, +3q, complex).
- (4) FA-MDS with excess blasts (FA-MDS-EB): toegenomen blasten percentage in beenmerg $\geq 5\%$ - <20% of in perifeer bloed (PB) $\geq 2\%$ - <20%, (maar BM en PB <20% blasten).
- (5) FA-AML: toegenomen blasten percentage in BM of PB $\geq 20\%$.

III. Solide tumoren

Algemeen

Het is essentieel dat FA patiënten gevolgd worden vanwege het optreden van solide tumoren (2, 3, 34). Het cumulatieve risico op kanker in het hoofd-halsgebied is enorm verhoogd. Het gaat hierbij om plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied (65% mondholte, 10% orofarynx, 10% hypofarynx, 10% larynx, 5% onbekend). Maar ook de oesofagus, alsmede de anus kunnen zijn aangedaan. Vulvacarcinoom en cervixcarcinoom worden eveneens vaker beschreven (zie IV, hieronder). Het risico is voor alle patiënten verhoogd, maar neemt toe na voorafgaande transplantatie en met name na (immuunsuppressie voor) graft-versus-host-disease en/of bestraling (9). Overigens, ook bij niet getransplanteerde FA patiënten worden hoofd-halstumoren op jong volwassen leeftijd gezien. De discussie over de rol van het humaan papilloma virus als oorzakelijk agens voor deze maligniteiten is nog niet gesloten (35, 36). Maligniteiten in de lever zijn met name gerelateerd aan androgeen gebruik.

Een belangrijke overweging om te screenen op het ontstaan van maligniteiten is dat de premaligne afwijkingen en kanker in een vroeg stadium vaak nog curabel zijn met chirurgisch ingrijpen, terwijl chemotherapie en bestraling, welke nodig kunnen zijn in een vergevorderd stadium, tot complicaties leiden gezien de overgevoeligheid van het gezonde weefsel voor DNA-schade.

Gezien de lokalisatie van de solide tumoren is frequente controle door de KNO-arts en bij meisjes/vrouwen door de gynaecoloog geïndiceerd. Verdachte laesies dienen vroegtijdig gebiopteerd te worden.

Ter preventie is het dringend advies niet te roken en geen (of minimaal) alcohol te drinken.

Hoofd-halsoncologie

Het meest relevante probleem in het hoofd-halsgebied is bij FA patiënten het ontstaan van kanker. FA patiënten hebben een zeer groot risico op plaveiselcelcarcinomen (PCC) met name in de mondholte (2, 3). Een schatting is dat het risico gedurende het leven de 100% nadert. Zeker nu FA patiënten ouder worden door betere behandelingsmogelijkheden voor het beenmergfalen, neemt het risico op PCC toe. Deze tumoren kunnen ook reeds op zeer vroege leeftijd optreden. Er zijn patiënten beschreven van slechts 11 jaar oud terwijl de piekincidentie van de sporadische patiënten populatie rond de 62 jaar ligt. Bij de sporadische patiënten zijn roken en alcohol de belangrijkste oorzakelijke

factoren. In toenemende mate heeft het HPV een rol bij het ontstaan van mond-keelholtekanker. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat het Humane Papillomavirus (HPV) een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van deze tumoren bij FA patiënten (35). In Nederland bleek echter slechts een klein deel van de tumoren HPV-positief. In tegenstelling tot een publicatie uit de VS dat 21/25 PCC (hoofd-hals, slokdarm en anogenitaal) bij FA patiënten positief was voor HPV (35), vond men in het Amsterdamse VUmc dat slechts in 2/15 tumoren, hetgeen niet verschilt met de frequentie in de sporadische patiëntenpopulatie. Bovendien werd in de vier plaveiselcarcinoomcellijnen die er bestaan van FA patiënten geen HPV gevonden (36). Er zijn verschillende redenen te bedenken voor dit verschil waaronder de kwaliteit van het weefselmateriaal (meestal uit het paraffine archief) en de specifieke test die wordt toegepast.

Screening/preventie

Het frequent optreden van tumoren in het hoofd-halsgebied en het ontstaan op relatief jonge leeftijd heeft er in Amerika toe geleid dat FA patiënten vanaf hun tiende jaar worden gecontroleerd door een KNO-arts, kaakchirurg en/of hoofd-halschirurg met ervaring in de oncologie. In Nederland wordt aanbevolen dat vanaf 10-12 jaar te doen. Belangrijk hierbij is te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum. In Nederland mag hoofd-halskanker alleen behandeld worden in één van de acht centra welke verenigd zijn in de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT). Getracht wordt centralisatie voor FA zorg in Utrecht in samenwerking tussen Prinses Máxima centrum en UMC Utrecht tot stand te brengen, met eventuele partnerziekenhuizen. Ervaring van de hoofd-halschirurg om voorloperafwijkingen in het slijmvlies te herkennen, is hierbij van groot belang. Daarnaast is zelfonderzoek van de mondholte belangrijk. Bij verdachte plekken dient altijd een KNO-arts/kaakchirurg en/of hoofd-halschirurg geconsulteerd te worden in één van de gespecialiseerde centra.

IV. Gynaecologie

Voortplanting en fertiliteit

Congenitale afwijkingen van de tractus genitalis worden vaker beschreven bij patiënten met FA. De menarche treedt bij vrouwen met FA soms later op dan gemiddeld, vaak vanaf het 15^e levensjaar. Daarnaast treedt de menopauze eerder op, vaak vanaf 30-35 jaar. Hormonale substitutie is een goede optie ter preventie van overgangsklachten, osteoporose en cardiovasculaire ziekten. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogde kans op het krijgen van borstkanker bij het gebruik hiervan (37). Door hypogonadisme treedt vaker oligomenorrhoe op en verder verminderde fertiliteit. Hypothyreoïdie kan ook gevolgen hebben zoals irregulaire menstruaties en verminderde fertiliteit. Ondanks de sterk verminderde fertiliteit komen er zwangerschappen voor, ook na stamceltransplantatie (38). Prenatale consultatie in een perinatologisch centrum wordt aangeraden. Dit geldt natuurlijk ook voor de perinatale zorg.

Zoals beschreven in de stamceltransplantatieparagraaf dient fertiliteit preservatie besproken te worden met patiënten met FA.

Gynaecologie

Hypermenorroe kan optreden ten gevolge van trombocytopenie. Irregulair vaginaal bloedverlies kan ook een teken zijn van cervicale neoplasie en nadere evaluatie is aangewezen. Orale anticonceptiva continu of levonorgestrel bevattende intrauterine device (Mirena®) kunnen gegeven worden en verminderen de hoeveelheid bloedverlies. Ook androgenen veroorzaken vaak amenorrhoe. Medicamenteus kan tranexaminezuur (Cyklokapron 50 mg/kg/dg in 3-4 doses po) overwogen worden.

Gynaecologische oncologie

De kans op het krijgen van cervix en vulvacarcinoom op jonge leeftijd is 3000x hoger voor vulva- en 100x hoger voor cervixcarcinoom. Dit geldt voor cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) en vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN). Vulvacarcinoom is een relatief zeldzame ziekte met ca. 200 casus per jaar in Nederland, mediane leeftijd in de normale populatie 72 jaar. Cervixcarcinoom komt in Nederland ongeveer 700 keer per jaar voor, op een mediane leeftijd van 45 jaar.

In de algemene populatie is het krijgen van cervixcarcinoom in 95% van de gevallen gerelateerd aan Humaan Papilloma Virus (HPV), wat seksueel overdraagbaar is. Voor vulvacarcinoom is dit mogelijk 50%. Preventieve HPV vaccinatie is opgenomen in het Nederlandse Rijksvaccinatie programma voor jongens en meisjes op 11 jarige leeftijd.

Jaarlijkse gynaecologische screening i.v.m. de puberteitsontwikkeling en inspectie van de vulva wordt aanbevolen vanaf 11-13 jaar. Bij seksueel actieve patiënten vanaf hun eerste seksuele contact en bij niet seksueel actieven vanaf hun 18^e jaar wordt jaarlijks gescreend door de gynaecoloog waarbij de vulva/vagina en cervix worden geïnspecteerd en cervixcytologie wordt afgenomen, indien mogelijk.

Bij klachten van vulvaire jeuk of pijn, irregulair vaginaal bloedverlies, abnormale fluor of vaginaal bloedverlies na seksueel contact dient gynaecologisch onderzoek plaats te vinden.

V. Endocrinologie

Endocrinopathie kan zowel primair voorkomen behorende bij FA, maar ook secundair zijn aan de chemotherapie en/of radiotherapie die veel van deze patiënten hebben ontvangen in het kader van de conditionering voor stamceltransplantatie bij beenmergfalen.

De origine van de endocrinopathie lijkt soms centraal (groeihormoon) en soms perifeer gelegen te zijn (schildklier, gonaden, diabetes mellitus).

