

# Eosinophilie - assoziierte Myeloproliferative Erkrankungen (MPN-Eo)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Definition und Basisinformationen</b> .....	<b>3</b>
1.1 Reaktive und nicht-reaktive Eosinophilie .....	3
1.2 MPN-Eo, CEL-NOS, MLN-Eo, HES .....	3
<b>2 Klinisches Bild und Diagnostik</b> .....	<b>4</b>
2.1 Organbeteiligung und Differenzialdiagnosen .....	4
2.1.1 Lunge .....	5
2.1.2 Kardiovaskuläres System .....	6
2.1.3 Gastrointestinaltrakt .....	6
2.1.4 Haut .....	6
2.1.5 Zentrales und peripheres Nervensystem .....	7
2.2 Diagnostik .....	7
2.2.1 Blutbild .....	8
2.2.2 Serumparameter .....	8
2.2.3 Knochenmark .....	9
2.2.4 Genetik .....	9
2.2.4.1 FIP1L1-PDGFR A .....	9
2.2.4.2 Zytogenetik .....	9
2.2.4.3 Spezifische PCR und/oder FISH-Analyse .....	9
2.2.4.4 Punktmutationen .....	10
2.2.5 Apparative und invasive Untersuchungen .....	10
<b>3 Spezielle Krankheitsbilder</b> .....	<b>10</b>
3.1 Reaktive Eosinophilie .....	10
3.2 Eosinophilie-assoziierte myeloproliferative Neoplasien (MPN-Eo) .....	11
3.2.1 Definition und Basisinformation .....	11
3.2.2 Klinisches Bild und Diagnostik .....	11
3.2.3 Therapie .....	12
3.3 Myeloische und lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und Rearrangierung von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 (MLN-Eo) ..	13
3.3.1 Definition und Basisinformation .....	13
3.3.2 Klinisches Bild und Diagnostik .....	14
3.3.3 Therapie .....	14
3.4 Chronische Eosinophilenleukämie, nicht weiter klassifiziert (CEL- NOS, not otherwise specified) ..	15
3.4.1 Definition und Basisinformation .....	15
3.4.2 Klinisches Bild und Diagnostik .....	16
3.4.3 Therapie .....	16
3.5 Andere hämatologische Neoplasien mit Eosinophilie .....	17

3.6 Hypereosinophiles Syndrom (HES) .....	17
3.6.1 Definition und Basisinformation.....	17
3.6.2 Klinisches Bild und Diagnostik .....	17
3.6.3 Therapie.....	18
3.7 Eosinophilie ohne Organinfiltration .....	18
<b>9 Literatur .....</b>	<b>19</b>
<b>10 Aktive Studien.....</b>	<b>20</b>
<b>14 Links.....</b>	<b>20</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>20</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....</b>	<b>21</b>

# Eosinophilie - assoziierte Myeloproliferative Erkrankungen (MPN-Eo)

**Stand:** September 2011

**Erstellung der Leitlinie:**

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Andreas Reiter, Jeroen Goede, Georgia Metzgeroth, Wolfgang Reinhard Sperr, Peter Valent

## 1 Definition und Basisinformationen

Eosinophile Granulozyten („Eosinophile“) sind multifunktionale Zellen des Immunsystems. Sie entstehen aus pluripotenten hämatopoetischen Progenitorzellen unter dem Einfluss regulatorischer Zytokine, vor allem Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-3 (IL-3) und GM-CSF, und sind an der Regulation von Entzündungsprozessen und Immunreaktionen beteiligt. Eosinophile Granulozyten wandern unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen aus dem Blut in diverse Organe aus, u.a. in Lymphknoten, in den Gastrointestinaltrakt und in die Haut. Physiologisch liegt die Zahl der Eosinophilen im peripheren Blut bei ca. 1-4 % aller Leukozyten, bzw. unter 500 /  $\mu\text{l}$ . Die klinische Relevanz der Eosinophilie liegt vor allem im Hinweis auf eine möglicherweise bisher nicht diagnostizierte Grundkrankheit und in einer potentiell rasch progredienten Organschädigung, welche die aktivierten Eosinophilen bei bestimmten Erkrankungen hervorrufen können.

