

## Entwicklung, Klinik, Formen, Vorgehen, Therapie

# Hypereosinophilie

Urs Steiner<sup>a</sup>, Axel Rüfer<sup>b</sup>, Michael Fricker<sup>c,d</sup>, Arthur Helbling<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Immunologie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>b</sup> Abteilung Hämatologie, Luzerner Kantonsspital

<sup>c</sup> Allergologisch-Immunologische Poliklinik, Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern

<sup>d</sup> Praxisgemeinschaft, Mörigen

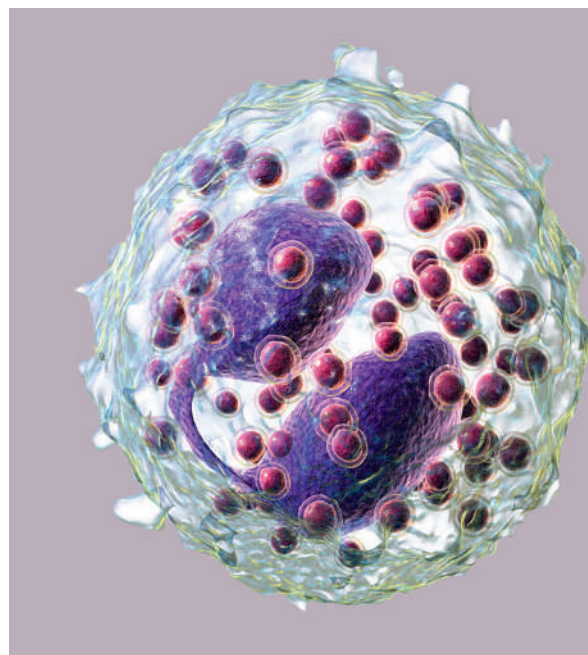
## Wachstum und Entwicklung der eosinophilen Granulozyten

Die eosinophilen Granulozyten wurden 1879 von Paul Ehrlich mittels Eosinfärbung entdeckt und beschrieben. Im peripheren Blut machen die Eosinophilen 1–5% der Leukozyten aus. Die Zahl unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit verminderter Anzahl am frühen Morgen sowie am späten Nachmittag – abhängig vom Kortisolspiegel im Blut.

Die Eosinophilenproduktion und -entwicklung im Knochenmark aus multipotenten Progenitorzellen wird kontrolliert und gesteuert durch Transkriptions- und Wachstumsfaktoren, von denen nach heutigem Wissen Interleukin-(IL)-5 und -3 sowie der *granulocyte-monocyte-colony-stimulating factor* (GM-CSF) die wichtigsten sind. Die genannten Zytokine werden hauptsächlich durch aktivierte T-Lymphozyten, Mastzellen, Gewebestromazellen und von Eosinophilen selbst gebildet [1]. Zur Mobilisierung der Eosinophilen aus dem Knochenmark ins Blut sind IL-5 und Eotaxin von Bedeutung. Die Transitzeit der Eosinophilen im Blut beträgt rund zwölf Stunden, bis sie ins Gewebe (Haut, Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt, Milz, Lymphknoten, Thymus, Uterus) einwandern und dort während Wochen verweilen können. Der Nachweis von Eosinophilen im Blut ist nicht pathognomonisch. Für die Beurteilung einer Eosinophilie ist nicht der relative, sondern der absolute Wert massgebend. Die obere Norm für die Eosinophilen beträgt je nach Labor 0,35–0,7 G/l im peripheren Blut. Bei Werten über der oberen Norm bis 1,5 G/l spricht man von einer milden, bei Werten zwischen 1,5 und 5 G/l von einer moderaten, bei >5 G/l von einer schweren Eosinophilie. Eosinophile sind fähig, Protozoen, Pilze und Bakterien zu phagozytieren, und sind involviert in die Co-Regulation allergisch/immunologischer Abläufe wie der Spätreaktion von Asthma, allergischer Rhinitis oder atopischer Dermatitis.