Lengte groei. De meeste patiënten met FA hebben een constitutioneel kleine gestalte (gemiddeld -2.4 SD). Bij patiënten met groeihormoondeficiëntie of hypothyreoïdie is de lengte-achterstand groter. Overigens heeft een klein deel van de patiënten (11.5%) een lengte boven de 0 SD. De verminderde lengte is bij ongeveer 25% van de patiënten mede te wijten aan gastro-intestinale problematiek, omdat zij qua gewicht een groter deficit hebben dan voor hun lengte. Het is niet goed bekend of het achterlopen in skeletleeftijd ook daadwerkelijk resulteert in een langere groeiperiode bij Fanconi anemie patiënten. Alleen bij bewezen groeihormoondeficiëntie kan GH behandeling overwogen worden ivm het mogelijk verhoogde risico op maligniteiten bij FA.

Hypothyreoïdie. Dit komt voor bij ongeveer 40% van de patiënten met FA, en de schildklierfunctie dient dus regelmatig (elke 6-12 maanden) vervolgd te worden (5).

Diabetes mellitus. Dit komt waarschijnlijk ook vaker voor bij FA patiënten, alhoewel de echte frequentie niet bekend is. Opvallend is dat ook veel hyperinsulinemie en insuline resistentie werd gevonden (70-80%), en dat het vervolgen van deze populatie waarschijnlijk meer diabetes aan het licht zal brengen (5). Het HbA1c gehalte is in niet-getransplanteerde patiënten onbetrouwbaar door de hogere turn-over van hemoglobine (vals-negatieve uitslagen). Het huidige advies is in serum HbA1c en een nuchtere glucose en insuline te bepalen en pas in 2^e instantie een OGTT te verrichten. Hyperinsulinisme en insuline-resistentie kunnen dan in eerste instantie met leefstijlmaatregelen behandeld worden.

Puberteit en fertiliteit. Zowel meisjes als jongens met FA komen soms laat in de puberteit. Meisjes hebben een vervoegde menopauze – en indien ze vruchtbaar zijn is de periode dat ze vruchtbaar zijn dus kort. Bij meisjes kan in overleg met de gynaecoloog overwogen worden of het zinvol is eicel- of ovariumcryopreservatie toe te passen voordat ovariële insufficiëntie ontstaat. Mannen hebben heel vaak azoöspermie – maar mogelijk niet altijd. Eventueel valt cryopreservatie dan te overwegen.

VI. Psychosociale zorg

De meeste kinderen met FA komen pre-SCT 2 tot 4 keer per jaar op de Fanconi poli.

Stamceltransplantatie-fase

In het stamceltransplantatietraject is de follow up niet op de Fanconi poli, maar op de SCT poli. Het contact is dan frequenter en begeleiding door maatschappelijk werk en medisch pedagogisch hulpverleners is vaak intensiever.

Voorafgaande aan de stamceltransplantatie worden ouders uitgenodigd voor een intake en kennismaking. Ouders zijn dan door de hemato-oncoloog en/of verpleegkundig specialist geïnformeerd over de behandeling. Het gezin wordt in kaart gebracht, net als het werk van beide

ouders, coping van ouders en het (ondersteunende) netwerk. Waar nodig worden ouders ondersteund in de verwerking van de diagnose die zij hebben gekregen en de behandeling die op dat moment voor hen ligt. De psychosociale zorg vanuit het maatschappelijk werk die wordt geboden is op maat en op vraag van ouders.

Praktische ondersteuning bestaat uit informeren over extra ondersteuning in de thuissituatie en informeren over tegemoetkoming en vergoeding van zorgkosten. Voor kinderen met Fanconi anemie zijn er kosten die niet vergoed worden, bijvoorbeeld reiskosten. Dan zal er samen met ouders gekeken worden naar andere oplossingen om deze kosten te betalen, denk hierbij aan betrekken van de gemeente.

De periode vóór de opname voor een stamceltransplantatie staat in het teken van het organiseren van de opname én het verdelen van zorgtaken. Soms moeten ouders dit ook combineren met hun werk. De verlofregelingen met betrekking tot het werk zijn niet altijd toereikend, dit komt naast de al bestaande zorg voor hun kind en de komende behandeling. Vaak komen ouders een regeling voor verlof overeen met de werkgever.

Ouders kunnen een achteruitgang in inkomen ervaren, wat meestal gerelateerd is aan het onbetaalde verlof dat ouders gedwongen zijn op te nemen. Gecombineerd met reiskosten die niet altijd vanuit de zorgverzekering worden vergoed kan er geconcludeerd worden dat vrijwel alle gezinnen met kinderen die de diagnose FA hebben een financiële achteruitgang meemaken. Voor niet- of minder financieel draagkrachtige ouders kan er incidenteel een ondersteuning worden aangevraagd vanuit een fonds.

Tijdens de behandeling met een stamceltransplantatie kan het maatschappelijk werk psychosociale ondersteuning bieden als ouders hier behoefte aan hebben. Deze ondersteuning is gericht op het aanpassen aan de omstandigheden van een intensieve behandeling met de bijkomende emotionele en mentale impact voor ouders en kinderen.

Naast praktische vragen (organiseren van zorg voor het kind in het ziekenhuis maar ook het gezin thuis) staat ook de impact van de opname in deze gesprekken centraal.

Wanneer de opname met een stamceltransplantatie ten einde loopt worden ouders voorbereid op de periode thuis. De hulpvraag van ouders verschilt hierin niet van de andere ouders van kinderen die een stamceltransplantatie hebben ondergaan. Er zijn ouders die in deze periode, of kort daarna, klachten ontwikkelen die passen bij langdurige overbelasting. De meeste ouders herstellen op eigen kracht, al dan niet met ondersteunende gesprekken, volledig van deze klachten. Na afronding van de stamceltransplantatie worden ouders naar behoefte nog enkele malen gezien op de poli. De besproken onderwerpen hangen dan samen met de ziekte en de behandeling.

Leven met een chronische ziekte.

Ongeveer een jaar na de stamceltransplantatie wordt de zorg weer overgedragen naar de Fanconi poli. Patiënten worden dan meestal 2 keer per jaar gezien. Op de Fanconi poli wordt niet standaard ondersteuning geboden door de psychosociale disciplines. Bij een concrete hulpvraag kan dit wel worden ingezet.

Tijdens de poliklinische controles is er niet altijd voldoende tijd om dieper in te gaan op de impact van Fanconi anemie op het dagelijks leven en de toekomst. Inmiddels is gestart met KLIK op de Fanconi poli. Dit geeft handvatten om in de consulten gericht te spreken over waar patiënten en ouders mee worstelen.

Langetermijnproblemen (deels vergelijkbaar met survivors):

- Problemen met vinden en volhouden van betaald werk door lichamelijke klachten. Het aanvragen van een uitkering zoals de Wajong verloopt niet altijd makkelijk.
- Problemen met aanvragen van een zorgverzekering, hypotheek, overlijdens (risico-)verzekering.
- Leven met een beperkte levensverwachting: momenteel is de levensverwachting voor mensen met FA ongeveer 40-50 jaar (en sterk variabel). Wat betekent dit voor het aangaan van verplichtingen zoals gezinsvorming, opleiding, carrièreplanning. Daarnaast is de vruchtbare levensfase beperkt. Wat betekent dat voor relaties, kinderwens?
- De ziekte is erfelijk, en ook dat heeft impact.

- Het uitleggen van FA aan anderen (familie, vrienden, professionals zoals de huisarts en tandarts) is niet eenvoudig.

Wij zijn van mening dat de kwaliteit van zorg verhoogd kan worden als er meer aandacht is voor de impact van deze aandoening. Het is belangrijk dat de invulling van deze zorg aansluit bij de wensen van kinderen en ouders en de werkwijze in het Prinses Máxima Centrum. Het zal geen verplicht onderdeel zijn van de zorg.

Rond 4 mijlpalen is er extra aandacht nodig voor de impact van de diagnose en problemen waar kinderen en ouders tegen aan lopen:

- Rond de diagnose
- +/- 1 jaar na diagnose en/of stamceltransplantatie
- Rond 12 jaar (overgang naar middelbare school)
- Rond 16 jaar (voorbereiding transitie volwassenzorg)

3.3 Aanbevolen follow-up FA patiënten

Onderstaand schema (tabel 5) betreft de algemene follow up. Op grond van gevonden afwijkingen en gegeven therapie dient dit aangevuld te worden (chemotherapie in kader van stamceltransplantatie, toxiciteit van eerdere therapie zoals chronische graft-versus-hostziekte, orgaanafwijkingen, hoog-risico genafwijkingen zoals BRCA2).