### 1.1 Reaktive und nicht-reaktive Eosinophilie

Der Schweregrad der Eosinophilie kann sehr unterschiedlich sein. Der Grenzwert für eine signifikante Erhöhung der Eosinophilen im peripheren Blut liegt bei absolut 500/ $\mu\text{l}$ . Weitere Grenzwerte finden sich bei 1500/ $\mu\text{l}$  (mäßige Eosinophilie) und 5000/ $\mu\text{l}$  (schwere Eosinophilie). Eine transiente Eosinophilie findet sich häufig bei allergischen Reaktionen und in der Regeneration nach viralen oder bakteriellen Infekten, wobei die Zahl der Eosinophilen hier in der Regel unter 1500/ $\mu\text{l}$  liegt. Eine persistierende Eosinophilie ohne erkennbare Ursache sollte diagnostisch abgeklärt werden. Grundsätzlich wird unterschieden zwischen einer reaktiven (sekundären) Eosinophilie, z.B. in Folge von Infektionen (v.a. Helminthosen), Störungen des Immunsystems (Allergien, Autoimmunerkrankungen etc.) oder Neoplasien diverser Zell- und Gewebetypen und einer nicht-reaktiven (primären) Eosinophilie, bei der es zu einer autonomen Produktion von Eosinophilen durch unterschiedliche pathogenetische Mechanismen kommt.

### 1.2 MPN-Eo, CEL-NOS, MLN-Eo, HES

Nach bestmöglichem Ausschluss einer reaktiven Eosinophilie ist es zunächst sinnvoll, Hinweisen für eine möglicherweise zugrundeliegende myeloproliferative Neoplasie (MPN) nachzugehen, z.B. Leukozytose (Neutrophilie) mit und ohne Linksverschiebung, hyperzelluläres Knochenmark mit und ohne Fibrose und/oder Splenomegalie [13]. Bei entsprechenden Befunden sollte dann zunächst eine Eosinophilie-assoziierte MPN (MPN-Eo) diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden. Wenn definierte genetische Aberrationen (z.B. reziproke Translokationen) und/oder eine Vermehrung von Blasten vorliegt und keine andere, durch genetische Veränderungen klar definierte Leukämie (wie z.B. eine BCR-ABL-positive [chronische myeloische Leukämie \(CML\)](#)) diagnostiziert werden kann, so liegt nach der aktuellen WHO-Klassifikation eine sogenannte

chronische Eosinophilenleukämie (CEL), 'not otherwise specified' (CEL-NOS), vor. Die CEL-NOS wird nach WHO zur „myeloischen und lymphatischen Neoplasie mit Eosinophilie (MLN-Eo) und Aberration von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1“ gezählt, wenn im Speziellen ein Fusionsgen unter Beteiligung von PDGFRA (z.B. FIP1L1-PDGFRA), PDGFRB (z.B. ETV6-PDGFRB) oder FGFR1 (ZNF198-FGFR1) nachgewiesen werden kann [14, 16].

Ein (idiopathisches) hypereosinophiles Syndrom (HES) liegt vor, wenn die Eosinophilen im peripheren Blut (nach Ausschluss einer reaktiven Ursache) über 6 Monate auf Werte über 1500/μl erhöht sind und eine durch die Eosinophilen verursachte Organinfiltration/-schädigung vorliegt. In etwa 5-25% der Fälle kann ein aberranter T-Zell-Klon durch FACS oder PCR-Analyse nachgewiesen werden, der (hypothetisch) vermehrt eosinophilopoetische Zytokine produziert, z.B. IL-3, IL-5 und/oder GM-CSF. In einigen Publikationen, aber nicht in der WHO-Klassifikation, wird dafür die Bezeichnung lymphoproliferative Variante des HES (L-HES) oder T-Zell-assoziiertes HES verwendet. Überdies herrscht Unklarheit, inwieweit die molekulare Diagnose MPN-Eo oder CEL die klinische Diagnose HES (Syndrom mit Endorganschaden) komplementiert oder ausschließt. Es soll hier festgehalten werden, dass es CEL-Fälle gibt, die bei Diagnosestellung kein HES-artiges klinisches Bild aufweisen, und dass es umgekehrt HES-artige Verläufe gibt, in denen trotz massiver Vermehrung von eosinophilen Granulozyten kein molekularer Marker detektierbar ist.

