



# Eosinophilie – was kommt in Frage?

M. Ebnöther, R. Schoenenberger

Medizinische Klinik, Bürgerspital Solothurn, Solothurn

## Eosinophilie – was kommt in Frage?

### Quintessenz

- Eine Eosinophilie in unseren Breiten-graden ist am häufigsten auf eine allergische Ursache oder Medikamente zurückzuführen, weltweit auf Helminthen-Infektionen.
- Eosinophile Granulozyten sind stark gewebschädigend und können insbesondere zu kardiopulmonalen Dysfunktionen führen.
- Eine Eosinophilie  $>0,7 \times 10^9/L$  soll in der Regel abgeklärt werden.
- Die sorgfältige Anamnese (Allergien, Nahrungsmittel, Reisen) und der Status (Haut, Respirationstrakt, Verdauungstrakt, Splenomegalie) sind die richtungweisenden Eckpfeiler der Diagnostik.
- Die Vermutungsdiagnose einer parasitären Infektion soll neben der Stuhl-diagnostik auch die Serologien für mindestens Strongyloides, Toxocara und Trichinella beinhalten.
- Bei allergischen Erkrankungen kann die Diagnostik mittels IgE-Total und spezifischer IgE und des Nachweises der entsprechenden Allergene im Prick-Test / Patch-Test erfolgen.
- Medikamentöse Eosinophilien erfordern einen Absetzversuch mit einer Bestätigung der anschliessenden Normalisierung der Eosinophilenzahl. Beteiligt sind dabei vor allem Antibiotika, Neuroleptika, Antidepressiva, aber auch Heparine, Antidiabetika, Chemotherapeutika und insbesondere Aspirin und nicht-steroidale Antirheumatika.
- Systemische Erkrankungen benötigen Autoantikörperbestimmungen, bildgebende Verfahren mit Thoraxbild und Sonographie des Abdomens und funktionelle Untersuchungen der betroffenen Organe, um Organschädigungen zu erfassen, während hämatologische Krankheiten zusätzlich eine Knochenmarksuntersuchung erfordern.
- Das Hypereosinophiliesyndrom bleibt eine Ausschlussdiagnose.

## Eosinophilie – à quoi penser?

### Quintessence

- *Sous nos latitudes, une éosinophilie est le plus souvent attribuable à une allergie ou à des médicaments, et partout ailleurs à des infections helminthiques.*
- *Les granulocytes éosinophiles sont très toxiques pour certains tissus et peuvent notamment provoquer des dysfonctions cardiopulmonaires.*
- *Une éosinophilie  $>0,7 \times 10^9/l$  doit généralement être investiguée.*
- *Une anamnèse fouillée (allergie, aliments, voyages) et le status (peau, tractus respiratoire et digestif, splénomégalie) sont les meilleurs éléments d'orientation vers le diagnostique.*
- *La suspicion d'infection parasitaire doit comprendre l'examen des selles, la sérologie pour au moins strongyloides, toxocara et trichinella.*
- *Dans les pathologies allergiques, le diagnostic peut se faire par dosage des IgE totales et spécifiques et recherche des allergènes par pricktest / patchtest.*
- *Les éosinophilies médicamenteuses imposent l'arrêt du médicament et la confirmation de la normalisation ultérieure du nombre d'éosinophiles. Sont surtout impliqués les antibiotiques, les neuroleptiques et les antidépresseurs, mais aussi l'héparine, les antidiabétiques, les chimiothérapeutiques et surtout l'aspirine et les antirhumatismeaux non stéroïdiens.*
- *Les pathologies systémiques imposent le dosage d'anticorps, l'imagerie diagnostique avec radiographie du thorax et échographie abdominale, de même que les examens fonctionnels des organes touchés pour en rechercher les lésions, et les pathologies hématologiques exigent en plus un examen de la moelle osseuse.*
- *Le syndrome hyperéosinophilique reste un diagnostic par exclusion.*

Traduction Dr G.-A. Berger

## Eosiniphilia – what are the possibilities?

### Summary


- In our latitudes eosiniphilia is usually attributable to allergy or drugs, and on the worldwide level to helminth infection.
- Eosinophilic granulocytes cause severe tissue damage and may in particular result in pulmonary dysfunction.
- Eosiniphilia  $>0.7 \times 10^9/l$  usually requires diagnostic workup.
- Careful history (allergies, diet, travel) and status (skin, respiratory tract, digestive tract, splenomegaly) are the chief diagnostic pointers.
- A presumptive diagnosis of parasitic infection requires serology for at least *Strongyloides*, *Toxocara* and *Trichinella* in addition to stool tests.
- Allergic disorders can be diagnosed by total IgE and specific IgE and demonstration of allergens in prick test / patch test.
- Drug-induced eosiniphilias require withdrawal of the drugs with confirmation of subsequent normalisation of the eosinophil count. The drugs chiefly concerned are antibiotics, neuroleptic agents and antidepressants, and also heparins, antidiabetic drugs, chemotherapeutic agents and in particular aspirin and non-steroidal antirheumatic drugs.
- Systemic disorders require antibody determinations, imaging procedures with chest film and abdominal ultrasound as well as functional investigations of the affected organs to determine organ damage, while haematological disorders require additional bone marrow investigations.
- The hypereosiniphilia syndrome remains a disease requiring an eliminating diagnosis.