3.4 Therapie

A. Beenmergfalen

Tabel 5: Algemene follow-up FA-patiënten

Onderzoek	1 x per kwartaal	Jaarlijks
Groei: lengte, gewicht, puberteitsstadium, (zithoogte), schedelomtrek		2X PER JAAR
Endocrinologie TSH, FT4, PTH, 25OH-vitD >8jr (V)/9jr(M): LH, FSH, testosteron of oestradiol Bij afwijkende groeicurve (tot uitgegroeid): IGF1, GFBP3, skeletleeftijd, consult endocrinoloog		X
Glucose: serum: HbA1c, nuchter glu, OGTT (m.n. i.g.v. obesitas) NB HbA1c betrouwbaarder NA allo-sct, tevoren kan HbF verhoogd zijn. Lipidenprofiel		X
Tandarts		2 X PER JAAR
> 10-12 jaar: consult KNO-arts: screening hoofdhals-tumoren; laagdrempelig biopteren van verdachte laesies (mondholte zelfscreening)	X	
♀ > 11-13 jaar consult gynaecologie (inspectie vulva en indien seksueel actief of >18jaar, indien mogelijk, cervixcytologie) Aandacht voor menstruatiepatroon, vervroegde menopauze, kinderwens, evt. hormonale substitutie, evt. vruchtbaarheidspreservatie Overweeg AMH als maat voor ovariële reserve Zwangerschapscontroles in perinatologisch centrum		X
♀ > 20-25 jaar screening mamma carcinoom (meerwaarde van screening is niet overtuigend aangetoond) FANCD1, -J, -N, -S zijn genen betrokken bij borstkanker. Bij voorkeur middels ECHO of MRI		X
Bij androgenen gebruik: leverfunctie en echo lever	X	
IJzerstatus (bij frequente transfusies) Zn ontijzering	X	
Psychosociale aandachtspunten (bv gebruik KLIK voor inventarisatie psychosociale aandachtspunten) Diagnose Stamceltransplantatie 12 jaar 16 jaar (transitie)	X	
DEXA scan Overweeg elke 5 jaar vanaf 14 jaar. Bij lage waarde jaarlijks herhalen. Overweeg elke 2 jaar bij hypogonadisme of prematuur ovarieel falen of bij langdurig steroid gebruik bv na allo-sct		

Conservatieve behandeling van beenmergfalen bij FA

De conservatieve behandeling van beenmergfalen bij patiënten met FA kan bestaan uit diverse maatregelen, die hieronder besproken worden. Van belang is dat bij progressief beenmergfalen, waarbij zich progressie naar transfusie afhankelijkheid en ernstige neutropenie voordoet, stamceltransplantatie overwogen dient te worden. Dat is de enige beschikbare curatieve therapie voor beenmergfalen bij FA. De conservatieve behandeling kan gebruikt worden om tijd te overbruggen of indien geen geschikte donor voorhanden is.

Opties voor conservatieve behandeling zijn:

- Chronisch transfusieschema van erythrocyten en/of trombocyten. Bij een ernstig lymfocytair immuundefect dienen bestraalde bloedproducten gegeven te worden. Bestraling doodt lymfocyten in het transfusiebloed die – op grond van een HLA mismatch zeer ernstige – transfusie-gerelateerde graft-versus-host kunnen veroorzaken in een immuundeficiënte

ontvanger. De indicatie voor bestralen van bloedproducten is een lymfocytenaantal $< 500 \times 10^6 /l$. Bij Parvo B-19 negatieve ontvangers wordt B-19 veilig bloed geadviseerd. Raadpleeg zo nodig de CBO of lokale transfusierichtlijn. Overweeg ijzer-chelatie therapie bij ijzerstapeling door chronische erythrocyten transfusies.

- **Androgenen.** In ongeveer 60% van de patiënten kan een respons op androgenen worden verwacht (4), met name voor wat betreft de anemie en trombocytopenie. Het effect op granulocyten is meestal minder uitgesproken. Meestal wordt gekozen voor oxymethalon, 2-5 mg/kg/dag. In Nederland is het gebruik van androgenen ter stimulering van de bloedaanmaak uitzonderlijk. Stamceltransplantatie heeft de voorkeur.

Bij een respons kan na 3 maanden geprobeerd worden de dosering langzaam stapsgewijs te verlagen (bv. 10-20% elke 2-4 maanden). Als na 2-4 maanden geen respons is opgetreden is de kans op respons erg klein en moet overwogen worden het middel te staken.

Er zijn nog weinig data over oxandrolon, dat minder viriliserende bijwerkingen heeft dan oxymethalon. Ook danazol wordt wel gebruikt – en zou minder viriliserend zijn – alhoewel goede vergelijkende studies ontbreken. Met name de ontwikkeling van levertumoren is een beruchte bijwerking van deze middelen, al is niet bekend wat de incidentie is (39). Derhalve moet regelmatig een echo van de lever gecontroleerd worden tijdens androgenen therapie. Ook dient dan 2x per jaar een skeletleeftijd bepaald te worden.

Gezien de levertoxiciteit moeten androgenen niet gegeven worden als een stamceltransplantatie binnen relatief korte tijd het uiteindelijke doel is.

De bijwerkingen zijn hieronder samengevat (40).

Bijwerkingen androgenen

Masculinisatie
 Groeispuurt met premature sluiting groeischijven
 Gedragsverandering
 Cholestatische icterus en/of transaminasen stijging
 Lever adenoom, hepatoom of hepatocellulair carcinoom
 Peliosis hepatis
 Hypertensie

- **Hematopoetische groeifactoren.** Bij ernstige neutropenie, gedefinieerd als een absoluut granulocyten getal $< 200 \times 10^6 /l$ of bij een mildere neutropenie maar recidiverende of ernstige infecties kan GCSF 5 microgram/kg/dag subcutaan overwogen worden. Soms is toediening op 3 dagen per week voldoende (om de dag). Het streven is de granulocyten $> 500 \times 10^6$ te houden met een zo laag mogelijke dosis. Bij clonale cytogenetische afwijkingen is men doorgaans terughoudend met GCSF, omdat niet goed bekend is of dit tot progressie naar MDS/leukemie kan leiden.
- **Overig.** Metformine heeft beperkte effectiviteit laten zien bij beenmergfalen bij FA: Pollard, et al. beschreven recent een studie waarbij 4/13 evalueerbare patiënten een hematologische respons lieten zien (41). De mediane tijd tot respons was 85 dagen. Het middel leek veilig. Er lopen internationaal klinische trials naar veiligheid en effectiviteit van quercetin, een molecuul met anti-oxidatieve eigenschappen met mogelijk ook effectiviteit bij beenmergfalen en tegen mucosale laesies. Ook met eltrombopag, een hematopoetische groeifactor met bewezen effectiviteit bij aplastische anemie bij volwassenen loopt een klinische trial bij FA.
- **Infectie profylaxe:** Ter preventie van infecties kan gestart worden met infectie profylaxe. Bij granulopenie bestaat er met name kans op gist en schimmelinfecties, zoals candida en aspergillus. Daarnaast kunnen PJP-infecties optreden bij diepe lymfopenie. Profylaxe kan bestaan uit:
 - Anti-schimmel/gist profylaxe (bijvoorbeeld itraconazol) bij granulocyten $< 200 \times 10^6 /l$
 - Bactrimel in PJP-dosering (18 mg/kg, 3x per week). Klassieke risicofactoren voor PJP zijn CD4 $< 200 \cdot 10^6 /l$ en langdurig prednison gebruik.
 - Bij persisterende neutropenie kan selectieve darm decontaminatie overwogen worden.

Stamceltransplantatie voor beenmergfalen bij Fanconi anemie: achtergronden en overwegingen

Allogene (=donor) (hematopoietische) stamceltransplantatie (HSCT) is de enige curatieve behandeloptie voor beenmergfalen bij FA en voorkomt de ontwikkeling van MDS en/of AML. De cumulatieve incidentie van leukemie is ongeveer 10% op de leeftijd van 25 jaar, indien geen allogene stamceltransplantatie wordt toegepast (3, 4).

HSCT wordt bij voorkeur verricht voordat transfusie afhankelijkheid ontstaat. Dit met name om eventuele ijzerstapeling (erythrocyten-transfusies) en HLA-sensibilisatie (trombocyten-transfusies) te voorkomen. Tevens moet een langdurige neutropenie worden voorkomen, in verband met het risico op ernstige infecties en kolonisatie met pathogene gisten en schimmels. De transplantatieresultaten van kinderen onder de 10 jaar zijn beter dan bij oudere kinderen (42). De transplantatieresultaten van volwassenen met FA zijn op dit moment duidelijk minder gunstig in vergelijking met transplantatieresultaten op de kinderleeftijd (42). Dit kan de beslissing beïnvloeden over het beste tijdstip van een transplantatie, wanneer er tekenen van beenmergfalen optreden bij een FA-patiënt. De transplantatie-indicatie moet echter wel duidelijk zijn.

In de afweging om tot allogene stamceltransplantatie over te gaan, moeten de voor- en nadelen goed worden overwogen. De reguliere conditionering voor beenmergfalen moet aangepast worden om weefselschade (mucositis m.n.) te beperken, en er zijn risico's op het ontstaan van graft-versus-host disease (GvHD) en soms afstoting (43, 44). Met name GvHD en (in mindere mate) radiotherapie dragen bij aan het ontstaan van solide tumoren op jongvolwassen leeftijd, alhoewel ook niet-getransplanteerde patiënten dergelijke tumoren kunnen ontwikkelen (9).

Het resultaat van allogene stamceltransplantatie bij FA werd lange tijd in hoge mate bepaald door het al dan niet beschikbaar zijn van een HLA-identieke sibling donor. Bij transplantaties met identieke sibling donoren werd 60-70% overleving gerapporteerd, alhoewel langdurige follow-up lagere getallen laat zien qua overleving door het optreden van solide tumoren (43, 44). In jongere kinderen zijn de transplantatie resultaten doorgaans nog iets beter, met ruim 80% overleving (45, 46).