## Klinisches Bild der Eosinophilie

Das klinische Bild bei einer Eosinophilie ist sehr heterogen, abhängig vom Aktivierungsgrad der Eosinophilen und davon, welches Organ von der Eosinophilen-Infil-



tration betroffen ist. Patienten mit Eosinophilie können jahrelang symptomfrei sein und erst im Verlauf, je nach Organinfiltration, Symptome entwickeln. Organschäden oder -dysfunktionen sind die Konsequenz der durch die aktivierten Eosinophilen ausgeschütteten zahlreichen proinflammatorischen Mediatoren und Zytokine. Eosinophilen-spezifische *basic proteins* wie *eosinophilic cationic protein* (ECP), *eosinophilic peroxidase* (EPO), *eosinophilic major basic proteins* (MBP1 und 2) und *eosinophil-derived neurotoxin* (EDN) wirken direkt toxisch auf Zellen und Mikroorganismen und aktivieren Zellen, Endothel sowie Thrombozyten. Nahezu alle Organe können durch Eosinophile infiltriert werden. Am häufigsten sind Haut (Ekzem), Atemwege (Rhinosinusitis, Asthma), Gastrointestinaltrakt (Ösophagitis, Enteritis), Herz (Perimyokarditis/-fibrose) und Nervensystem (Neuropathie, Mononeuritis) betroffen, aber auch das Gerinnungssystem kann aktiviert werden, was zu vermehrter Thromboseneigung bis hin zur Entwicklung einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) führen kann.



Urs Steiner

**Tabelle 1:** Definition und Klassifizierung von Hypereosinophilie (HE) und Hypereosinophilem Syndrom (HES); adaptiert nach [3].

Blut-Eosinophilie	obere Norm (0,35–0,7)–1,5 G/l
Hypereosinophilie (HE)	>1,5 G/l in zwei Messungen innerhalb von vier Wochen
Familiäre HE (HE <sub>FA</sub> )	Pathogenese unklar
HE unklarer Signifikanz (HE <sub>US</sub> )	Keine Ursache findbar
Primäre (klonale/neoplastische) HE (HE <sub>N</sub> )	Myeloproliferative oder lymphoproliferative Formen der HE
Sekundäre/reaktive Hypereosinophilie (HE <sub>R</sub> )	Nichtklonale HE
Hypereosinophiles Syndrom (HES)	HE mit zusätzlichem Organbefall

## Formen und Bedeutung der Eosinophilie

Eine Eosinophilie kann passager, periodisch oder chronisch auftreten. Wenn im peripheren Blut innerhalb von vier Wochen zweimal eine Eosinophilie von >1,5 G/l objektiviert oder wenn eine Gewebeeosinophilie nachgewiesen werden kann, spricht man von einer Hypereosinophilie (HE). Die Hypereosinophilie wird unterteilt in sekundäre/reaktive Hypereosinophilie (HE<sub>R</sub>), Hypereosinophilie unklarer Signifikanz (HE<sub>US</sub>), die sehr seltene familiäre Hypereosinophilie (HE<sub>FA</sub>), deren genetische Ursache unklar ist, und primäre Hypereosinophilie mit klonaler/neoplastischer Ursache (HE<sub>N</sub>). Besteht eine der obengenannten Hypereosinophilieformen und besteht zusätzlich ein Eosinophilen-induzierter Organschaden, spricht man von einem Hypereosinophilen Syndrom (HES). Kann keine Ursache des HES objektiviert werden, geht man von einem idiopathischen HES aus [2]. Wie bei anderen kausal nicht erklärbaren Erkrankungen gelingt mit der Weiterentwicklung der Diagnostik immer häufiger eine Zuordnung, mit in Folge laufender Änderung der Einteilung (Tab. 1).

### Hypereosinophilie unklarer Signifikanz

Patienten mit HE<sub>US</sub> sind asymptomatisch bezüglich der Hypereosinophilie, eine Ursache ist nicht eruierbar. Eine regelmässige klinische Kontrolle bei diesen Patienten ist aber wichtig, da sich auch nach Jahren eine Organbeteiligung entwickeln oder sich eine hämatologische oder autoimmune Ursache herauskristallisieren kann.

### Sekundäre/reaktive Hypereosinophilie

Die meisten Eosinophilien entsprechen einer reaktiven/sekundären Form (HE<sub>R</sub>) infolge von Allergien, Medikamentenreaktionen, Hauterkrankungen (atopische Dermatitis), Parasitosen (v.a. von mehrzelligen endo-

parasitären Organismen wie Helminthen), Kollagenosen (z.B. systemischer Lupus erythematodes), Vasculitiden (z.B. granulomatöse Polyangiitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis), eosinophilen Pneumopathien (z.B. idiopathische akute oder chronische eosinophile Pneumonie, allergisch bronchopulmonale Aspergillose) oder treten im Rahmen maligner Prozesse auf. Dabei handelt es sich vor allem um hämatologische Neoplasien wie das Hodgkin-Lymphom, T-Zell-Lymphom oder die akute lymphoblastische Leukämie. Aber auch solide Tumoren können eine Eosinophilie induzieren. Während weltweit – häufig endemisch – Parasitosen Hauptgrund für eine Eosinophilie sind, sind es in unseren Breitengraden allergische Erkrankungen (allergische Rhinitis, allergisches Asthma, Berufsasthma) oder eine Reaktion auf Medikamente. In sehr seltenen Fällen kann bei Patienten mit Eosinophilie und periodischen Angioödemem ein Gleich-Syndrom diagnostiziert werden.