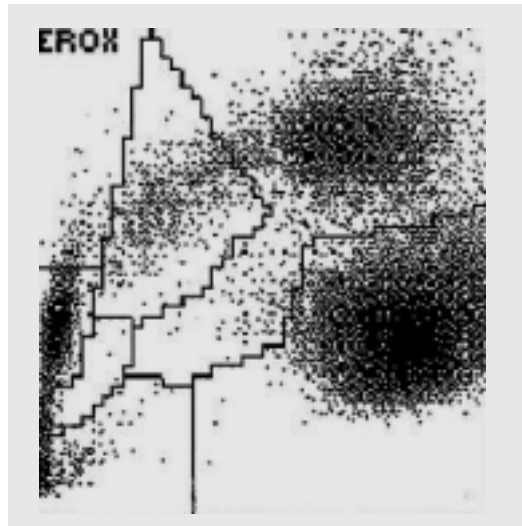
Translation R. Turnill, MA

\* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 753 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch).

\* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 753 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch).

## Einleitung

Aufgrund der Verbreitung der automatisierten Blutbildanalyse, mit welcher Eosinophile im Rahmen der Leukozytendifferenzierung in 3–5 Populationen als eigene Population abgegrenzt werden können, stossen wir immer häufiger zufällig auf Eosinophilien (Abb. 1 )




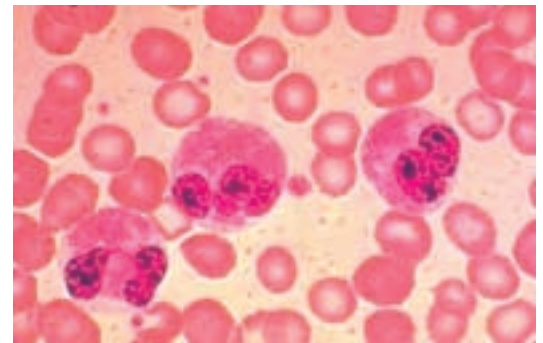
**Abbildung 1.**

Automatisierte Leukozytendifferenzierung in 5 Populationen abhängig von Grösse der Zellen (y-Achse) und Peroxidasegehalt (x-Achse) durch den Hämatologieanalyser ADVIA 120. Rechts oben finden sich neutrophile Granulozyten, rechts unten die Eosinophilen, die in diesem Fall stark vermehrt sind. Im zentral gelegenen dreieckförmigen Feld finden sich die Monozyten, links unten die Lymphozyten und links oben grosse peroxidasenegative Zellen entsprechend atypischen Lymphozyten, Blasten usw., die mikroskopisch weiter differenziert werden müssen.

Bei Fehlen moderner Geräte gelingt der Nachweis nach wie vor einfach und zuverlässig mittels des klassischen Handdifferentialblutbildes, wobei hier die Eosinophilen aktiv gesucht und nicht zufällig gefunden werden. In einer Studie an ambulanten Patienten lag die Inzidenz einer zufällig entdeckten Eosinophilie ( $>0,7 \times 10^9/L$ ) bei 0,1% der Patienten, in 69% dieser Fälle wurde eine Weiterabklärung eingeleitet. In 64% der Patienten konnte eine Ursache dafür eruiert werden, wobei die Eosinophilie in 8% eine Manifestation einer ernsthaften Erkrankung darstellte [1]. Also bei wem, wie und wann die Eosinophilie abklären?

## Definition

Der eosinophile Granulozyt ist ein granulozytärer Leukozyt mit einem bilobären polymorphen Kern und einem Zytoplasma mit vielen Granula, die sich in der Blutbildroutinefärbung nach May-Giemsa-Grünwald rötlich anfärben (Abb. 2 )



**Abbildung 2.**

Mikroskopische Darstellung von drei eosinophilen Granulozyten in der Routinefärbung nach May-Giemsa-Grünwald (MGG). Sie haben typischerweise einen bilobären Kern und ein Zytoplasma, das eosinophile Granula enthält.


Eosinophile werden im Knochenmark gebildet unter dem Einfluss von Interleukin-3, Granulozyten-Makrophagen-stimulierendem Faktor sowie Interleukin-5, das als linienspezifisches Hormon die Ausreifung und Differenzierung bewirkt. Nach Mobilisation ins periphere Blut verbleiben die Eosinophilen mit einer Halbwertszeit von 6–12 Stunden in Zirkulation und treten dann in den Marginalpool oder ins Gewebe über [2]. Dort können sie im Gegensatz zu den Neutrophilen längere Perioden überleben (wahrscheinlich Wochen) und ihre Wirkung entfalten. In der Regel machen die Eosinophilen 1–3% der Gesamtleukozyten im peripheren Blut aus, mit einem oberen absoluten Referenzwert von  $0,35 \times 10^9/L$ . Die Zahl der Eosinophilen variiert mit dem Patientenalter, der Tageszeit, Stress und Umgebungsstimuli, vor allem saisonalen Allergenen. Die zirkadiane Schwankung – mit den höchsten Werten in der Nacht – kann bis zu 40% betragen und ist vermutlich auf die reziproke zirkadiane Schwankung des Kortisols zurückzuführen [3]. Die Abgrenzung zur pathologischen Eosinophilie ist entsprechend schwierig. Die Eosinophilie wird entsprechend ihrem Ausmass in absoluten Zahlen in drei Kategorien unterteilt: mild ( $0,7\text{--}1,5 \times 10^9/L$ ), mässig ( $1,5\text{--}5,0 \times 10^9/L$ ) und schwer ( $>5,0 \times 10^9/L$ ).

