Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe
Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen e.V.

Familiäre Leukämie- und Lymphomerkrankungen (2025)

Familiäre Leukämie- und Lymphomerkrankungen

Univ.-Prof. Dr. med. Tim Ripperger, PhD, Universitätsklinikum Münster, und
Prof. em. Dr. med. Brigitte Schlegelberger, Medizinische Hochschule Hannover

Genetische Untersuchungen von Krebszellen sind fester Bestandteil der onkologischen Diagnostik und aus der modernen Krebstherapie nicht mehr wegzudenken. Das Wissen um bestimmte genetische Veränderungen hilft Ärzten auch bei der Diagnostik und Therapie von „bösartigen“ Erkrankungen der blutbildenden Zellen, den sogenannten hämatologischen Neoplasien.

Ein Paradebeispiel ist in diesem Zusammenhang die Philadelphia-Translokation, das genetische Kennzeichen der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML). Bei dieser Translokation kommt es zu einem Austausch genetischen Materials zwischen den langen Armen eines Chromosoms 9 und eines Chromosoms 22. Dies führt zur Verbindung der beiden Gene *ABL1* und *BCR*, woraus das Fusionsgen *BCR::ABL1* hervorgeht. Die fusionierten Genanteile führen zur Bildung eines permanent aktiven Signalmoleküls. Dieses unkontrollierte Wachstumssignal hebelt Kontrollmechanismen innerhalb der Zellen aus und verschafft den genetisch veränderten Zellen Vorteile gegenüber genetisch nicht veränderten „gesunden“ Zellen. Durch die gezielte medikamentöse Hemmung des Signalmoleküls kann die Erkrankung bei vielen Betroffenen über einen langen Zeitraum gut kontrolliert werden.

Neben solch klassischen Chromosomenveränderungen werden in zunehmendem Maße auch andere genetische Veränderungen zur Klassifizierung von Akuten und Chronischen Leukämien, Myelodysplastischen und Myeloproliferativen Neoplasien sowie Lymphomen herangezogen. Hierbei handelt es sich zum Teil um genetische Veränderungen, die nur durch molekulargenetische Methoden, zum Beispiel durch Sequenzierungen der genetischen Information von Tumorzellen, festgestellt werden können. Sequenzierung meint hier in der Regel die Bestimmung der Abfolge der einzelnen Bausteine der Erbinformation, das heißt der DNA (Desoxyribonukleinsäure; im Englischen *desoxyribonucleic acid*). Genetische Veränderungen, die für die Entstehung und/oder das Voranschreiten einer Krankheit von Bedeutung sind, werden als krankheitsrelevante genetische Veränderungen bezeichnet. Ein Beispiel sind krankheitsrelevante Veränderungen des *NPM1*-Gens bei der Akuten Myeloischen Leukämie (AML), deren Vorhandensein von entscheidender prognostischer Relevanz ist. Neben genetischen Veränderungen, die einzelne DNA-Bausteine betreffen, kann es in der genetischen Information auch zu größeren Verlusten (Deletionen) oder Zugewinnen (Duplikationen) kommen, die Anteile eines Gens bzw. einzelne oder auch mehrere Gene betreffen können.

Alle diese genetischen Veränderungen sind im Laufe des Lebens in einer Zelle entstanden. Sie umgehen Kontrollmechanismen in der Zelle und im Zusammenspiel mit anderen Zellen, sodass die Zelle „entarten“ kann und so den Ausgangspunkt für eine sporadische Leukämie oder ein sporadisches Lymphom bildet. Die ursächlichen genetischen Veränderungen sind hierbei nur in den Krebszellen vorhanden und werden als **somatische genetische Veränderungen** bezeichnet.

