



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

**Klinische Bedeutung von FIP1L1-PDGFR, KIT D816V, JAK2 V617F
und der quantitativen Tryptaseexpression bei Patienten mit
Hypereosinophilie unklarer Signifikanz**

Autor: Roland Umbach
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. A. Reiter

Das 2003 erstbeschriebene *FIP1L1-PDGFR*-Fusionsgen ist die häufigste, mit einer klonalen Eosinophilie assoziierte molekulare Aberration. Der morphologische Phänotyp entspricht einer Eosinophilie-assoziierten myeloproliferativen Neoplasie (MPN-eo) und wird im klinischen Alltag auch als chronische Eosinophilenleukämie (CEL) bezeichnet. Mittlerweile sind über 50 Fusionsgene bei MPN-eo/CEL beschrieben worden. Des Weiteren können auch Punktmutationen, z.B. *KIT* D816V oder *JAK2* V617F, bei MPN-eo/CEL nachgewiesen werden. Da *KIT* D816V für die Diagnose einer systemischen Mastozytose (SM) charakteristisch ist, wird dann eine SM-HES/CEL diagnostiziert. MPN-eo, CEL und SM-HES/CEL überlappen sich in ihren klinischen Charakteristika so stark, dass eine sichere Differentialdiagnose aufgrund klinischer und morphologischer Charakteristika schwierig ist. Einer der wichtigsten Parameter ist der bei diesen Entitäten unterschiedlich stark erhöhte Serumtryptasespiegel, der allerdings aus Unkenntnis sehr häufig nicht bestimmt wird.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 426 Fälle einer Eosinophilie unklarer Signifikanz nach bestmöglichem Ausschluss sekundärer Ursachen auf das Vorhandensein von *FIP1L1-PDGFR*, *KIT* D816V und *JAK2* V617F untersucht. An positiven Proben erfolgte die Etablierung und Validierung einer Polymerase-Kettenreaktion zur quantitativen Bestimmung der Tryptaseexpression. Die relative Anzahl der Tryptasetranskripte wurde in Bezug zur Transkriptanzahl des Referenzgens *ABL* bestimmt. Der gebildete *TRYP/ABL*-Quotient ermöglichte den quantitativen Vergleich der Tryptaseexpression bei den verschiedenen Entitäten.

Eine molekulare Aberration wurde in 86 Fällen bei 426 analysierten Patienten identifiziert: *FIP1L1-PDGFR* (n=55, 12%), *KIT* D816V (n=14, 3%) und *JAK2* V617F (n=17, 4%). Eine Koexistenz von *KIT* D816V und *JAK2* V617F wurde bei 3 Patienten entdeckt. Das Vorliegen einer *KIT* D816V- und/oder *JAK2* V617F-Mutation war mit einer negativen Prognose der Patienten assoziiert. Die mediane Tryptaseexpression war bei *FIP1L1-PDGFR* positiver CEL ($TRYP/ABL=0,114$) und *KIT* D816V positiver SM-HES/CEL ($TRYP/ABL=0,124$) im Vergleich zur medianen Expression beim HES ($TRYP/ABL=0,026$) und einer gesunden Kontrollgruppe ($TRYP/ABL=0,028$) signifikant erhöht. Die mediane Tryptaseexpression bei *JAK2* V617F positiven MPN ($TRYP/ABL=0,045$) war im Vergleich zu HES und Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht. Die Bestimmung des *TRYP/ABL*-Quotienten trägt somit klar zur Unterscheidung einer klonalen von einer nicht-klonalen Eosinophilie bei.

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht die starke Relevanz molekulargenetischer Analysen in der Abklärung der nicht-klonalen/reaktiven und klonalen Eosinophilie gerade im Zeitalter der zielgerichteten Therapie. Die Diagnostik sollte neben einem Screening auf *FIP1L1-PDGFR* auch die Mutationsanalysen auf *KIT* D816V und *JAK2* V617F umfassen, für die es – wie auch für das *FIP1L1-PDGFR*-Fusionsgen – Inhibitoren als therapeutische Optionen gibt. Nach einer negativen *FIP1L1-PDGFR*-Mutationsanalyse kann die Messung der Tryptaseexpression richtungsweisend für die weiterführenden molekulargenetischen Untersuchungen sein. Ein erhöhter *TRYP/ABL*-Quotient sollte ein Screening auf *KIT* D816V zur Folge haben.