Bei Hypereosinophilie mit ekzematösen oder zum Teil pustulösen Hautveränderungen und vermehrten Infektionen bereits im Kindesalter muss an einen Immundefekt gedacht werden, wie zum Beispiel das Hyper-IgE-Syndrom, dem eine Mutation im STAT3-Gen zugrunde liegt, das Omenn-Syndrom, bei dem häufig eine Mutation im RAG1/2-Gen nachgewiesen werden kann, oder das Wiskott-Aldrich-Syndrom, das durch eine Mutation im WAS-Gen auf dem X-Chromosom induziert wird, um nur einige zu nennen.

### Primäre/klonale Formen der Hypereosinophilie

Wenn keine sekundäre Ursache gefunden wird, ist eine primäre/klonale Hypereosinophilie (HE<sub>N</sub>) auszuschliessen. Es wird zwischen myeloproliferativen Formen (M-HE) und lymphozytären Formen (L-HE) unterschieden. Myeloische Neoplasien wie die Systemische Mastozytose (SM), chronisch myeloische Leukämie (CML), eine akute myeloische Leukämie (AML), das Myelodysplastische Syndrom (MDS) oder die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) können einhergehen mit einer Hypereosinophilie. Weitere myeloische Formen der Hypereosinophilie können induziert sein durch Fusionsproteine mit konsekutiver permanenter Tyrosinkinaseaktivität, verursacht durch Fusionsgene wie das FIP1L1-PDGFR-alpha/-beta oder den *fibroblast growth factor receptor 1* (FGFR1). Kann eine myeloische Hypereosinophilie keiner der oben genannten Formen zugeordnet werden, spricht man von einer chronischen Eosinophilenleukämie, nicht anders spezifiziert (CEL, NOS). Meist geht die Eosinophilie bei M-HE mit Spleno-/Hepatomegalie einher. Im Labor sind Vitamin B<sub>12</sub> und Tryptase häufig erhöht. Typischerweise sind Männer im Alter von 20–50 Jahren betroffen.

Bei der lymphozytär-induzierten Hypereosinophilie (L-HE) handelt es sich um einen kombiniert klonalen und reaktiven Prozess. Dabei induzieren abnorme T-Lymphozytenklone, die häufig einen CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>-Phänotyp aufweisen, durch Sezernierung eosinophilopoetischer Zytokine eine vermehrte Ausreifung eosinophiler Vorstufen und ein verlängertes Überleben reifer Eosinophiler. Die B-Zell-Stimulation kann eine polyklonale Hypergammaglobulinämie verursachen. Die Patienten weisen initial typischerweise Hautsymptome auf. Die Transformation der pathologischen T-Zellen in ein peripheres T-Zell-Lymphom ist möglich (Tab. 2 und 3).

**Tabelle 2:** Differentialdiagnose der Eosinophilie.

#### Reaktive/sekundäre Eosinophilie

- Protozoen-/Helmintheninfektion
- Allergien
- Allergisch bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)
- Medikamentenreaktion
- Atopisches Ekzem
- Graft-versus-Host-Erkrankung
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Kollagenosen
- Vaskulitiden
- Hodgkin-Lymphom
- B- oder T-Zell-Lymphom
- Leukämie
- Langerhanszell-Histiozytose
- Solide Tumoren
- Eosinophile Pneumonie (chronisch/akut)
- Hyper-IgE-Syndrom
- Omenn-Syndrom
- Episodisches Angioödem mit Eosinophilie (Gleich-Syndrom)