Indien met onverwante donoren (MUD) wordt getransplanteerd lag de overleving lange tijd op ongeveer 20 - 30% (47-50). Deze slechte resultaten zijn met name terug te voeren op toxiciteit van de conditionering, afstoting en infectie. Met de komst van fludarabine-gebaseerde conditionering schema's zijn de korte termijn resultaten van onverwante allogene stamceltransplantatie bij FA patiënten aanzienlijk verbeterd (51, 52). Zo was de overleving van met fludarabine geconditioneerde patiënten 57% versus 17% voor conditionering zonder fludarabine in een Amerikaanse serie (50). In een andere recente studie in high-risk patiënten met Fanconi anemie (5 aplastische anemie, 5 MDS, 5 AML patiënten) waren 13 van de 15 patiënten in leven na conditionering met fludarabine (52). Drie patiënten hadden een recidief MDS of AML.

De Nederlandse SCT resultaten zijn beschreven door Smetsers et al (53).

Over het al dan niet gebruiken van T-cel depletie ex vivo of in vivo middels ATG bestaat geen consensus. Een recente vergelijking tussen een T cel gedepleteerde aanpak in New York en een full graft strategie in Nederland laat zien dat een full-graft benadering met ATG bij goede HLA match tot uitstekende resultaten leidt (54). In geval van een onverwante transplantatie zijn er groepen die een autologe back-up invriezen in een vroeg stadium voor het geval dat er non-engraftment zou optreden (maar onduidelijk is hoe 'vitaal' een dergelijke back-up is) (55). De huidige zeer gunstige transplantatie-resultaten ondersteunen dit niet. Een dergelijke auto-graft zou ook van belang kunnen zijn als gentherapie voor FA realiteit wordt. Vooralsnog lopen er studies naar gentherapie voor FancA bij patiënten die geen goede stamceldonor hebben.

Ook navelstrengbloed transplantaties (cord blood) van sibling donoren zijn gebruikt en leiden tot goede engraftment. Een recente publicatie over onverwante navelstrengbloed transplantaties liet resultaten zien overeenkomend met de oudere gegevens over onverwante transplantaties, maar ook hier werd een significante betere overleving gemeld voor een op fludarabine gebaseerde conditionering (56).

In de USA is een patiënt getransplanteerd waarbij tevoren een HLA-identiek niet aangedaan embryo was geselecteerd voor donatie van navelstrengbloed waarmee een geslaagde transplantatie is verricht (pre-implantatie genetische diagnostiek en in-vitro fertilisatie) (57).

Haplo identieke stamceltransplantatie maakt SCT bereikbaar voor vrijwel alle patiënten. T cel depletie (TCD) is essentieel bij deze benadering met een groot HLA verschil tussen ontvanger en donor. Hier zijn in principe 2 benaderingen voor: in vivo met post-transplantatie cyclofosfamide in gereduceerde

dosis om mucositis te beperken en ex vivo met doorgaans alfa-beta lymfocyten depletie. Zubicaray et al (58) hebben recent een retrospectieve analyse gepubliceerd van mismatched transplantaties namens de EBMT. In vivo TCD leek hierbij superieur aan ex vivo TCD (2-jaars OS 80% versus 60%). GvHD was wel duidelijk frequenter in de in vivo TCD groep.

Gen-gemodificeerde autologe stamceltherapie

Bij deze benadering wordt ex-vivo het gendefect hersteld in bloedvormende stamcellen. Op dit moment is dit een experimentele benadering voor patiënten die geen geschikte stamcel-donor hebben. Er zijn verschillende uitdagingen, bijvoorbeeld het succesvol mobiliseren van autologe stamcellen, het risico van genmodificatie op het induceren van maligniteiten en voornamelijk de noodzaak om chemotherapie te gebruiken om de gecorrigeerde stamcellen een voordeel te geven in de bloedaanmaak. Een tiental patiënten is tot nu toe behandeld in een Spaanse studie. Bij hogere stamceldosis was er sprake van effectiviteit (59).

Indicaties voor (donor) stamceltransplantatie

Met name het optreden van een van de volgende factoren is een reden om over te gaan tot een donor stamceltransplantatie (samengevat in onderstaande tabel):

- Progressief beenmergfalen met transfusiebehoefte of verhoogd infectierisico, of
- Tekenen wijzend op maligne onttaarding, inclusief: ontwikkeling van MDS of het ontstaan van clonale afwijkingen zoals een gain van chromosoom 3q en /of persisterend/progressief monosomie 7 (60).

Het is op dit moment nog niet duidelijk of er bij een patiënt met een matig-ernstig beenmergfalen zonder progressie en bij uitblijven van kenmerken van maligniteit en zonder transfusiebehoefte of verhoogd infectierisico voldoende reden is om te transplanteren, mede gezien de risico's op acute en late morbiditeit/mortaliteit. Het argument voor stamceltransplantatie is met name de slechtere stamceltransplantatie resultaten bij volwassenen met FA.

Tabel 6: Indicatie stelling voor stamcel transplantatie

Type donor	Transplantatie indicatie indien:
HLA-identieke (sibling) donor; MUD donor (10/10)	<p>Aplastische anemie met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) blijvende transfusiebehoefte voor erythrocyten en/of trombocyten 2) neutropenie onder de $500 \times 10^6 / l$ met een verhoogde infectie gevoeligheid, of persisterende neutropenie $< 200 \times 10^6 / l$ met of zonder infectieneiging 3) tri- of tetrasomie chromosoom 3 (omstreden), of monosomie 7 4) myelodysplastisch syndroom (niet: discrete dysplasie) met of zonder een clonale cytogenetische afwijking 5) de aanwezigheid van leukemische blasten (ontwikkeling AML). Overweeg blasten-reductie middels chemotherapie. 6) high-risk mutaties voor het ontwikkelen van leukemie zoals een IVS4 mutatie in het <i>FANCD1/BRCA2</i> gen of een mutatie in het <i>FANCD1/BRCA2</i> gen (61) <p>NB: een geïsoleerde clonale cytogenetische afwijking anders dan hierboven beschreven is geen evidente transplantatie indicatie, evenals stabiele cytopenie. Wel dient herhaald beenmergonderzoek plaats te vinden.</p>
Mismatched related/unrelated	In geval van hoog risico (pre) maligne afwijkingen in het beenmerg, in overleg met transplantatie-team.

Bijzondere overwegingen voor stamceltransplantatie

A Leeftijd en/als transplantatie indicatie

De sterk verbeterde (onverwante) stamceltransplantatieresultaten bij FA zijn met name van toepassing op jongere patiënten. In het overzicht van Peffault de La Tour et al in Blood is oudere leeftijd ten tijde van transplantatie een significante risicofactor voor de uitkomst, het aantal volwassenen in deze studie is echter beperkt (42). Bierings et al. tonen eveneens retrospectief met data van de EBMT een leeftijdsafhankelijk risico bij stamceltransplantatie (62). Er blijkt geen evident voordelig conditioneringsregime uit deze retrospectieve data.

Zowel in de U.S.A. alsook in Europa wordt bij een adolescent met duidelijk beenmergfalen een stamceltransplantatie thans eerder overwogen. Echter: leeftijd op zich geldt onverkort niet als een transplantatie-indicatie (dus: bij normale bloed- en beenmergdiagnostiek of stabiel milde afwijkingen is er niet op grond van het bereiken van een bepaalde leeftijd een SCT-indicatie).

B Fertiliteitspreservatie voor stamceltransplantatie

Door de voortgaande ontwikkeling van fertiliteitspreserverende technieken (ovarium-preservatie en oocyt-preservatie) dient dit besproken te worden alvorens het stamceltransplantatie traject wordt opgestart. De toepassing van deze technieken in de patiëntengroep met FA is nog niet duidelijk. Er zijn technische problemen om rekening mee te houden, zoals: de mogelijkheid dat bij Fanconi anemie weefsel moeilijker te cryopreserveren is, alsmede de ethische discussie rondom fertiliteitspreservatie bij een beperkte levensverwachting van een ouder. Voor jongens geldt dat zij op grond van de aandoening FA als infertiel gelden.

C Myelodysplasie met toegenomen blastenpercentage en/of cytogenetische afwijkingen ten tijde van geplande stamceltransplantatie. AML ten tijde van stamceltransplantatie.

De hieronder beschreven conditionering is immuunsuppressief/niet ablatief.

Bij cytogenetische afwijkingen of een toegenomen blastenpercentage (10-20% in beenmerg) is het te overwegen om extra chemotherapie toe te passen. In de afgelopen jaren hebben we in het Prinses Máxima Centrum in dergelijke gevallen busulfan in aangepaste dosering toegevoegd.

Tussen 2006 en 2021 is dit bij 6 kinderen toegepast. De toegepaste dosering was gericht op een AUC van 20-25 mg*h/l. De gangbare startdosering hiervoor was 4 mg/kg op dag -8, met een beoogde busulfan-duur van 3 dagen (op geleide van spiegelbepalingen). Hiermee was de toxiciteit zeer beperkt en zijn geen MDS/AML uitingen post-sct gezien.

D Testen van de verwante donor op Fanconi anemie

Familie donoren moeten worden getest op de dan al bekende genetische FA variant of evt. met de eerder beschreven chromosoom breuk test (MMC test). FA dragers mogen wel als donor fungeren, omdat er geen bewijs is voor een verhoogd risico op beenmergfalen bij dragers van van Fanconi anemie. Zoals eerder genoemd worden dragers alleen gedetecteerd met DNA-diagnostiek; een chromosoom breuk test is bij dragers niet afwijkend.