Im Gegensatz hierzu gibt es selten auch krankheitsrelevante „angeborene“ Genveränderungen, die mit einer **genetischen Neigung (Disposition)** zur Entwicklung von Leukämie- und/oder Lymphomerkrankungen verbunden sind. Bei diesen **konstitutionellen Veränderungen,** die im Englischen als *germ line* Varianten bezeichnet werden, handelt es sich um genetische Veränderungen, die von Geburt an vorhanden sind und in der Regel alle Zellen des Körpers einer Person betreffen. Die Veränderungen sind von einem Elternteil ererbt oder bei der betroffenen Person neu entstanden. Seit geraumer Zeit werden Erkenntnisse zur genetischen Disposition für hämatologische Neoplasien gesammelt. Neben den klassischen somatischen Genveränderungen finden sich diese seit 2016 auch in internationalen Klassifikationen hämatologischer Neoplasien als eigene Erkrankungsgruppe wieder. Im Kontext myeloischer Erkrankungen wird hier formal zwischen den folgenden Erkrankungsgruppen unterschieden:

a) myeloische Neoplasien **ohne andere Symptome/Beschwerden** – eine Gruppe von Erkrankungen, die ehemals als rein familiäre Leukämien bezeichnet wurde,

b) myeloische Neoplasien **mit assoziierten Thrombozytenerkrankungen**, das heißt, dass unabhängig von einer möglichen hämatologischen Neoplasie zu wenig oder nicht funktionstüchtige Thrombozyten (Blutplättchen) vorliegen, die bei der Blutgerinnung bedeutsam sind und

c) myeloische Neoplasien **mit zusätzlichen Symptomen/Beschwerden**, die verschiedene Organsysteme betreffen können.

Neben dieser Klassifikation aus der Perspektive einer bestehenden myeloischen Neoplasie, die sich auch in den 2022 aktualisierten internationalen Klassifikationsschemata wiederfindet, ist zu beachten, dass ein Teil der Erkrankungen auch die Wahrscheinlichkeit für lymphatische Neoplasien erhöht. Zudem treten genetische Dispositionen für hämatologische Neoplasien auch im Rahmen von **genetischen Tumorrisikosyndromen** auf, bei denen dann auch erhöhte Wahrscheinlichkeiten für andere Krebserkrankungen vorliegen können.

Ein Beispiel für ein genetisches Tumorrisikosyndrom ist das sogenannte ***„constitutional mismatch repair deficiency Syndrom“*** **(CMMRD)**, das bereits im Kindesalter mit einem erhöhten Risiko für T-Zell-Lymphome, für akute lymphatische Leukämien (ALL) und einige andere Krebserkrankungen einhergeht. Ursache dieser autosomal-rezessiven Erkrankung sind angeborene konstitutionelle Veränderungen in Genen, die Fehler bei der Verdopplung der DNA korrigieren. Geschwister von Betroffenen sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 in 4 (25 %) ebenfalls betroffen. Die Identifizierung von solchen genetischen Veränderungen ist für die Betroffenen und ihre Familien bedeutsam, da sie eine **eindeutige ursächliche Diagnose** erlauben und durch gezielte, effektive **Früherkennungsprogramme** die Sterblichkeit gesenkt werden kann. So sind bei dieser Erkrankung z.B. aufgrund des erhöhten Risikos für Darmkrebs regelmäßige Darmspiegelungen von großer Bedeutung. Hinzu kommt, dass auch bei Eltern Betroffener in der Regel ein deutlich erhöhtes Krebsrisiko besteht, sodass spezifische Maßnahmen empfohlen werden. Der Nachweis der ursächlichen genetischen Veränderung erlaubt es aber auch, gesunde Angehörige, zum Beispiel Geschwister, genetisch zu untersuchen. Genetische Untersuchungen von Personen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Symptome der Erkrankung aufweisen, nennt man **prädiktive genetische Untersuchungen**. Mit ihrer Hilfe kann festgestellt werden, ob gesunde Angehörige ein erhöhtes Krebsrisiko haben oder nicht.