## Funktion und Pathophysiologie der Eosinophilen

Eosinophile enthalten in ihren zytoplasmatischen Granula eine Ansammlung inflammatorischer Mediatoren, welche nach Aktivierung freigesetzt werden und zu Entzündungsreaktionen, aber auch Gewebsschädigungen führen können. Der wichtigste und spezifischste ist das Major Basic Protein (MBP). Das MBP ist zytotoxisch durch Zerstörung der Membran-Phospholipid-Doppelschicht, andererseits induziert es die Freisetzung von 5-Hydroxy-Tryptamin, Alpha-Granula-Substanzen und lysosomalen Enzymen

aus Thrombozyten. Es induziert auch die Histaminfreisetzung aus Basophilen und Mastzellen und hemmt sowohl die Gerinnungs- als auch die Komplementkaskade [4]. Ein weiterer Mediator ist das eosinophile kationische Protein (ECP) in der Matrix der Granula, das gewisse Eigenschaften mit dem MBP teilt. Die Toxizität basiert ebenfalls auf der Schädigung der Lipidmembranen. Es wirkt aber gleichzeitig auch als Porin auf die Zellwand. Die Freisetzung dieser Mediatoren kann auch zu einer Schädigung des körpereigenen Gewebes führen. Bereits ab einer Eosinophilenzahl von  $10\text{--}20 \times 10^9/\text{L}$  im peripheren Blut muss mit raschen Organdysfunktionen gerechnet werden, insbesondere einer kardialen Schädigung. Die eigentliche Phagozytose von Bakterien, Pilzen und Protozoen ist deutlich weniger effektiv als bei den neutrophilen Granulozyten [4].

### Die Differentialdiagnose der Eosinophilie

Für die Weiterabklärung einer Eosinophilie ist die Klassifikation in verschiedene Schweregrade hilfreich (Tab. 1 ). Milde Eosinophilien haben häufig eine allergische Ursache, kommen aber auch bei Parasitenbefall, Haut- und gastrointestinalen Krankheiten vor. Mässige Eosinophilien sind häufiger bei rheumatologischen Erkrankungen, Tumoren und pulmonalen Eosinophiliesyndromen. Eine schwere Eosinophilie kommt am häufigsten vor beim Hypereosinophiliesyndrom und bei Parasitenerkrankungen im gewebesinvasiven Stadium. In Industrieländern ist die häu-

figste Ursache einer Eosinophilie die Atopie, weltweit sind es Infektionen mit Helminthen [2].

### Diagnostischer Ablauf

Der wichtigste Schritt ist die sorgfältige Anamnese: Sie muss aktiv frühere Allergien erfassen, inklusive Heuschnupfen, Asthma und andere Atopien. Wichtig sind Allergene am Arbeitsplatz und zu Hause, insbesondere Haustiere. Auch eine detaillierte und auf tropische Reiseziele fokussierte Reiseanamnese mit der Frage nach Expositionen bzgl. Moskitos, kontaminiertem Wasser (Bilharziose) oder Lebensmitteln (Askariiden) muss erhoben werden. Medikamenteneinnahmen müssen dokumentiert werden, insbesondere auch von alternativmedizinischen Präparaten, die der Patient nicht als Medikamente wahrnimmt. Auch eine allfällige Steroidmedikation inklusive Dauer und Dosierung ist wichtig (auch parenterale Anwendung). Die Anamnese muss auch die Ernährungsgewohnheiten umfassen (Waldbeeren, Kresse usw.), insbesondere auch den Verzehr von rohem oder wenig gekochtem Fleisch (Trichinose, Bandwürmer) oder rohen Fischen (Heringe! [Anisakiasis]). Allgemeinsymptome und B-Symptome, welche auf einen Tumor hindeuten könnten, sollten ebenso erfragt werden wie Hinweise auf eine endokrine Störung im Sinne einer Nebenniereninsuffizienz. Mögliche Organdysfunktionen sollten über die entsprechenden Symptome wie Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Husten und zentralneurologische Störungen erfragt werden.

Der Verlauf der Eosinophilie – soweit bekannt – kann im Rahmen der Abklärung als Orientierung dienen: Eine relativ tiefe, stabile Eosinophilie spricht für eine chronische Helminthose oder ein allergisches Geschehen. Eine frische schwere Eosinophilie mit Abnahme über Wochen spricht für das invasive Stadium einer Helminthose oder eine medikamentös-allergische Reaktion. Eine über Jahre fluktuierende Eosinophilie kommt bei der Toxocarose vor. Eine zunehmende Eosinophilie wird bei myeloproliferativen und Autoimmunerkrankungen gesehen. Die schwere Eosinophilie über mehr als 6 Monate ohne bekannte Ursache kann schliesslich Ausdruck eines idiopathischen Hypereosinophiliesyndromes sein.