E Conditionering voor stamceltransplantatie

Fludarabine bevattende conditioneringsschema's zijn de standaard geworden bij FA. Daarnaast moet – zo mogelijk - radiotherapie in de conditionering vermeden worden, gezien de bijdrage hiervan aan het later optreden van solide tumoren. Ook het optreden van ernstige graft-versus-host ziekte draagt waarschijnlijk bij aan het optreden van solide tumoren.

Tabel 7: Conditionering FA op de kinderleeftijd (≤20 jaar)

Type donor	Conditionering	GVHD-profylaxe
HLA-identieke sibling donor / 10/10 Matched unrelated donors	Fludarabine 30 mg/m ² /dg; x 5 (dag -6 t/m -2) Cyclofosfamide 10 mg/kg x 3 (dag -4, -3, -2) ATG (Genzyme, rabbit) cfr Parachute richtlijnen	Ciclosporine A (streef initieel naar dalspiegels van 0.15-0.20 mg/l) Methotrexaat dag 1 en 3: resp. 15 en 10 mg/m ²

Bij tekenen van myelodysplasie (morfologisch overtuigend of cytogenetische risico-afwijkingen (zie eerder: gain van chromosoom 3q *RUNX1* afwijking, of monosomie 7): voeg busulfan toe; de toegepaste dosering is gericht op een AUC van 20-25 mg.h/l. De gangbare startdosering hiervoor is 4 mg/kg op dag -8 of -7 met een beoogde busulfan-duur van 3 dagen (op geleide van spiegelbepalingen).

Bij AML pre-SCT: het is geïndiceerd remissie na te streven pre-SCT. De ervaring in Utrecht hiermee is zeer beperkt. De groep in Parijs heeft enige ervaring met FLAG chemotherapie pre-SCT (63).

Allo-SCT voor FA bij volwassenen is zeldzaam en tot op heden is er geen superieure conditionering, de resultaten zijn matig met een overall survival van 40-50% (62). In voorkomende gevallen is (internationaal) collegiaal overleg aangewezen.

B. Therapie hoofd-halskanker

Er zijn in het algemeen verschillende behandelingen voor kanker in het hoofd-halsgebied. Tumoren die in een vroeg stadium worden gediagnostiseerd worden behandeld met chirurgie of bestraling. Deze behandelingen hebben beperkte morbiditeit terwijl de prognose relatief gunstig is.

Vergevorderde stadia worden behandeld met chirurgie en bestraling. Daarnaast kunnen tumoren in een vergevorderd stadium ook behandeld worden met chemoradiotherapie waarbij doorgaans cisplatinum toediening gecombineerd wordt met bestraling.

Het blijkt dat FA patiënten een sterk verhoogd risico hebben op bestralings-geassocieerde toxiciteit (m.n. mucositis en dermatitis) en men dient dan ook de bestralingsdosis aan te passen. FA patiënten kunnen absoluut geen cisplatinum verdragen (een DNA cross-linker net als mitomycine-C).

Vroegdiagnostiek en beleid ten aanzien van het laagdrempelig nemen van een biopsie kunnen ervoor zorgen dat de tumor in een vroeg stadium gediagnostiseerd wordt, waardoor behandeling met alleen chirurgie voldoende is. Een vroegtijdige diagnose is derhalve van groot/levensreddend belang bij deze patiënten. Het is ook van belang dat FA patiënten en hun ouders dit kenbaar maken bij de behandelend hoofd-halschirurg. Bij voorkeur worden ze behandeld door een hoofd-halsoncologisch team dat ervaring heeft met FA patiënten. Wordt bij sporadische patiënten nog wel eens een afwachtend beleid gevoerd, bij FA patiënten is dat onjuist en moet bij twijfel vroegtijdig worden ingegrepen.

Het idee dat radiotherapie bij FA vermeden moet worden, staat ter discussie. Een schema dat aangepast wordt aan de hand van de toxiciteit kan overwogen worden.

De rol van immunotherapie bij de behandeling van hoofd-halskanker bij FA is nog onzeker maar potentieel veelbelovend.

Momenteel wordt een Europese virtuele tumorboard voor FA voorbereid.

4. Implementatie en evaluatie

In dit hoofdstuk staan de aanbevelingen die geëvalueerd kunnen worden met bijbehorende vertaalslag. De richtlijnevaluatieperiode is vastgesteld op 3 jaar.

4.1 Evalueerbare aanbevelingen

De doelstelling van deze richtlijn is het verbeteren van de zorg en daardoor de kwaliteit van leven van FA patiënten. De richtlijn bevat onder andere overwegingen en aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling van kinderen en volwassenen met FA.

Op hoofdlijnen geeft deze richtlijn een aantal aanbevelingen:

- Ten tijde van diagnose
- Bij de indicatiestelling voor stamceltransplantatie
- Langjarige follow up, voor alle patiënten met FA (onafhankelijk van eventuele stamceltransplantatie)
- Ten tijde van het ontwikkelen van een solide tumor.

Alle overwegingen en aanbevelingen staan uitgebreid beschreven in hoofdstuk 3. Om de richtlijn te kunnen evalueren, zijn de relevante evalueerbare aanbevelingen per fase in onderstaande tabel nogmaals beschreven. In hoofdstuk 4.2 staat het uitgewerkte evaluatieplan.

Fase	Aanbeveling
Diagnostische fase	Binnen een jaar na diagnose of verwijzing naar het Prinses Máxima Centrum wordt aanbevolen om aanvullende diagnostiek zoals weergegeven in tabel 4 volledig uit te voeren.
Diagnostische fase	Als een index patiënt is geïdentificeerd kan een klinisch geneticus de ouders hierover counselen en de mogelijkheden van (DNA-)onderzoek bij familieleden at risk en/of bij familieleden voor wie DNA-onderzoek relevant kan zijn voor een (eventueel toekomstige) kindwens bespreken.
Vervolgdiagnostiek: Screenend op beenmergfalen	Bij een normaal bloedbeeld en geen andere afwijkingen wordt als richtlijn gegeven: elke 6 maanden bloedbeeld, jaarlijks beenmerg.
Vervolgdiagnostiek: Screenend op beenmergfalen	Bij milde-matige cytopenie en geen cytogenetische afwijkingen wordt dit geïntensiveerd tot een bloedbeeld elke 3 maanden en 1 x / jaar een beenmergonderzoek. De frequentie van beenmergonderzoek wordt verhoogd als er sprake is van progressieve afwijkingen in het perifere bloed en/of dysplasie of cytogenetische afwijkingen in het beenmerg.
Follow-up	In Nederland wordt aanbevolen om FA patiënten vanaf 10-12 jaar te laten controleren door een KNO-arts.
Diagnostisch en follow-up	Rond 4 mijlpalen moet er extra aandacht zijn voor psychosociale zorg: rond de diagnose, +/- 1 jaar na diagnose en/of stamceltransplantatie, rond 12 jaar en rond 16 jaar. Bijvoorbeeld door middel van een advanced care gesprek of vragenlijsten in KLIK.
Follow-up	Jaarlijkse gynaecologische screening i.v.m. de puberteitsontwikkeling en inspectie van de vulva wordt aanbevolen vanaf 11-13 jaar.
Bij indicatiestelling voor stamceltransplantatie	Bij het optreden van een van de factoren uit tabel 6 wordt een donor stamceltransplantatie aanbevolen.
Follow-up	Binnen twee jaar in de follow-up fase wordt aanbevolen om de algemene follow-up onderzoeken zoals vermeld in tabel 5 volledig uit te voeren.
Na ontwikkeling van een solide tumor	Momenteel wordt een Europese virtuele tumorboard voor FA voorbereid, het wordt aanbevolen die te betrekken bij patiënten bij wie hoofd-hals tumoren zijn gediagnosticeerd.

4.2 Evaluatieplan

Algemene patiëntenpopulatie voor de evaluatie van deze richtlijn in het Prinses Máxima Centrum: Kinderen en jongvolwassenen (0-20 jaar) met de diagnose Fanconi anemie (FA).

1. Aanbeveling: Aanvullende diagnostiek bij diagnose

“Binnen een jaar na diagnose of verwijzing naar het Prinses Máxima Centrum wordt aanbevolen om aanvullende diagnostiek zoals weergegeven in tabel 4 volledig uit te voeren.”

Vertaalslag naar evaluatie:

Op basis van de expert opinion van de zorgprofessional is ervoor gekozen om grotendeels, maar niet geheel, tabel 4 te evalueren voor de richtlijnevaluatie. Hieronder volgt een opsomming van de diagnostische checklist die moet worden geëvalueerd (bron: tabel 4).

Zijn de onderstaande zorgactiviteiten uiterlijk 1 jaar na diagnose of verwijzing naar het Prinses Máxima Centrum volledig uitgevoerd voor de algemene patiëntenpopulatie?

