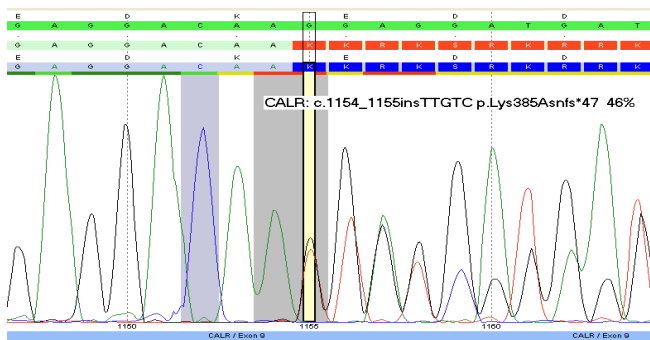


## Calreticulin (CALR) Mutationen bei Myeloproliferativen Neoplasien (MPN)

### Medizinischer Hintergrund

Myeloproliferative Neoplasien entstehen vermutlich immer auf dem Boden erworbener (somatischer) Mutationen einzelner Gene. Jüngere Untersuchungen ermittelten Mutationen in CALR als (nach JAK2) zweithäufigste genomische Aberration bei Myelofibrose (MF) und essentieller Thrombocythämie (ET).<sup>1,2</sup> CALR-Mutationen (i.d.R. Deletionen oder Insertionen) finden sich bei 67-88% der JAK2 negativen ET oder MF; bislang immer gegenseitig ausschließend mit JAK2 oder MPL Mutationen. Der hier dargestellte Befund eines unserer Patienten mit V.a. ET zeigt eine Insertion von 5bp in CALR:



Gemäß WHO<sup>3</sup> 2008 wären CALR Mutationen bereits heute als diagnostisches *Major Kriterium* für MF, bzw. *Kriterium 4* bei ET einzustufen: WHO 2008 Major Kriterium für MF: „... JAK2 or other clonal marker (e.g. MPL W515K/L)“; WHO 2008 Kriterium 4 für ET: „... JAK2 or other clonal marker (e.g. MPL W515K/L)...or in the absence: no evidence for reactive thrombosis“.

### Differentialdiagnostische Relevanz

Bei Polycythaemia vera (PV) wurden im Gegensatz zu JAK2 Mutationen bisher nie CALR Mutationen gefunden.

### Prognostische Relevanz

CALR Mutation sind bei ET und MF eher in den Gruppen mit längstem Überleben zu finden.

### Molekulare Stufendiagnostik bei V.a. ET oder MF

Die Vorgehensweise orientiert sich an der Häufigkeit der Mutationen.

- Gezielte Analyse bzgl. JAK2 V617F, falls unauffällig,
- Mutationsanalyse in CALR Exon 9, falls ebenfalls unauffällig,
- Mutationsanalyse in MPL Exons 10,4,11-12.

Die Suche nach seltenen Mutationen von JAK2 (z.B.: Exon 12) erscheint zunächst entbehrlich. Bei CALR Mutationsbefund, scheidet eine PV bereits aus. Ist auch nach erweiterter Mutationssuche keine Mutation in JAK2, CALR oder MPL aufzufinden, kann bei V.a. MF oder ET ein Test auf Mutationen von TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, IDH1/IDH2, SRSF2 und CBL erwogen werden (teils prognostisch!).<sup>4,5</sup>

### Molekulare Stufendiagnostik bei V.a. PV

Zusammen mit wiederholt erhöhtem Hämatokrit, d.h. Hb-Wert >18.5 g/dl für Männer od. >16.5 g/dl bei Frauen (ggfs. auch nicht erklärbarer Anstieg von >2 g/dl, falls Basiswert gut dokumentiert), lässt sich die PV durch den Mutationsnachweis von JAK2V617F in 97% der Fälle bereits bestätigen.

Fehlt die typische JAK2 Mutation für V617F, zeigen 50% dieser 617F neg. PV eine der selteneren Mutationen von JAK2 (z.B. kleinere Deletionen im Exon 12). Der Phänotyp entspricht dann oft der „isolierten Erythrozytose“.

Ist trotz erweiterter Mutationssuche keine Mutation in JAK2 aufzufinden, kann ein Test auf Mutationen von TET2, DNMT3A, EZH2 und IDH1/IDH2 erfolgen. Die Bestimmung von Erythropoetin hat für die PV nur eine klinische Sensitivität von ca. 80%.

### Differentialdiagnose MDS/MPN

Bei den MDS sind insges. ca. 8% der RA, RARS oder RAEB positiv für eine CALR Mutation, außerdem 12% der RARS-T (MDS/MPN overlap Syndrom).

**Auf weiterführende Diagnostik wird in unseren Befunden hingewiesen. Bei V.a. MPN bitte immer an den molekulargenetischen Ausschluss von BCR-ABL denken!**

### Methode

PCR, Fragmentlängenanalyse und Sequenzierung Exon 9 von CALR.

### Material

2 ml EDTA- oder Heparin-Blut oder -Knochenmark

### Abrechnung

Kassenleistung gem. EBM Ziff. 11321, 11322, 11230 bzw. GOÄ-Ziff. 3922, 3926, 80

### Ansprechpartner

Priv. Doz. Dr. med. Ulrich Finckh Tel.: 0231 / 9572 – 231  
Dr. rer. nat. Thomas Haverkamp Tel.: 0231 / 9572 – 7332

### Literatur

1. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan A.S., et al. N Engl J Med 2013; 369:2379-2390
2. Nangalia J, Massie C.E., Baxter E.J., et al. N Engl J Med 2013; 369:2391-2405
3. zusammengefasst in: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008
4. Brecqueville et al., Genes Chromosomes Cancer 2012 51(8):743-55. doi: 10.1002/gcc.21960. Epub 2012
5. Lasho et al., Abstract 430 54th ASH 2012