In der klinischen Untersuchung müssen neben Hautveränderungen (in etwa 50% der Eosinophilien) insbesondere der Respirationstrakt inklusive Nase sowie die Lymphknoten und das Abdomen genau untersucht werden. Eine Hepato- und/oder Splenomegalie und Zeichen von Organdysfunktionen im Sinne einer Herzinsuffizienz, pulmonale Symptome im Rahmen einer Pneumonitis, Diarrhoe und neurologische Symptome wie Vigilanzstörungen und Ataxie sind wichtige Indikatoren einer relevanten Eosinophilie.

**Tabelle 1. Ätiologie der Eosinophilie entsprechend dem Schweregrad.**

Mild ( $0,7\text{--}1,5 \times 10^9/\text{L}$ )
Allergische Rhinitis
Hautkrankheiten / Ekzeme
Extrinsisches Asthma
Medikamentenreaktionen
Gastrointestinale Krankheiten
Parasitäre Krankheiten
Mässig ( $1,5\text{--}5,0 \times 10^9/\text{L}$ )
Parasitäre Krankheiten
Intrinsisches Asthma
Medikamentenreaktionen
Rheumatologische Erkrankungen (Periarteriitis nodosa)
Pulmonales Eosinophiliesyndrom
Tumoren
Schwer ( $>5,0 \times 10^9/\text{L}$ )
Parasitäre Krankheiten
Viszerale Larva migrans mit <i>Toxocara canis</i> oder <i>Toxocara cati</i>
Gewebsmigration der Helminthen im Larvenstadium (z.B. <i>Ascaris</i> , <i>Trichina</i> , Hakenwurm, <i>Strongyloides</i> )
Hypereosinophiliesyndrom

### **Parasitäre Infektionen (Protozoen und Helminthen)**

Klassischerweise führen Infektionen mit Parasiten zu einer Eosinophilie, dazu gehören vor allem gewisse Trematoden = Saugwürmer (Schistosoma/Bilharziose, Fasciola), Zestoden = Bandwürmer (Echinococcus, Taenien) und Nematoden = Fadenwürmer (Hakenwürmer, Askariden, Strongyloiden), insbesondere gewebsinvasive Nematoden-/Larveninfektionen (Toxocara, Filarien, Trichinella, viszerale Larva migrans). Die Eosinophilie entsteht während der gewebsinvasiven Krankheitsphase. Eine schwere Eosinophilie tritt demnach auf bei Askariden, Bilharziose (Schistosomen), Hakenwürmern, Trichinellose, Toxocarose und Filariosen. Im Gegensatz dazu verursachen Protozoen und nicht invasive Helminthen praktisch nie eine Eosinophilie. Einzig die Durchfallerreger *Isospora belli* und die fakultativ pathogene *Dientamoeba fragilis* können mit einer Eosinophilie einhergehen. Die Nematodeninfektionen gehören weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten. In einer Untersuchung von Reiserückkehrern aus Deutschland wiesen 4,8% eine Eosinophilie auf [5]. Patienten, die Europa nie verlassen haben, qualifizieren eher für Askariden, Oxyuren, Taenien, Toxocara und Trichinella. Patienten mit einer Tropenanamnese sind Kandidaten für Schistosomen oder Hakenwürmer. Die Symptomatik kann bis 30 Jahre nach der Reise auftreten. Der positive prädiktive Wert der Eosinophilie ( $\geq 8\%$  der Gesamtleukozyten) für eine Helmintheninfektion ist mit 18,9% tief, der negative prädiktive Wert jedoch mit 98,7% in einem guten Bereich. Der positive prädiktive Wert steigt auf 46,6% bei einer Eosinophilie  $\geq 16\%$  [5]. Die diagnostische Signifikanz der Eosinophilie bei Reiserückkehrern ist somit limitiert und gewinnt vor allem zusammen mit anderen Symptomen und Befunden an Bedeutung. Die Stuhluntersuchung kann bei Askariden und Hakenwürmern zur Diagnose führen. Eier im Stuhl werden allerdings erst ausgeschieden bei Geschlechtsreife der Weibchen, was einige Wochen in Anspruch nehmen kann, während die Eosinophilie vorher auftreten kann. Oxyuren lassen sich besser durch den sogenannten Scotch-Test nachweisen (Klebstreifen perianal). Gewisse Helmintheninfektionen lassen sich im Stuhl grundsätzlich schlecht diagnostizieren und benötigen serologische Abklärungen, darunter fallen die Trichinellose, Toxocarose, gewisse Filariosen, die viszerale Larva migrans und die Echinokokkose. Auch die Strongyloidose sowie Askarideninfektion können nach invasiver Infektion besser serologisch als im Stuhl nachgewiesen werden.