Aanvullende diagnostiek bij diagnose
Laboratorium onderzoek: <ul style="list-style-type: none"> - Volledig bloedbeeld, reticulocyten, rode cel indices, hand-differentiatie - Nierfunctie (glomerulair en tubulair) - vrijT4 en TSH
Vervolgdiagnostiek: <ul style="list-style-type: none"> - Als er sprake is van cytopenie in het bloedbeeld, dan is vervolgdiagnostiek van het beenmerg nodig
Consulten: <ul style="list-style-type: none"> - Kindercardioloog: ECG, echo hart - KNO (m.n. vanwege gehoor met eventueel aanvullend audiometrie) - Tandarts/mondhygiëniste: instructie/voorlichting - Klinische genetica (erfelijkheidsvoorlichting, antenatale screening, onderzoek bij familieleden) bij diagnose en bij kinderwens
Informatie: <ul style="list-style-type: none"> - Zijn de ouders geïnformeerd over de patiënten-werkgroep in Nederland? - Is informed consent voor data verzameling en biobanking verkregen of besproken?

2. Aanbeveling: Bloedbeeld en beenmergonderzoek

“Bij een normaal bloedbeeld en geen andere afwijkingen wordt als richtlijn gegeven: elke 6 maanden bloedbeeld, jaarlijks beenmerg.”

“Bij milde-matige cytopenie en geen cytogenetische afwijkingen wordt dit geïntensiveerd tot een bloedbeeld elke 3 maanden en 1 x / jaar een beenmergonderzoek. De frequentie van beenmergonderzoek wordt verhoogd als er sprake is van progressieve afwijkingen in het perifeer bloed en/of dysplasie of cytogenetische afwijkingen in het beenmerg.”

Vertaalslag naar evaluatie:

Patiëntenpopulatie 1: Kinderen en jongvolwassenen met de diagnose Fanconi anemie (FA) met een normaal bloedbeeld en geen andere afwijkingen.

Deelaanbeveling 1: Vanaf 1 jaar na diagnose of verwijzing naar het Prinses Máxima Centrum, elke 6 maanden bloedbeeld en jaarlijks een beenmergonderzoek.

Patiëntenpopulatie 2: Kinderen en jongvolwassenen met de diagnose Fanconi anemie (FA) met milde-matige cytopenie en geen cytogenetische afwijkingen.

Deelaanbeveling 2: Vanaf 1 jaar na diagnose of verwijzing naar het Prinses Máxima Centrum, elke 3 maanden bloedbeeld en jaarlijks een beenmergonderzoek.

Patiëntenpopulatie 3: Kinderen en jongvolwassenen met de diagnose Fanconi anemie (FA) met milde-matige cytopenie en progressieve afwijkingen in het perifeer bloed en/of dysplasie of cytogenetische afwijkingen in het beenmerg.

Deelaanbeveling 3: Vanaf 1 jaar na diagnose of verwijzing naar het Prinses Máxima Centrum, elke 3 maanden bloedbeeld en 2x per jaar een beenmergonderzoek.

3. Aanbeveling: Indicatiestelling voor stamceltransplantatie

“Bij het optreden van een van de factoren uit tabel 6 wordt een donor stamceltransplantatie aanbevolen.”

Type donor	Transplantatie indicatie indien:
HLA-identieke (sibling) donor; MUD donor (10/10)	<p>Aplastische anemie met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) blijvende transfusiebehoefte voor erythrocyten en/of trombocyten 2) neutropenie onder de $500 \times 10^6 / l$ met een verhoogde infectie gevoeligheid, of persisterende neutropenie $< 200 \times 10^6 / l$ met of zonder infectieneiging 3) tri- of tetrasomie chromosoom 3 (omstreden), of monosomie 7 4) myelodysplastisch syndroom (niet: discrete dysplasie) met of zonder een clonale cytogenetische afwijking 5) de aanwezigheid van leukemische blasten (ontwikkeling AML). Overweeg blasten-reductie middels chemotherapie. 6) high-risk mutaties voor het ontwikkelen van leukemie zoals een IVS4 mutatie in het <i>FANCD1</i> gen of een mutatie in het <i>FANCD1/BRCA2</i> gen (61) <p>NB: een geïsoleerde clonale cytogenetische afwijking anders dan hierboven beschreven is geen evidente transplantatie indicatie, evenals stabiele cytopenie. Wel dient herhaald beenmergonderzoek plaats te vinden.</p>

Vertaalslag naar evaluatie:

Patiëntenpopulatie 1: Kinderen en jongvolwassenen met de diagnose Fanconi anemie (FA) met aplastische anemie en een van de bovenstaande zes factoren uit tabel 6 die beschikking hebben tot een HLA-identieke donor.

Aanbeveling 1: Transplantatie indicatie

4. Aanbeveling: Follow-up

“Binnen twee jaar in de follow-up fase wordt aanbevolen om de algemene follow-up onderzoeken zoals vermeld in tabel 5 volledig uit te voeren.”

Vertaalslag naar evaluatie:

Op basis van de expert opinion van de zorgprofessional is ervoor gekozen om grotendeels, maar niet geheel, tabel 5 te evalueren voor de richtlijnevaluatie. Hieronder volgt een opsomming van de diagnostische checklist die moet worden geëvalueerd (bron: tabel 5).

Zijn de onderstaande zorgactiviteiten binnen twee jaar in de follow-up fase (binnen 2 jaar na diagnose of verwijzing naar het Prinses Máxima Centrum) volledig uitgevoerd voor de algemene patiëntenpopulatie?

Onderzoek	1 x per kwartaal	Jaarlijks
Groei: lengte, gewicht, puberteitsstadium, schedelomtrek		2X PER JAAR
Endocrinologie TSH, FT4, PTH, 25OH-vitD >8jr (V)/9jr(M): LH, FSH, testosteron of oestradiol Bij afwijkende groeicurve (tot uitgegroeid): IGF1, GFBP3, skeletleeftijd, consult endocrinoloog		X
Tandarts		2 X PER JAAR
> 10-12 jaar: consult KNO-arts: screening hoofdhals-tumoren; laagdrempelig biopteren van verdachte laesies (mondholte zelfscreening)	X	
♀ > 11-13 jaar consult gynaecologie (inspectie vulva en indien seksueel actief of >18jaar, indien mogelijk, cervixcytologie) Aandacht voor menstruatiepatroon, vervroegde menopauze, kinderwens, evt. hormonale substitutie, evt. vruchtbaarheidspreservatie Overweeg AMH als maat voor ovariële reserve Zwangerschapscontroles in perinatologisch centrum		X
Psychosociale aandachtspunten (bv gebruik KLIK voor inventarisatie psychosociale aandachtspunten) Diagnose Stamceltransplantatie 12 jaar 16 jaar (transitie)	X	

5. Aanbeveling: Betrekking van internationaal tumor board

“Momenteel wordt een Europese virtuele tumorboard voor FA voorbereid, het wordt aanbevolen die te betrekken bij patiënten bij wie hoofd-hals tumoren zijn gediagnosticeerd.”

Vertaalslag naar evaluatie:

Patiëntenpopulatie: Kinderen en jongvolwassenen met de diagnose Fanconi anemie (FA) bij wie hoofd-hals tumoren zijn gediagnosticeerd.

Aanbeveling: Betrekken van een Europees virtueel tumorboard voor hoofd-hals tumor bij FA.

Referenties

1. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*. 1994;84(5):1650-5.
2. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*. 2003;101(3):822-6.
3. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*. 2003;97(2):425-40.
4. Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia - clinical and molecular aspects. *Br J Haematol*. 2004;126(2):176-91.
5. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*. 2001;107(4):744-54.
6. Fanconi G. Familiäre infantile perniziösartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). *Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung*. 1927;117:257-80.
7. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*. 2003;101(4):1249-56.
8. Alter BP, Greene MH, Velazquez I, Rosenberg PS. Cancer in Fanconi anemia. *Blood*. 2003;101(5):2072.
9. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*. 2005;105(1):67-73.
10. Dufour C, Corcione A, Svahn J, Haupt R, Poggi V, Beka'ssy AN, et al. TNF-alpha and IFN-gamma are overexpressed in the bone marrow of Fanconi anemia patients and TNF-alpha suppresses erythropoiesis in vitro. *Blood*. 2003;102(6):2053-9.
11. Sondalle SB, Longerich S, Ogawa LM, Sung P, Baserga SJ. Fanconi anemia protein FANCI functions in ribosome biogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(7):2561-70.
12. Dokal I, Tummala H, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure in the pediatric patient. *Blood*. 2022;140(6):556-70.
13. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. *European Fanconi Anemia Research Group*. *Blood*. 2000;96(13):4064-70.
14. Meetei AR, Medhurst AL, Ling C, Xue Y, Singh TR, Bier P, et al. A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M. *Nat Genet*. 2005;37(9):958-63.
15. Levitus M, Waisfisz Q, Godthelp BC, de Vries Y, Hussain S, Wiegant WW, et al. The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. *Nat Genet*. 2005;37(9):934-5.
16. Levitus M, Rooimans MA, Steltenpool J, Cool NF, Oostra AB, Mathew CG, et al. Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. *Blood*. 2004;103(7):2498-503.
17. Levran O, Attwooll C, Henry RT, Milton KL, Neveling K, Rio P, et al. The BRCA1-interacting helicase BRIP1 is deficient in Fanconi anemia. *Nat Genet*. 2005;37(9):931-3.
18. Meetei AR, Levitus M, Xue Y, Medhurst AL, Zwaan M, Ling C, et al. X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. *Nat Genet*. 2004;36(11):1219-24.
19. Offit K, Levran O, Mullaney B, Mah K, Nafa K, Batish SD, et al. Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(20):1548-51.
20. Wagner JE, Tolar J, Levran O, Scholl T, Deffenbaugh A, Satagopan J, et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood*. 2004;103(8):3226-9.
21. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, Barker K, Hanks S, Kalb R, et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*. 2007;39(2):162-4.
22. Seo A, Steinberg-Shemer O, Unal S, Casadei S, Walsh T, Gumruk F, et al. Mechanism for survival of homozygous nonsense mutations in the tumor suppressor gene BRCA1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(20):5241-6.
23. Narod SA, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(8):1656-63.
24. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):814-9.