Ein Beispiel für eine Leukämiedisposition mit assoziierter Thrombozytenerkrankung ist die **„Familiäre Plättchenerkrankung mit Neigung zu myeloischen Neoplasien“** (**FPDMM**, *familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancies; platelet* (engl.) = Plättchen/Thrombozyten). Die genetische Grundlage dieser Erkrankung sind konstitutionelle Veränderungen des *RUNX1*-Gens. Betroffene haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer Myelodysplastischen Neoplasie (MDS) oder an einer AML zu erkranken. Zudem treten gehäuft auch Akute Lymphatische Leukämien der T-Zellen (T-ALL) und seltener auch andere hämatologische Neoplasien auf. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt, d.h. Betroffene geben die ursächliche genetische Veränderung unabhängig vom Geschlecht mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 in 2 (50 %) an eigene Kinder weiter. Die klinischen Verläufe der Erkrankung können bei Betroffenen - auch innerhalb einer Familie - sehr unterschiedlich sein und Betroffene entwickeln nicht immer klinische Beschwerden oder eine hämatologische Neoplasie. Eine FPDMM kann unabhängig vom Alter vermutet werden, wenn bei Personen mit einer hämatologischen Neoplasie zuvor eine Erkrankung der Blutplättchen

bekannt war oder bei genetischen Untersuchungen der Krebszellen *RUNX1*-Genveränderungen nachgewiesen werden, die möglicherweise konstitutionell vorliegen. Es ist zu beachten, dass nicht bei allen Betroffenen ein Mangel oder eine gestörte Funktion der Blutplättchen besteht. Entsprechend unauffällige Befunde oder das Fehlen von Blutgerinnungsstörungen erlauben es somit nicht, eine FPDMM per se auszuschließen.

Klinisch ist es auch hier von erheblicher Bedeutung, die Erkrankung zu erkennen, um Betroffene über mögliche Früherkennungsuntersuchungen zu informieren, die Möglichkeit der Vererbung bzw. prädiktive genetische Untersuchungen zu thematisieren und Familienspenden bei **Stammzelltransplantationen** zu vermeiden, wenn Angehörige die ursächliche konstitutionelle Veränderung des *RUNX1*-Gens ebenfalls tragen. Es wurden zudem erste Therapiestudien begonnen, die durch den Einsatz verschiedener Medikamente versuchen, die Thrombozytenzahl zu erhöhen beziehungsweise die Funktionseinschränkung der Blutplättchen zu minimieren. Inwiefern dies auch das Risiko für hämatologische Neoplasien mindern kann, ist offen.

Neben den beiden beispielhaft genannten und in ihren Grundzügen erläuterten Erkrankungen, die mit einem erhöhten Leukämie-/Lymphom-Risiko verbunden sind, gibt es zahlreiche weitere seltene Erkrankungen, bei denen aufgrund konstitutioneller genetischer Veränderungen ein erhöhtes Krebsrisiko im blutbildenden System und/oder anderen Organsystemen besteht. Darüber hinaus gibt es jedoch auch viele betroffene Familien, in denen **keine ursächliche genetische Veränderung in bekannten Risikogenen identifiziert werden kann, obwohl**

- überdurchschnittlich häufig bei Verwandten Leukämien und/oder Lymphome und auch andere Krebserkrankungen diagnostiziert wurden,
- mehrere Generationen betroffen sind,
- einzelne Betroffene an mehreren Krebserkrankungen, inkl. Leukämien und Lymphomen, erkrankt sind und/oder
- einzelne Betroffene sehr jung an einer bestimmten hämatologischen Neoplasie erkrankt waren und/oder zusätzliche Symptome (z.B. Blutbildveränderungen, körperliche Fehlbildungen) aufweisen.

In solchen Fällen können bei Verdacht auf eine seltene genetische Erkrankung gegebenenfalls umfassende genetische Untersuchungen helfen, eine Diagnose zu stellen oder im Rahmen von Forschungsprojekten neue Erkrankungen zu definieren. Diese umfassenden Untersuchungen des gesamten Erbguts (Genomsequenzierungen) sind beispielsweise im Rahmen des Modellvorhabens Genomsequenzierung an verschiedenen universitären Zentren möglich [siehe www.aok.de/gp/ambulante-pflege/modellvorhaben-64d-sgb-v-1].