Die Klinik ist für gewisse Parasitosen charakteristisch: Husten und Fieber mit Auswurf und wechselnden pulmonalen Infiltraten (ehemals «Löffler-Syndrom») sprechen für Askariden oder Toxocara. Patienten mit einer Toxocara-Infektion

haben auch Fieber, Gewichtsverlust, eine Hepatomegalie ohne Splenomegalie und eine Hypergammaglobulinämie. Anamnestisch findet sich häufig Kontakt mit jungen Hunden. Nächtlicher Analpruritus spricht für Oxyuren. Die Trichinellose kann mit Abdominalbeschwerden, Diarrhoe, periorbitalem Ödem, Myalgien sowie CK-Erhöpfung einhergehen; in der Anamnese findet man meistens den Konsum von ungenügend gekochtem Fleisch. Bandwürmer können auftreten nach Konsum von Löwenzahn oder Kresse und äussern sich mit Fieber, rechtsseitigen Oberbauchschmerzen, Pruritus und Husten [6, 7].

### **Nicht-parasitäre Infektionskrankheiten**

Pilzinfektionen, speziell die Aspergillose und Kokzidioidomykose (endemisch in Texas, Neumexiko, Wüstengebieten von Kalifornien), können zu einer Eosinophilie, bakterielle und virale Infekte in der Akutphase zu einer Eosinopenie führen [3]. Nur wenige bakterielle Infekte, wie Scharlach, Bruzellose, Mykobakteriosen, die Katzenkratzkrankheit und die Chlamydien-Pneumonie [8], führen (selten) zu einer Eosinophilie.

### **Allergische Krankheiten**

In westlichen Ländern sind die allergische Rhinitis und der Heuschnupfen die häufigsten Ursachen einer milden bis mässigen Eosinophilie. Die Patienten haben in der Regel saisonale Symptome, und die Eosinophilenzahl fluktuiert mit dem Schweregrad der Symptome. Im Nasensekret können Eosinophile nachgewiesen werden, während 25–30% der Patienten keine Eosinophilie im Blut aufweisen [8].


Die Atopieanamnese ist häufig typisch: Ekzeme, Heuschnupfen, allergische Konjunktivitis, atopische Dermatitis, Urtikaria und Asthma.

### **Asthma und respiratorische Krankheiten**

Die meisten Patienten mit einem Asthma weisen gelegentlich eine Eosinophilie auf. Interessanterweise ist die Eosinophilenzahl beim intrinsischen Asthma höher als beim extrinsischen Asthma. Die Eosinophilie kann somit auch als Element zur Diagnose beitragen, reflektiert aber sowohl die Krankheitsaktivität als auch ihren allergischen Charakter. Deshalb muss eine starke Eosinophilie bei einem «Asthma» auch an andere seltene Diagnosen denken lassen, wie die Trias mit einer Aspirinintoleranz und Nasenpolypen (M. Widal), eine bronchopulmonale Aspergillose oder ein Churg-Strauss-Syndrom. Die allergische bronchopulmonale Aspergillose kann ein bekanntes Asthma komplizieren und führt zu Fieber, assoziiert mit pulmonalen Infiltraten. Die Eosinophilie und das Asthma sind auch Diagnosekriterien für die systemische allergische Angiitis und Granulomatose vom Typ Churg-Strauss; häufig zeigen sich dabei pulmonale Infiltrate, typischerweise peripher als «Negativbild eines Lungenödems» [9].

Mit einem ähnlichen radiologischen Bild präsentiert sich die chronisch eosinophile Pneumonie, deren Ätiologie unbekannt ist und die zu schweren respiratorischen Symptomen führt.

### Medikamentenallergien

Die Inzidenz von Eosinophilien bei Patienten mit Medikamenteneinnahme beträgt weniger als 0,1%. In der Regel führen allergische Reaktionen auf Medikamente zu einer mässigen Eosinophilie, sie kann aber gelegentlich sehr ausgeprägt sein. Das klinische Bild ist polymorph, kann asymptomatisch sein, sich aber auch mit Fieber, Exanthenen, pulmonalen Symptomen und Infiltraten, Lymphknotenschwellungen, Splenomegalie, Ikterus, kardialer Beteiligung oder sogar Niereninsuffizienz durch eine Hypersensitivitätsvaskulitis manifestieren (Tab. 2 ). Eine Reaktion kann auch erst verzögert nach ein bis mehreren Wochen oder Monaten der Behandlung auftreten. Eine grosse Zahl von Medikamenten kann daran beteiligt sein (Tab. 2). Es gibt unter diesen Medikamenten keine gemeinsamen chemischen oder pharmakologischen Eigenheiten, die für die Entwicklung einer Eosinophilie prädisponieren. Insbesondere bei Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital wird die Reaktion als «Syndrom der Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen» (DRESS-Syndrom) bezeichnet. Nicht so sehr Patienten mit einer atopischen Diathese sind dafür gefährdet, sondern Patienten mit einer Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung. Nach Absetzen der Noxe ist eine Normalisierung der Eosinophilenzahl innert 10 Tagen zu erwarten. Es kann gelegentlich aber auch 5–6 Wochen oder länger dauern [7, 10].