#### Primäre/klonale Formen, die einhergehen können mit Hypereosinophilie

- Akute myeloische Leukämie
- Myeloproliferative Neoplasien
  - Chronisch myeloische Leukämie (CML)
  - Polycythaemia vera
  - Primäre Myelofibrose
  - Essentielle Thrombozythämie
  - Chronisch eosinophile Leukämie
  - Systemische Mastozytose
  - Myeloproliferative Neoplasie, nicht anders klassifiziert
- Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- Myeloproliferative Formen der Hypereosinophilie
  - Mit Abnormalitäten von PDGFRA, PDGFRB, FGFR1
- Lymphozytäre Formen der Hypereosinophilie
  - Aberrante T-Zell-Populationen häufig CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>

## Vorgehen bei Eosinophilie

Eine präzise und detaillierte Anamnese ist wie immer in der Medizin auch bei der Ursachensuche einer Eosinophilie zentral. Wichtig sind Fragen hinsichtlich Atopie, Medikamenteneinnahme, Auslandsaufenthalten mit Durchfallserkrankungen, Hautsymptomen und respiratorischer Symptome. Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Arthralgien oder Arthritiden sind ebenfalls zu erfragen. Bei der klinischen Untersuchung gilt das Augenmerk dem gesamten Integument, den Schleimhäuten, dem kardiopulmonalen und dem Neurostatus sowie der Abdomenuntersuchung hinsichtlich Organomegalie. Diagnostisch sollte im Stuhl sowie auch serologisch nach Protozoen/Helminthen gesucht werden. Die Auswahl der Erreger schränkt sich je nach Reiseaufenthalten und Essensgepflogenheiten ein. Die weitere Diagnostik mittels Labor und bildgebender Verfahren richtet sich nach Anamnese und Klinik.

Falls sich keine Anhaltspunkte für eine reaktive/sekundäre Eosinophilie finden und/oder eine hämatologische Erkrankung vermutet wird, ist eine Knochenmarksuntersuchung mit Frage nach myeloproliferativer oder lymphoproliferativer Erkrankung angezeigt. Von den molekularen Markern kann aus dem peripheren Blut mittels RT-PCR nur das FIP1L1-PDGFR- $\alpha$ -Fusionsgen routinemässig bestimmt werden. Die Knochenmarksuntersuchung beinhaltet eine Immunhistochemie (CD34,

**Tabelle 3:** Diagnostik hinsichtlich primärer/klonaler Hypereosinophilie; adaptiert nach [4].

	Myeloproliferative Neoplasien und Formen der Hypereosinophilie
Differentialblutbild	Myeloische Vorstufen Anämie, Thrombozytopenie
Serum	Vitamin B <sub>12</sub> , Tryptase (evtl. erhöht)
Blut	FIP1L1-PDGFR-alpha
KM-Molekulargenetik	FIP1L1-PDGFR-beta, FGFR1, BCR-ABL1, JAK2V617F, cKIT D816V
KM-Zytogenetik	FISH
KM-Zytologie und Histologie	Hyperzellularität, Fibrose, atypische Mastzellen
	Lymphozytäre Formen der Hypereosinophilie
Serum	TARC oft erhöht
Serum	IgG, IgM, IgE oft erhöht
EDTA	T-Zell-Rezeptor rearrangement
Flowzytometrie	z.B. CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup>
Klinik	Häufig Hautveränderungen, Atopie

KM = Knochenmark

TARC = thymus and activation-regulated chemokine

CD117, CD25 und Tryptase), Zytogenetik (konventionell, FISH) und Molekulargenetik (PDGFRA/B und FGFR1-Fusionsgene, BCR-ABL1, JAK2 V617F, cKIT D816V) sowie