Abschließend lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Der Verdacht auf eine genetische Disposition ergibt sich aus der Zusammenschau der Krankengeschichte, Hinweisen aus den genetischen Untersuchungen der Krebszellen sowie der Familiengeschichte.
- Es bedarf zusätzlicher wissenschaftlicher Untersuchungen, um weitere „Risikogene“ zu identifizieren, mehr über die bereits bekannten Erkrankungen zu erfahren und letztlich neue Therapieansätze und Früherkennungsprogramme zu entwickeln. Entscheidend hierfür sind die Bereitschaft der betroffenen Familien, sich für solche Untersuchungen zur Verfügung zu stellen, sowie die offene und enge Kooperation von klinisch tätigen Ärzten und Wissenschaftlern.
- Es ist entscheidend, möglicherweise betroffene Familien zu identifizieren und eine humangenetische Beratung zu empfehlen. Sie kann ein erster Schritt sein, um - unabhängig vom Klinikalltag in ruhiger und angemessener Atmosphäre - die Aufarbeitung einer möglichen genetischen Ursache einzuleiten, Fragen zu klären und möglichen Ängsten, die mit genetisch bedingten Erkrankungen verbunden sein können, früh und adäquat zu begegnen.
- Darüber hinaus wird zur optimalen Betreuung betroffener Familien ein interdisziplinäres Netzwerk aus klinisch tätigen Ärzten und Humangenetikern benötigt, die Betroffene in enger Zusammenarbeit strukturiert betreuen, wissenschaftliche Begleitforschung und Projekte unterstützen und so gemeinsam mit den Betroffenen die medizinische Versorgung schrittweise verbessern.

Am Institut für Humangenetik beteiligen wir uns im Rahmen nationaler und internationaler Kooperationen (z.B. dem MyPred-Konsortium (www.mypred.de), dem European Reference Network (ERN) PaedCan und ERN GENTURIS sowie der fokussierten Arbeitsgruppe der *European Hematology Association* (EHA), *specialized working group (SWG) on genetic predisposition to blood cancer*) aktiv daran, die

klinischen Betreuung und Diagnostik zu optimieren sowie ein besseres Verständnis der genetischen Disposition zu hämatologischen Neoplasien, insbesondere im Kontext der FPDMM, zu erzielen.

Ein besseres Verständnis der Krankheitsprozesse, die zunehmende Identifikation und strukturierte Betreuung von betroffenen Familien und deren Langzeitbeobachtung an spezialisierten Zentren werden die klinische Versorgung von familiären Leukämie- und Lymphomerkrankungen zukünftig weiter verbessern.

Kontakt:
Universitätsklinikum Münster (UKM), Centrum für Medizinische Genetik, Klinik für Medizinische Genetik
Univ.-Prof. Dr. med. Tim Ripperger, PhD

Für die Anmeldung zur genetischen Beratung nutzen Sie bitte die E-Mail-Adresse medizinische-genetik@ukmuenster.de oder die Telefonnummer +49 251 83-55424.

Autorenkontakt
Univ.-Prof. Dr. med. Tim Ripperger, PhD, Universitätsklinikum Münster, Centrum für Medizinische Genetik, Klinik für Medizinische Genetik, Domagkstraße 40, 48149 Münster, E-Mail: tim.ripperger@ukmuenster.de
und
Prof. em. Dr. med. Brigitte Schlegelberger, Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Humangenetik, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen

autosomal-dominanter Erbgang:
Bei einem autosomal-dominanten Erbgang befindet sich das relevante Gen für das vererbte Merkmal auf einem der 22 Körperchromosomen, d.h. einem Chromosom ohne Bedeutung für das Geschlecht. Autosomen liegen doppelt in unseren Zellen vor, sodass wir in jeder Zelle zwei Kopien des relevanten Gens tragen. Die Krankheit, das heißt im aktuellen Fall die Neigung zu hämatologischen Neoplasien, tritt auf, wenn eine der beiden Genkopien krankheitsrelevant verändert ist. Die krankheitsrelevante Veränderung wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 in 2 (50%) an Kinder vererbt. Das Erkrankungsrisiko für Menschen, die eine krankheitsrelevante Veränderung des relevanten Gens tragen, ist abhängig von der Erkrankung.