### Hautkrankheiten

Hautveränderungen als Manifestation von Systemerkrankungen mit Eosinophilien sind häufig; es gibt aber auch primäre Hautaffektionen,

welche mit einer Eosinophilie einhergehen. Bei der atopischen Dermatitis, medikamentösen Reaktionen, der eosinophilen Zellulitis (Well's-Syndrom), bei der die Infiltration der Eosinophilen charakteristischerweise auf die Haut beschränkt ist, beim Pemphigus, beim Pemphigoid, bei der Dermatitis herpetiformis und der Psoriasis findet sich häufig eine Eosinophilie.

### Maligne Krankheiten

Bis zu 60% der Neoplasien gehen mit einer milden bis mässigen Eosinophilie einher [8]. Praktisch alle soliden Tumoren, vor allem Karzinome, können mit einer Eosinophilie assoziiert sein. In der Regel ist die Eosinophilie Indikator einer bereits weit fortgeschrittenen, metastasierenden Tumorerkrankung [1, 11]. Nach einer Radiotherapie kann es ebenfalls zu einer Eosinophilie kommen mit einem Maximum nach 1–4 Wochen.

Auch primär hämatologische Krankheiten können mit einer Eosinophilie vergesellschaftet sein wie die akute lymphatische Leukämie, gewisse Formen der akuten myeloischen Leukämie, T-Zell-Lymphome, der Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome. Auch myeloproliferative Syndrome, vor allem die chronisch myeloische Leukämie, und myelodysplastische Syndrome können sich mit einer Eosinophilie manifestieren. Diese Patienten weisen in der Regel eine zusätzliche Klinik mit Allgemeinsymptomen, Fieber, Infektionen, Lymphadenopathie, Hepato- und/oder Splenomegalie auf und zeigen im Blutbild weitere quantitative oder qualitative hämatologische Abnormitäten, die zu einer Weiterabklärung führen [1]. Auch die Mastozytose gehört in die Differentialdiagnose der Eosinophilie.

### Idiopathisches Hypereosinophiliesyndrom

Bei Patienten mit einer persistierenden Eosinophilie nach Ausschluss anderer Ätiologien muss ein Hypereosinophiliesyndrom in Betracht gezogen werden. Definitionsgemäss muss dazu eine Eosinophilie von  $>1,5 \times 10^9/L$  über mehr als 6 Monate vorliegen, ohne Hinweis für einen anderen Grund. Es wurde erstmals 1968 durch Hardy und Anderson beschrieben [12]. Es hat eine männliche Prädominanz und tritt vorwiegend in der Altersgruppe der 20- bis 50jährigen auf. Verschiedene Synonyme bezeichnen das Syndrom in Abhängigkeit der Hauptpräsentation: Löffler-Syndrom, Löffler-Endokarditis parietalis fibroplastica, disseminierte eosinophile Kollagen-Vaskulitis und eosinophile Leukämie. Diese Namen sollten nicht mehr verwendet werden. Die Eosinophilen weisen morphologische Atypien auf, daneben findet sich häufig eine Thrombopenie. Es kommt in verschiedenen Organen zu eosinophilen Infiltraten, die durch die Freisetzung ihrer Mediatoren gewebschädigend wirken und zu einer vorwiegend kardiopulmonalen Dysfunktion führen können. Klinisch

**Tabelle 2. Medikamenteninduzierte allergische Reaktionen mit Eosinophilie [7, 8].**

Medikamentenreaktion	häufige Medikamente
Hautveränderungen	alle, speziell Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Sulfonamide, Chinolone usw.), Gold, Heparine, jodhaltige Kontrastmittel, Amiodaron, Ara C
Interstitielle Nephritis	Gold, Allopurinol, Penicilline, Chinolone
Pulmonale Infiltrate	Nitrofurantoin, Sulfasalazin, NSAR, Litalir, Amphotericin B
Pleuropulmonale Manifestationen	Amiodarone, Bleomycin, Methotrexat
Hepatitis	Phenothiazine, Penicilline, Chlorpropamid, Methotrexat, Allopurinol, Tetrazykline, Methyldopa, Chinolone, Halothan, Statine
Hypersensitivitätsvaskulitis	Allopurinol, Phenytoin, Chinolone, Sulfonamide
Asthma/Nasenpolypen	Aspirin, nicht-steroidale Antirheumatika, ACE-Hemmer, jodhaltige Kontrastmittel
Keine Symptome ausser Eosinophilie	alle, vor allem Gold, Antidepressiva, Antiepileptika, Amiodaron

hat mehr als die Hälfte der Patienten B-Symptome und eine Splenomegalie, daneben kommt es zu Hautmanifestationen, Husten, Dyspnoe, Angioödem und Muskelschmerzen sowie verschiedenen neurologischen Symptomen. Häufig sind zusätzliche Blutbildveränderungen wie eine absolute Neutrophilie, eine Anämie oder Thrombopenie Anlass zur Weiterabklärung.