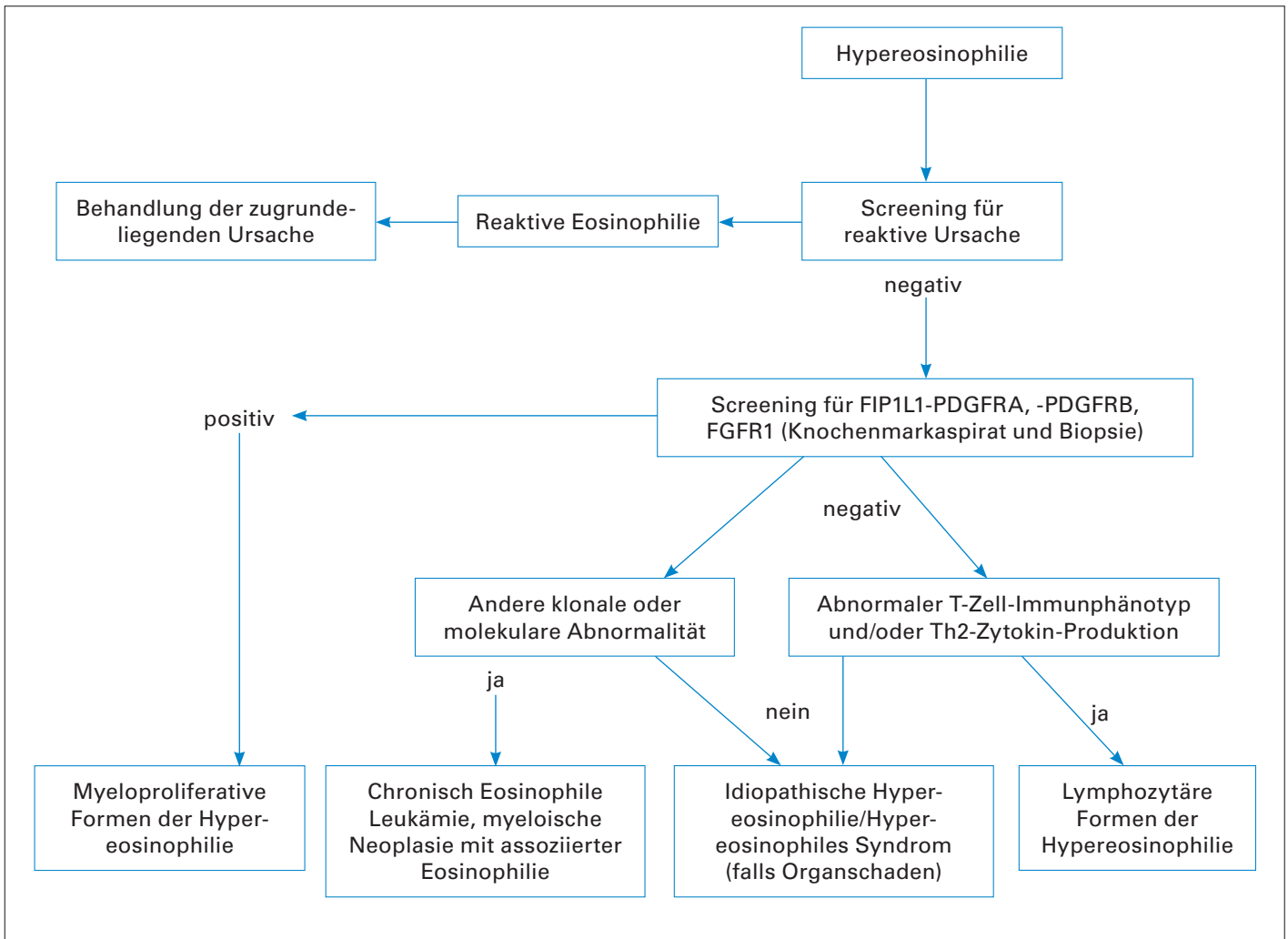
die Suche nach einem klonalen T-Zell-Rezeptor-(TCR-) Rearrangement. Flowzytometrisch sollte aus dem Knochenmarkaspirat nach aberranten T-Zell-Populationen, meist CD3<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup>, gesucht werden. Um Eosinophiliebedingte Organschäden nicht zu verpassen, sollten je nach klinischer Präsentation (kardial, pulmonal, gastrointestinal, neurologisch, Haut) weitergehende Untersuchungen wie Bildgebung, Echokardiographie und andere erfolgen (Abb. 1, Tab. 3 und 4).

**Tabelle 4:** Diagnostik hinsichtlich Eosinophilie-bedingter Organschäden.

Organ	Diagnostik
Herz	CK, CK-MB, Troponin, EKG TTE, evtl. TEE, Herz-MRI
Gastrointestinaltrakt	Leberenzyme, Lipase, Cholestaseparameter Endoskopie mit Biopsie Abdomen-Sonographie; Abdomen-CT
Lunge	Rx/CT-Thorax, Lungenfunktion Bronchoskopie, evtl. mit bronchoalveolärer Lavage (BAL), Lungenbiopsie
Neurologie	CT/MRI-Schädel, EEG, EMG
Haut	Hautbiopsie
Gefäße	Ankle brachial index Angiologische Ausmessung/Angiographie
Niere	Kreatinin, Harnstoff, Urinstatus mit Sediment Sonographie des Urogenitaltrakts Nierenbiopsie

**Therapie**

Die Therapie richtet sich bei einer reaktiven Eosinophilie in erster Linie nach der Grunderkrankung. Bei der HE<sub>US</sub> kann bei Symptombefreiheit mit einer Therapie zugewartet werden. Es sollte aber eine engmaschige klinische Kontrolle erfolgen, um Organschäden/-dysfunktionen möglichst frühzeitig zu erfassen. Prinzipiell richtet sich die Therapie der Eosinophilie nach den klinischen Symptomen und potentiellen Komplikationen.