25. Gennery AR, Slatter MA, Bhattacharya A, Barge D, Haigh S, O'Driscoll M, et al. The clinical and biological overlap between Nijmegen Breakage Syndrome and Fanconi anemia. *Clin Immunol.* 2004;113(2):214-9.
26. Soulier J, Leblanc T, Larghero J, Dastot H, Shimamura A, Guardiola P, et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood.* 2005;105(3):1329-36.
27. Alter BP, Joenje H, Oostra AB, Pals G. Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(7):635-9.
28. Seyschab H, Friedl R, Sun Y, Schindler D, Hoehn H, Hentze S, Schroeder-Kurth T. Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia. *Blood.* 1995;85(8):2233-7.
29. Guardiola P, Kurre P, Vlad A, Cayuela JM, Esperou H, Devergie A, et al. Effective graft-versus-leukaemia effect after allogeneic stem cell transplantation using reduced-intensity preparative regimens in Fanconi anaemia patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2003;122(5):806-9.
30. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, Uchida T, Velagaleti GV, Elghetany MT. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000;117(2):125-31.
31. Alter BP, Scalise A, McCombs J, Najfeld V. Clonal chromosomal abnormalities in Fanconi's anaemia: what do they really mean? *Br J Haematol.* 1993;85(3):627-30.
32. Maarek O, Jonveaux P, Le Coniat M, Derre J, Berger R. Faconi anemia and bone marrow clonal chromosome abnormalities. *Leukemia.* 1996;10(11):1700-4.
33. Tonnies H, Huber S, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood.* 2003;101(10):3872-4.
34. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, Giampietro PF, Batish SD, Huvos AG, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(1):106-12.
35. Kutler DI, Wreesmann VB, Goberdhan A, Ben-Porat L, Satagopan J, Ngai I, et al. Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(22):1718-21.
36. van Zeeburg HJ, Snijders PJ, Joenje H, Brakenhoff RH. Re: Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(12):968; author reply -9.
37. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18(4):483-91.
38. Matar CF, Bou-Fakhredin R, Russo R, Andolfo I, Iolascon A, Taher AT. Recommendations for pregnancy in Fanconi anemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(11):1403-9.
39. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J Hematol.* 2004;77(3):257-67.
40. Fanconi Anemia, standards for clinical care. Eugene, Oregon, USA2003.
41. Pollard JA, Furutani E, Liu S, Esrick E, Cohen LE, Bledsoe J, et al. Metformin for treatment of cytopenias in children and young adults with Fanconi anemia. *Blood Adv.* 2022;6(12):3803-11.
42. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, Aljurf M, Korthof ET, Svahn J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood.* 2013;122(26):4279-86.
43. Guardiola P, Socie G, Li X, Ribaud P, Devergie A, Esperou H, et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood.* 2004;103(1):73-7.
44. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood.* 1995;86(7):2856-62.
45. Kohli-Kumar M, Morris C, DeLaat C, Sambrano J, Masterson M, Mueller R, et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia using matched sibling donors. *Blood.* 1994;84(6):2050-4.
46. Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, Miano M, Di Girolamo G, Bacigalupo A, et al. Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *Br J Haematol.* 2001;112(3):796-805.
47. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, van Weel-Sipman M, Marsh JC, et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors:

- a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2000;95(2):422-9.
48. Zwaan CM, Van Weel-Sipman MH, Fibbe WE, Oudshoorn M, Vossen JM. Unrelated donor bone marrow transplantation in Fanconi anaemia: the Leiden experience. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(5):447-53.
 49. MacMillan ML, Auerbach AD, Davies SM, Defor TE, Gillio A, Giller R, et al. Haematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anaemia using alternate donors: results of a total body irradiation dose escalation trial. *Br J Haematol*. 2000;109(1):121-9.
 50. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquini R, Boulad F, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood*. 2007;109(5):2256-62.
 51. Boulad F, Gillio A, Small TN, George D, Prasad V, Torok-Castanza J, et al. Stem cell transplantation for the treatment of Fanconi anaemia using a fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted related HLA-mismatched peripheral blood stem cell grafts. *Br J Haematol*. 2000;111(4):1153-7.
 52. Chaudhury S, Auerbach AD, Kernan NA, Small TN, Prockop SE, Scaradavou A, et al. Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2008;140(6):644-55.
 53. Smetsers SE, Smiers FJ, Bresters D, Sonneveld MC, Bierings MB. Four decades of stem cell transplantation for Fanconi anaemia in the Netherlands. *Br J Haematol*. 2016;174(6):952-61.
 54. Cancio M, Troullidou Lucas AG, Bierings M, Klein E, de Witte MA, Smiers FJ, et al. Predictors of outcomes in hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2023.
 55. Croop JM, Cooper R, Fernandez C, Graves V, Kreissman S, Hanenberg H, et al. Mobilization and collection of peripheral blood CD34+ cells from patients with Fanconi anemia. *Blood*. 2001;98(10):2917-21.
 56. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, Bierings M, Harris RE, Wagner J, et al. Results of unrelated cord blood transplant in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(9):1073-82.
 57. Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, Ramsay NK, Wagner JE. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood*. 2004;103(3):1147-51.
 58. Zubicaray J, Pagliara D, Sevilla J, Eikema DJ, Bosman P, Ayas M, et al. Haplo-identical or mismatched unrelated donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia: Results from the Severe Aplastic Anemia Working Party of the EBMT. *Am J Hematol*. 2021;96(5):571-9.
 59. Rio P, Navarro S, Wang W, Sanchez-Dominguez R, Pujol RM, Segovia JC, et al. Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. *Nat Med*. 2019;25(9):1396-401.
 60. Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2017;178(1):32-47.
 61. McReynolds LJ, Biswas K, Giri N, Sharan SK, Alter BP. Genotype-cancer association in patients with Fanconi anemia due to pathogenic variants in FANCD1 (BRCA2) or FANCN (PALB2). *Cancer Genet*. 2021;258-259:101-9.
 62. Bierings M, Bonfim C, Peffault De Latour R, Aljurf M, Mehta PA, Knol C, et al. Transplant results in adults with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2018;180(1):100-9.
 63. Peffault de Latour R, Soulier J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. *Blood*. 2016;127(24):2971-9.
 64. Smetsers SE, Takkenberg JJ, Bierings MB. [Care for patients with rare diseases]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158:A7960.
 65. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. 2018;103(1):30-9.
 66. Olson TS. Management of Fanconi anemia beyond childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):556-62.
 67. McDonagh JE, Kelly DA. Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers. *Pediatr Clin North Am*. 2003;50(6):1561-83, xi-xii.
 68. McLaughlin SE, Diener-West M, Indurkha A, Rubin H, Heckmann R, Boyle MP. Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1160-6.
 69. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR. Health care transition: youth, family, and provider perspectives. *Pediatrics*. 2005;115(1):112-20.

70. Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008;111(12):5515-23.

Bijlagen

Bijlage 1: Het perspectief van de volwassen patiënt

Zorg voor jongeren en volwassenen met Fanconi anemie: het perspectief van de patiënt.

Fanconi anemie kan niet langer gezien worden als een exclusieve kinderziekte (64). Naar schatting 80% van de FA patiënten wordt nu ouder dan 18 jaar (65) door betere (h)erkenning van de diversiteit van de ziekte, grote verbetering van stamceltransplantatie resultaten, betere ondersteunende zorg en vroege detectie (66). Alhoewel de gezondheidsuitdagingen van volwassen FA patiënten worden beschreven in de grote registraties (International Fanconi Anemia Registry, NIH, German Fanconi Anemia Registry), zijn er geen prospectieve studies die zich richten op volwassenen met FA. De complexe, wisselende en veelzijdige gezondheidsproblemen die uniek zijn voor volwassenen met FA worden pas sinds een paar jaar duidelijk en vragen om een patiëntgerichte multidisciplinaire levensloop aanpak.

Alle volwassenen met FA hebben zowel gemeenschappelijke als geheel uiteenlopende uitdagingen. Wat ze allemaal gemeen hebben is een op jonge leeftijd al sterk verhoogd risico op een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (met name de mondholte), en bij vrouwen de anogenitale regio, hetgeen een frequente intensieve screening behoeft.