Die Abgrenzung zur chronischen eosinophilen Leukämie wurde erst in jüngster Zeit neu definiert [13]. Bei der chronischen eosinophilen Leukämie beträgt die Eosinophilie  $>1,5 \times 10^9/L$  im peripheren Blut mit einer Blastenzahl im Blut oder Knochenmark  $<20\%$  (zum Ausschluss einer akuten Leukämie). Daneben müssen die atypische chronisch myeloische Leukämie, die chronisch myelomonozytäre Leukämie und die chronisch granulozytäre Leukämie ausgeschlossen werden. Es muss zudem ein Klonalitätsnachweis der myeloischen Zellen erbracht werden durch Nachweis einer zytogenetischen oder molekulargenetischen Aberration. Das idiopathische Hypereosinophiliesyndrom bleibt somit weiterhin eine Ausschlussdiagnose [13].

#### Immunologische Krankheiten aus dem rheumatologischen und gastroenterologischen Formenkreis

Auch Autoimmunkrankheiten gehen mit einer Eosinophilie einher wie die Churg-Strauss-Vaskulitis in 80%, die Panarteriitis nodosa in 20–30% oder die rheumatoide Arthritis in 12%. Der systemische Lupus erythematodes und die Sarkoidose können sich ebenfalls mit einer


Eosinophilie präsentieren. Bei diesen Erkrankungen bestehen aber in aller Regel richtungweisende Allgemeinsymptome. Zu erwähnen in diesem Zusammenhang ist auch das durch Tryptophan (Lebensmittelzusatz, Schlafmedikation) verursachte Eosinophilie-Myalgie-Syndrom.

Eine Eosinophilie kann bei einer Graft-versus-Host-Reaktion nach Stammzelltransplantationen auftreten [8]. Eine Eosinophilie kann aber auch bei einem Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa oder einer eosinophilen Gastroenteritis vorkommen; letztere ist häufig von einer Atopie neigung begleitet.

#### Andere Ursachen

Die häufigste endokrine Ursache einer Eosinophilie ist die Nebenniereninsuffizienz (17% der Fälle). Das Cholesterolembolesyndrom kann zu einer Eosinophilie führen [6]. Daneben existiert auch eine familiäre autosomal-dominant vererbte Eosinophilie.

#### Laborabklärung und Zusatzuntersuchungen

Die Diagnostik der Eosinophilie ist im wesentlichen abhängig von Anamnese, Status sowie Höhe der Eosinophilie. Die Abklärung sollte forciert werden bei einer mässigen bis schweren Eosinophilie und soll in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer milden, persistierenden Eosinophilie (Abb. 3 ) , wobei das sinnvolle Ausmass der Abklärungen bei einer milden Eo-

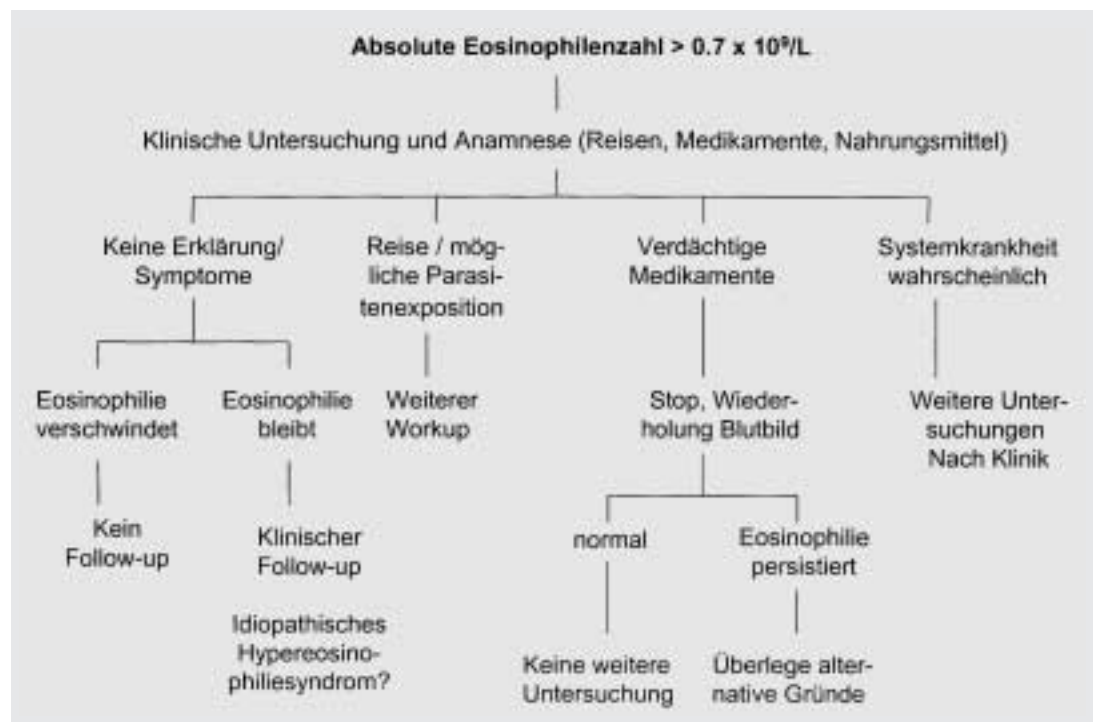


Abbildung 3. Abklärungsschema für die Eosinophilie.

sinophilie umstritten ist. Aus der Anamnese und Klinik ergeben sich die ergänzenden Laborabklärungen:

