



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Kritische Evaluation klinischer, morphologischer und
molekulargenetischer Parameter in der Differentialdiagnostik
myeloproliferativer Neoplasien**

Autor: Eva-Maria Roelofsen
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Georgia Metzgeroth

Die Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit häufig überlappenden klinischen, morphologischen und molekulargenetischen Charakteristika, wodurch die Zuordnung zu den einzelnen Entitäten erschwert wird.

In der vorliegenden Arbeit wurden die vor Erscheinen der aktuellen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008 als Polycythaemia vera (PV), essentielle Thrombozythämie (ET) oder primäre Myelofibrose (PMF) klassifizierten MPN (n=123) der III. Medizinischen Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, nach den neuen Kriterien der revidierten „*WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2008*“ reevaluiert. Des Weiteren wurden die einzelnen Diagnosekriterien der WHO-Klassifikationen aus den Jahren 2001 und 2008 mit Hinblick auf ihren Nutzen für die Diagnostik der einzelnen Entitäten sowie ihren Zugewinn zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der einzelnen MPN gegeneinander bewertet. Nach aktuellen molekulargenetischen Erkenntnissen erfolgte bei allen MPN ein Screening auf entsprechende Mutationen, um weitere Einblicke in die Inzidenz von molekulargenetischen Markern innerhalb der Gruppe der MPN zu erhalten.

Durch die Entdeckung neuer Mutationen, allen voran der *JAK2V617F*-Mutation, die auch neu hinzugekommenes Diagnosekriterium in der aktuellen WHO-Klassifikation ist, ist die Abgrenzung zu sekundären reaktiven Veränderungen einfacher geworden. Jedoch ist die *JAK2V617F*-Mutation genau wie andere Diagnosekriterien auch gemeinsames Merkmal verschiedener MPN, so dass sie nicht wesentlich zur Differentialdiagnose beiträgt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Knochenmarkhistologie für die exakte Diagnosefindung ein unsicherer Parameter ist. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose war eine Zuordnung der MPN durch die Histologie in 24/33 (73%) der PV, 19/30 (63%) der ET und 10/12 (83%) der PMF möglich. Besonders die Unterscheidung ET zu PMF scheint durch die Histologie bei Frühformen selten sicher möglich zu sein. Auch die in den Diagnosekriterien einer PMF aufgeführten Nebenkriterien liegen bei 20/30 (67%) der ET-Patienten vor. Leukozytose und Thrombozytose treten bei allen drei Hauptentitäten der MPN auf. Lediglich die für die PV festgelegte Erhöhung des Hämoglobinswertes >18,5 g/dl bei Männern bzw. >16,5 g/dl bei Frauen sowie die Leukoerythroblastose bei der PMF sind spezifische Diagnosekriterien der PV bzw. der PMF, die nicht bei den jeweils anderen Entitäten vorliegen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die aktuelle Version der WHO-Klassifikation eine präzisere Unterscheidung klonaler von sekundären/reaktiven Erkrankungen ermöglicht. Die einzelnen Diagnosekriterien sind jedoch nicht aussagekräftig genug, um in jedem einzelnen Fall eine sichere Zuordnung zu einer Entität zu treffen. Häufig kann die Zuordnung zu einer Entität nur im zeitlichen Verlauf vorgenommen werden.

Es bleibt abzuwarten, ob in Zukunft weitere Mutationen entdeckt werden, die für eine Entität spezifisch sind und somit eine schnelle und präzise Diagnose erlauben. Dieses wäre vor allem im Hinblick auf die seit kurzem zur Verfügung stehenden spezifischen Therapien wie beispielsweise den JAK-Inhibitoren oder der allogenen Stammzelltransplantation von zunehmender Bedeutung.

Mannheim, den 07.10.2012

Prof. (apl.) Dr. med. Georgia Metzgeroth