

-Zusammenfassung-

Jeremias Verweyen

Dr. med.

Genetische Diagnostik bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie ist eine seltene Form der pulmonalen Hypertonie und entsteht durch fehlerhafte Abbauprozesse von thromboembolischem Material in den Pulmonalarterien und Umbauprozesse in den Gefäßwänden der kleinen Arterien distal der persistierenden thrombotischen Obstruktionen. In der Pathophysiologie der pulmonal arteriellen Hypertonie kommt es je nach Entität ebenfalls zum Remodeling der Gefäßwände der Arteriolen, was auf Parallelen in der Pathophysiologie dieser beiden Arten der pulmonalen Hypertonie hinweist. Im Gegensatz zu der pulmonal arteriellen Hypertonie, wurde bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie bisher lediglich in Einzelfällen von einer genetischen Komponente berichtet, eine generelle genetische Diagnostik bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie wird im Moment nicht empfohlen. Ziel dieser Studie war es bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie nach genetischen Komponenten als Risikofaktor oder Ursache der Krankheit zu suchen. Hierfür wurde, aufgrund der Gemeinsamkeit der beiden Krankheiten, ein Panel genutzt, das speziell für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie ausgelegt war, und zusätzlich mit Sanger-Sequenzierung die zwei häufigsten Gene, die als genetische Ursache einer Thrombophilie bekannt waren, *Faktor 2* und *Faktor 5*, untersucht. Diese Studie war die erste, in der Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie auf sämtliche bekannten und im Verdacht dazu stehenden pulmonalarterielle Hypertonie-auslösende Gene untersucht wurden. Die Panel-Untersuchung erfolgte mittels Next-Generation-Sequencing. Es konnte eine pathogene Variante im *BMPR2*-Gen, sowie drei pathogene Varianten im *JAK2*-Gen identifiziert werden. Es stellte sich heraus, dass die drei Patienten mit der *JAK2*-Variante eine für myeloproliferative Neoplasien typische „gain-of-function“-Variante aufwiesen, welche wahrscheinlich somatischen Ursprungs war. Die drei Patienten waren passend zu dieser Variante zusätzlich zur chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ebenfalls an den myeloproliferativen Neoplasien Polycythaemia vera, essenzieller Thrombozythämie und primärer Myelofibrose erkrankt. Die in der Studie identifizierte pathogene *BMPR2*-Variante wies weiter auf den Zusammenhang der Pathomechanismen zwischen chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie und pulmonal arterieller Hypertonie hin und bestätigte hierdurch zwei weitere Studien, die bereits zuvor *BMPR2*-Varianten bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie beschrieben hatten. Das Auffinden der *JAK2*-Varianten und der myeloproliferativen Neoplasien weist auf einen Zusammenhang zwischen der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie und myeloproliferativen

Neoplasien als möglichen Risikofaktor hin. Die seit 2015 gültige Leitlinie zu chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie beinhaltet myeloproliferative Neoplasien im Gegensatz zur vorangegangenen Version von 2009, vermutlich wegen des Ausbleibens weiterer berichteter Fälle, nicht mehr. Diese Studie könnte Anreize dazu liefern myeloproliferative Neoplasien erneut als Risikofaktoren der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie in der nächsten Version der Leitlinien in Erwägung zu ziehen. Ferner bestätigt diese Studie den Ansatz, dass der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie und der pulmonal arteriellen Hypertonie nicht nur viele Vorgänge in der Pathophysiologie, sondern auch in seltenen Fällen der Genetik gemein sind. Für die Empfehlung einer genetischen Diagnostik bei allen Patienten mit chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie in den Leitlinien sind jedoch weitere Studien mit größeren Studienpopulationen notwendig.