- Ein Blutaussstrich mit morphologischer Untersuchung der Zellen gehört in jedem Fall zur primären Diagnostik. Denn nicht nur die absolute Zahl der Eosinophilen, sondern auch deren Morphologie spielt insbesondere bei den hämatologischen Erkrankungen eine differentialdiagnostische Rolle.
- Bei Patienten mit Hinweisen auf eine mögliche Parasitose und/oder einer Reiseanamnese sollen Stuhluntersuchungen mit Suche nach Helmintheneiern, Larven oder allenfalls Protozoen erfolgen. Um die Trefferquote zu erhöhen, ist es sinnvoll, diese Untersuchung an verschiedenen Tagen 1–2mal zu wiederholen. Bilharziose, Fasciolose, Echinokokkose, Zystizerkose, Filariose, Toxocarose, Trichinellose, Strongyloidose und Askariose sollen primär serologisch diagnostiziert werden.
- Bei Verdacht auf eine immunologische Systemerkrankung richtet sich die weitere Diagnostik auf die antinukleären Antikörper (ANA), den Rheumafaktor (RF), die antizytoplasmatischen Antikörper (perinukleär und zytoplasmatisch, pANCA, cANCA) und die Komplementkomponenten C<sub>3</sub> und C<sub>4</sub>.
- Bildgebend sollte bei einer Systemerkrankung mit Eosinophilie immer eine Röntgen-thoraxuntersuchung erfolgen, während in einer Sonographie des Abdomens auch Zysten, eine Hepato- und/oder Splenomegalie, Lymphome oder Tumoren diagnostiziert werden können. Eine Echokardiographie gibt Auskunft über die Organbeteiligungen einer

Systemerkrankung mit Eosinophilie, insbesondere beim Hypereosinophiliesyndrom.

- Bei Hinweisen für eine hämatologische Neoplasie schliesslich sollten einerseits Marker, die für einen erhöhten Zell-Turnover sprechen, bestimmt werden wie die Harnsäure und die LDH; zusätzlich muss eine Knochenmarksuntersuchung zur zytologischen, histologischen, zyto-genetischen und allenfalls molekulargenetischen Untersuchung durchgeführt werden, eventuell auch eine Lymphknotenbiopsie. Bei den vermutlich medikamentös bedingten Eosinophilien sollte primär ein Absetzversuch unternommen werden. Bei negativen Abklärungsergebnissen scheint ein Follow-up nach 1–2 Monaten sinnvoll, um das Verschwinden der Eosinophilie zu dokumentieren [8]. Sollte dies nicht der Fall sein, muss eine Neuevaluation erfolgen.

## Ausblick

In Zukunft scheinen sich gewisse Erleichterungen in der Diagnostik von allergischen Krankheiten zu ergeben durch die Bestimmung des ECP, des eosinophilen kationischen Proteins im Serum, das den Aktivitätszustand der eosinophilen Granulozyten widerspiegelt. Auch die parasitologische Diagnostik wird durch die zunehmend verfügbaren serologischen Tests vereinfacht. Trotz alledem bleibt die Eosinophilie ein Phänomen, das erst durch die Anamnese, den Status und die intellektuelle Syntheseleistung aller Befunde durch den Untersucher seine Bedeutung erlangt.

## Literatur

- 1 Bridgen M, Graydon C. Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North American Outpatients: Incidence and clinical significance. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:963–7.
- 2 Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592–600.
- 3 Wardlaw AJ. Eosinophils in the 1990s: new perspectives on their role in health and disease. *Postgrad Med J* 1994;70:536–52.
- 4 Silberstein DS. Eosinophil function in Health and disease. *Crit Rev Oncol/Hematol* 1995;19:47–77.
- 5 Schulte C, Krebs B, Jelinek H, Nothdurft D, von Sonnenburg F, Löscher T. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clin Infect Dis* 2002;34:407–11.
- 6 Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Shepard JO, Ebeling SH, Ellender SM, et al. Weekly clinicopathological exercises. *N Engl J Med* 2002;346:115–22.

- 7 Martinoni E, Cornella F, Castioni J, Bressoud A, Kaeser P. Hypereosinophilie: démarche diagnostique. *Rev Med Suisse Romand* 2003;123:229–31.
- 8 Bridgen ML. A practical workup for eosinophilia. *Postgrad Med* 1999;105:193–210.
- 9 Enright T, Chua S, Lim DT. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Ann Allergy* 1989;62:277–83.
- 10 Huang MS, Hasserjian RP. Case 19–2004: a 12-year-old boy with fatigue and eosinophilia. *N Engl J Med* 2004;350:2604–3612.
- 11 Lowe D, Jorizzo J. Tumor-associated eosinophilia: a review. *J Clin Pathol* 1981;34:1343–8.
- 12 Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968;68:1220–9.
- 13 Bain BJ. Relationship between idiopathic hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukaemia and systemic mastocytosis. *Am J Hematol* 2004;77:82–5.

## Korrespondenz:

PD Dr. med. Ronald Schoenenberger  
Medizinische Klinik  
Bürgerspital  
CH-4500 Solothurn  
[rschoenenberger\\_so@spital.ktso.ch](mailto:rschoenenberger_so@spital.ktso.ch)