autosomal-rezessiv:
Bei einem autosomal-rezessiven Erbgang befindet sich das relevante Gen für das vererbte Merkmal auf einem der 22 Autosomen, d.h. einem Chromosom ohne Bedeutung für das Geschlecht. Autosomen liegen doppelt in unseren Zellen vor, sodass wir in jeder Zelle zwei Kopien des relevanten Gens tragen. Die Krankheit, das heißt im aktuellen Fall die Neigung zu hämatologischen Neoplasien, tritt nur auf, wenn beide Genkopien krankheitsrelevant verändert sind. Geschwister von Betroffenen sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 in 4 (25%) ebenfalls Träger von zwei krankheitsrelevant veränderten Genkopien. Das Erkrankungsrisiko für Menschen, die zwei krankheitsrelevant veränderte Kopien des relevanten Gens tragen, ist abhängig von der Erkrankung. Um die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Nachkommen von Betroffenen beurteilen zu können, sind in der Regel genetische Untersuchungen der Partner notwendig.

Disposition:
Neigung zur Entstehung einer Krankheit. Die Krankheit, das heißt im aktuellen Fall eine hämatologische Neoplasie, tritt bei Betroffenen häufiger auf als im Bevölkerungsdurchschnitt. Das Erkrankungsrisiko ist abhängig von der jeweiligen Erkrankung und kann leicht, mittel oder stark sein.

familiäre Leukämie / familiäres Lymphom:
in einer Familie gehäuft auftretende Leukämie bzw. gehäuft auftretendes Lymphom

genetische Disposition:
krankheitsrelevante genetische Veränderungen, die zur Entwicklung von Krankheiten neigen lässt

genetisches Tumorrisikosyndrom:
Erbliche Erkrankung, die aufgrund von krankheitsrelevanten genetischen Veränderungen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Krebserkrankungen in Verbindung steht

hämatologisch:
das Blut und die blutbildenden Organe betreffend

hämatologische Neoplasie:
bösartige Neubildung, die von Blutzellen oder ihren Vorläuferzellen ausgeht

Humangenetik:
Medizinisches Fachgebiet, das sich mit der Vererbungslehre des Menschen befasst und im Gesundheitssystem genetische Beratungen und genetische Untersuchungen für Betroffene und gesunde Ratsuchende anbietet.

lymphatische Vorläufer-Zellen:
Zellen, aus denen sich lymphatische Zellen, z.B. die natürlichen Killerzeller sowie die B- und T-Lymphozyten, als Unterformen der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) entwickeln

lymphatische Neoplasie:
bösartige Neubildung, die von lymphatischen Zellen oder ihren Vorläuferzellen ausgeht

molekulargenetisch:
die molekularen Grundlagen der Gene betreffend

Neoplasie:
bösartige Neubildung

myeloische Vorläufer-Zellen:
Zellen im Knochenmark, aus denen sich die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), Blutplättchen (Thrombozyten) sowie die Mastzellen, Granulozyten und Monozyten als Unterformen der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) entwickeln

myeloische Neoplasie:
bösartige Neubildung, die von myeloischen Zellen oder ihren Vorläuferzellen ausgeht

sporadische Erkrankungen
Erkrankungen, die im Gegensatz zu familiär gehäuft auftretenden genetisch bedingten Erkrankungen „zufällig“ auftreten, Einzelne betreffen und nicht auf Basis einer genetischen Disposition entstehen