**Abbildung 1:** Algorithmus zur Diagnostik der Hypereosinophilie; adaptiert nach [4].

**Tabelle 5:** Ausgewählte Therapieoptionen bei Patienten mit HE; adaptiert nach [4].

Medikament	Indikation	Wirkung
Glukokortikosteroide	– Lymphozytäre Form der HE – Idiopathisches HES	Zytokininhibition der T-Zelle Apoptose-Induktion der Eosinophilen
Imatinib	Positives PDGFR-alpha/-beta-Fusionsprotein	Inhibition der PDGFR-Kinaseaktivität
Interferon- $\alpha$	FIP1L1-PDGFR-negatives HES	Hemmt Proliferation der Eosinophilen und Zytokinproduktion
Hydroxyurea	– Myeloproliferative Neoplasie – Steroidrefraktäres HES	Apoptose-Induktion der myeloischen Progenitorzellen
Mepolizumab (Anti-IL-5)	Idiopathische und lymphozytäre HE-Varianten	Blockierung der IL-5-Aktivität
Alemtuzumab (Anti-CD52)	Refraktäre myeloproliferative HE-Formen	Depletion von zirkulierenden T- und B-Lymphozyten
Chemotherapie und allenfalls Stammzelltransplantation	Akute Leukämien	

Bei der Behandlung der myeloproliferativen Formen der HE mit rearrangiertem PDGFRA/B-Fusionsgen und konsekutiv uneingeschränkter Tyrosinkinaseaktivität werden Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) eingesetzt. Bei Unverträglichkeiten, Resistenzentwicklung oder fehlender Sensitivität auf TKI stellen experimentelle Therapien (inkl. neuerer Multikinase-Inhibitoren wie Sorafenib und PKC412) oder Alemtuzumab (Anti-CD52-monoklonaler Antikörper) therapeutische Alternativen dar.

Beim idiopathischen HES werden Glukokortikosteroide als initiale Therapie eingesetzt und führen innerhalb kurzer Zeit zu einer Apoptose der Eosinophilen. Zudem hemmen sie die stimulierenden Zytokine der Lymphozyten. Es wird Prednison in einer Dosis zwischen 0,5 und 1,0 mg pro kg Körpergewicht über eine Dauer von zwei bis vier Wochen empfohlen, mit in Folge langsamer Dosisreduktion. Wenn sich eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden abzeichnet, sind zusätzlich steroidsparende Medikamente angezeigt. Dabei sind Hydroxyurea, das die Proliferation der Progenitorzellen reduziert, oder Interferon-alpha, das zusätzlich die Zytokinproduktion der Lymphozyten inhibiert, zu bevorzugen.

Die lymphozytären HE-Formen mit klonalen T-Zellpopulationen werden primär mit Glukokortikosteroiden behandelt. Bei fehlendem Ansprechen sollte die Therapie mit Interferon-alpha erwogen werden [4].

Mepolizumab (Anti-IL-5 monoklonaler Antikörper) kann im Rahmen eines *compassionate use*-Programmes bei therapierefraktären idiopathischen oder L-HES-Varianten, aber auch bei der EGPA eingesetzt werden. Bei nachgewiesenem L-HES kann auch Cyclosporin A als T-Zell-fokussierte Immunsuppression versucht werden (Tab. 5).

#### Verdankung

Beim praktizierenden Arzt Florian Suter, Praxis am Rehlipark, Kirchberg, der den Artikel aufmerksam gegengelesen und wertvolle Anregungen zur Verbesserung gegeben hat, möchten wir uns ganz herzlich bedanken.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Titelbild

Eosinophiler Granulozyt. Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine.

#### Literatur

- Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease; *Nat Rev Immuno*. 2013;13(1):9–22.
- Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):607–12.
- Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol*. 2012;5(2):157–76.
- Gotlib J, Tefferi A. CME Information: World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology*, Vol. 89, No. 3, March 2014.

Korrespondenz:  
Dr. med. Urs Steiner  
UniversitätsSpital Zürich  
Gloriastrasse 23  
CH-8091 Zürich  
Urs.Steiner[at]usz.ch