Er zijn 3 subgroepen volwassenen met FA te onderscheiden:

- Volwassenen die tijdens hun jeugd zijn gediagnosticeerd maar niet getransplanteerd, welke regelmatig hematologische controles behoeven, en mogelijk tijdens de volwassenheid in verband met beenmergfalen een stamceltransplantatie nodig hebben
- De groeiende groep volwassenen met FA die tijdens hun jeugd een stamceltransplantatie hebben ondergaan en waar de follow-up en behandeling van niet-hematologische FA uitdagingen en korte en lange termijn complicaties van stamceltransplantatie centraal staan.
- Volwassenen die de diagnose FA als volwassene hebben gekregen, vaak vanwege een klinisch atypische kanker diagnose of een abnormale respons op chemotherapie of radiotherapie. Soms wordt de diagnose gesteld omdat een familielid met FA is gediagnosticeerd

Transitie naar volwassenenzorg.

Er zijn geen 'best practices' bekend voor de transitie naar volwassenenzorg bij FA. Een gecoördineerd transitieproces lijkt bij andere chronische ziekten (67-69) de best te bewandelen weg:

- De transitie moet gezien worden als een proces, niet een abrupte overgang.
- Succesvolle transities kunnen het best tijdens de late tienerjaren gestart worden, en educatie van de familie en de patiënt over de toekomstige transitie is belangrijk.
- De timing van de transitie moet geïndividualiseerd worden en niet afhankelijk zijn van leeftijd.

Psychosociale uitdagingen voor volwassenen met FA.

De transitie richting volwassenheid is een proces dat door een chronische aandoening als FA, gecompliceerd kan zijn. Uitdagingen variëren van het te beschermend zijn van ouders in de delicate balans tussen veiligheid en de weg naar volwassenheid / onafhankelijkheid, tot leren omgaan met de uitdagingen van FA gerelateerd aan het vinden van een partner, studie en werk, huwelijk, kindwens, groter wordende risico's op kanker, financiële uitdagingen, en zorgen over verzekeringen.

Er zijn geen studies specifiek gericht op Fanconi anemie, maar een studie naar volwassen overlevenden van ALL, toont aan dat zij meer functionele beperkingen qua mentale gezondheid en beperkingen in activiteiten hebben, in vergelijking met hun broers en zussen (70). Daarnaast zijn ze minder vaak getrouwd, afgestudeerd, aan het werk, en hebben ze minder vaak een zorgverzekering. Het is de verwachting dat volwassenen met FA dezelfde uitdagingen zullen ervaren. Daarom is het belangrijk dat aan volwassenen met FA support wordt aangeboden op het gebied van scholing, werk en psychosociale begeleiding. Therapietrouw kan een grote uitdaging zijn, in het bijzonder in de transitie naar volwassenheid, waarin daarnaast risicogedrag zoals zonnebaden, roken en alcohol

drinken kan voorkomen. Daarnaast is sociale isolatie en afstand tot leeftijdsgenoten zonder FA een uitdaging voor jong volwassenen met FA Contact met lotgenoten kan behulpzaam zijn in deze.

Conclusie

De zorg voor volwassenen met FA betreft een kleine groep mensen met variabele problematiek waarbij het hoge risico op hoofd-halskanker gemeenschappelijk is. De zorg vindt plaats in een ingewikkeld zorglandschap (internisten, KNO-artsen/hoofd-halschirurgen, gynecologen, psychosociale zorg, endocrinologen) en vraagt om afstemming en hulp bij het formuleren van een individueel zorgplan. In Utrecht wordt dit ingevuld in een samenwerking van het kinder FA team (Máxima en WKZ), de afdelingen hematologie, endocrinologie, KNO, hoofd-halschirurgie, oncologie en gynaecologie van het WKZ/AZU en de LATER polikliniek van het Prinses Máxima Centrum. Verpleegkundig specialisten spelen hierin een centrale rol. Centralisatie van deze zorg is belangrijk. In Nederland lijkt het aannemelijk dat meer dan 2-3 teams zal betekenen dat er onvoldoende ervaring kan worden opgebouwd Europese samenwerking in b.v. een virtuele tumorboard en een patiëntenplatform is een dringend gevoelde behoefte.

Bijlage 2: Overzicht van relevante expertise in Nederland – laboratoria

Chromosoom breuk onderzoek

Dit onderzoek is in enkele klinisch genetisch centra beschikbaar. Sinds voorjaar 2025 niet meer in Utrecht.

De test kan het makkelijkst worden aangevraagd in het Radboud UMC, Nijmegen.
[Genoom Diagnostiek - Aanvraagstelsel](https://order.radboudumc.nl/genetics) (<https://order.radboudumc.nl/genetics>) is de link.
(zoek op chromosoombreuk of MMC).

Omdat een MMC test planning vraagt mbt kweken en controle samples graag vooraf wel even telefonisch met hen overleggen ([024-3613799](tel:024-3613799)). Contactpersonen bij het Radboudumc zijn Guillaume van der Zande en Dineke Westra. Het bloed kan gewoon via de post verstuurd worden, en hoeft dus niet met spoed ergens afgeleverd te worden. De uitslag zal per post verstuurd worden, maar kan ook digitaal per zorgmail worden verzonden.

Voor nadere informatie: genoomdiagnostiek@umcutrecht.nl of via Dienstdoende geneticus divisie genetica UMC Utrecht.

DNA-diagnostiek

Dit onderzoek is in het Radboud UMC, UMC Utrecht en UMCG beschikbaar.
Voor inhoudelijk overleg kan contact gezocht worden met de betrokken (expertisegebonden) labspecialisten van de betreffende laboratoria voor genoomdiagnostiek:

UMC Utrecht: tel: 088– 7554090 , e-mail:
Radboud UMC: tel: 024-3613799, e-mail: gen@radboudumc.nl
UMCG: tel: 050 361 7233, e-mail: genoomdiagnostiek@umcg.nl

Specifieke expertise:
Laboratorium voor DNA- en eiwitdiagnostiek
VU medisch centrum – locatie Medische Faculteit
Van der Boechorststraat 7
1081 BT AMSTERDAM
Tel. 020 - 44 48278
E-mail: DNAdiagnostiek@vumc.nl

VU medisch centrum
Sectie Tumorbiologie, Afd KNO-Hoofd/halschirurgie
Prof. dr. Ruud H. Brakenhoff
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel: 020-44 40953
Email: rh.brakenhoff@vumc.nl

Bijlage 3: Toelichting moleculaire diagnostiek (kiembaandiagnostiek)

DNA-onderzoek naar genen die bekend betrokken kunnen zijn bij FA wordt aangeboden in het laboratorium genomdiagnostiek van het Radboud UMC, UMC Utrecht en UMCG.

Naam centrum	Website	Naam genpanel	Aantal genen	Versie (dd okt 2022)	Gevraagd volume bij diagnostiek in bloed (EDTA bloed, kunstof buis paarse dop)
Radboud UMC	https://order.radboudumc.nl/genetics	WES erfelijk beenmergfalen en/of predispositie voor hematologische maligniteiten	173	DG 3.4	2 x 3-6 ml Bij neonaten min 1-2 ml
UMC Utrecht	Genoomdiagnostiek aanvragen - UMC Utrecht	Genpanel beenmergfalen	120	BMF01v22.1	2x 10 ml 2x 2ml bij kinderen
UMCG	Aanvragen genomdiagnostiek (umcg.nl)	Genpanel Fanconi anemie	8	Niet beschikbaar	7 ml 3-5ml bij pasgeborenen of kleine kinderen

Contactgegevens:

Radboud UMC: tel: 024-3613799, e-mail: gen@radboudumc.nl

UMC Utrecht: tel: 088- 7554090 , e-mail: genoomdiagnostiek@umcutrecht.nl

UMCG: tel: 050-3617233, e-mail: genoomdiagnostiek@umcg.nl

Bijlage 4: Expertise netwerken in het buitenland

FANCONI ANEMIA RESEARCH FOUNDATION (FARF) : Amerikaanse patiëntenvereniging, gericht op samenwerking met artsen en onderzoekers. Jaarlijks symposium: wereldwijd toonaangevend platform voor onderzoek en patiënten-contact.

www.Fanconi.org

Hier zijn ook behandelrichtlijnen beschikbaar in verschillende talen.

Deze zijn uitvoerig en beslaan het hele scala van mogelijke problematiek, als voorbeeld: Een hoofdstuk over hand-afwijkingen en –chirurgie.

Diverse andere hulpbronnen.

Bijlage 5: Nuttige informatie over Fanconi anemie voor ouders/patiënten en professionals

VOOR OUDERS / PATIËNTEN

VERENIGING KINDERKANKER NEDERLAND (VKN) Werkgroep Fanconi anemie

Kinderkankernederland.nl

Fanconianemie.nl : ook verschillende links naar andere informatieve sites

OOK VOOR HULPVERLENERS

Nhg.org/zeldzame-ziekten/fanconi-anemie

Voorlichtingsmateriaal voor hulpverleners (huisartsen, tandartsen) die nog onbekend zijn met Fanconi anemie.

Bijlage 6: Informed consent

In het Máxima wordt de zgn Over de drempel PIF veel gebruikt. Hiermee wordt niet voorzien in het prospectief verzamelen van data, daarom worden onderstaande PIFs gebruikt.

[PIF ouders](#)

[PIF 12-15 jaar](#)

[PIF vanaf 16 jaar](#)