Bei Patienten mit nicht-reaktiver Eosinophilie und ohne Organbeteiligung wird eine idiopathische Hypereosinophilie diagnostiziert.

## **2 Klinisches Bild und Diagnostik**

Die meisten Patienten mit leichtgradiger Eosinophilie sind beschwerdefrei. Bei symptomatischer Erkrankung ist das klinische Bild sehr variabel. Neben unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust ist es abhängig vom Vorliegen, dem Ausmaß und der Lokalisation einer Organinfiltration und konsekutiven Organdysfunktion durch eosinophile Granulozyten. Diese enthalten in ihren Granula eine Vielzahl inflammatorischer Mediatoren (major basic protein, MBP, eosinophilic cationic protein, ECP, eosinophil peroxidase, EPO, eosinophil-derived neurotoxin, EDN), die nach Aktivierung freigesetzt werden und zu Organschäden führen können. Es muss allerdings betont werden, dass die Eosinophilie und die Organinfiltration alleine nicht zwangsläufig in jedem Fall zu einer Organdysfunktion führen müssen. Vielmehr finden sich bei den meisten Patienten mit chronisch reaktiver Eosinophilie keine Zeichen einer Organopathie (mit Ausnahme der Eosinophilie-assoziierten Autoimmunerkrankungen, an allererster Stelle dem Churg-Strauss Syndrom), während es bei den verschiedenen Subtypen der MPN-Eo relativ oft zu einer Organopathie kommt. In unterschiedlichem Ausmaß werden dabei dann insbesondere Herz (Endo-/Myo-/Perikarditis, Endo-/Myokardfibrose, restriktive Kardiomyopathie, Thrombembolie), Lunge (Asthma bronchiale, Lungeninfiltrate, Lungenfibrose, Pleuraerguss), Haut (Pruritus, Exanthem, Urticaria), der Gastrointestinaltrakt (Gastritis, Colitis, Hepatopathie, Hepato-/Splénomegalie, Aszites) die Lymphknoten und das zentrale und/oder periphere Nervensystem oder Knochen in Mitleidenschaft gezogen.

### **2.1 Organbeteiligung und Differenzialdiagnosen**

Für den Nachweis einer Organinfiltration und -dysfunktion ist es wichtig, zwischen dem direkten Nachweis durch Zytologie oder Histologie und indirekten Indizien zu unterscheiden. Zu diesen zählen vor allem die durch technische Untersuchungen nachweisbaren Veränderungen, z.B. Hepato-/Splénomegalie, Lungeninfiltrate, Endo-/Myokardinfiltration und -fibrose sowie klinische Hinweise bei u.U. schwieriger Histologiegewinnung, z.B. pathologische Laborparameter, Polynuropathie. Bei all diesen Symptomen und Befundkomplexen sollten immer die verschiedenen

Differenzialdiagnosen der reaktiven und nicht-reaktiven Eosinophilie in Betracht gezogen werden, siehe [Tabelle 1](#) [12].

**Tabelle 1: Differenzialdiagnose der Eosinophilie in Abhängigkeit der Organbeteiligung**

Lunge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Allergisches) Asthma bronchiale</li> <li>• Nasale Polyposis mit Asthma bronchiale</li> <li>• Akute eosinophile Pneumonie</li> <li>• Chronische eosinophile Pneumonie</li> <li>• Churg-Strauss Syndrom</li> <li>• Flüchtliges eosinophiles Infiltrat (Löffler-Infiltrat): ursprünglich beschrieben bei einer Infektion durch <i>Ascaris lumbricoides</i>; der Begriff des Löffler - Infiltrates wird auch für eosinophile Infiltrate durch andere Wurminfektionen, Medikamente oder unbekannte Ursachen verwandt</li> <li>• Tropische eosinophile Pneumonie, verursacht durch <i>Mikrofilaria</i> (<i>Wuchereria bancrofti</i>, <i>Burgia malayi</i>)</li> <li>• Medikamentös induzierte Pneumonie</li> <li>• Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA): allergische Reaktion, am häufigsten auf <i>Aspergillus fumigatus</i></li> </ul>
Kardiovaskuläres System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Löffler-Endokarditis</li> <li>• Churg-Strauss Syndrom</li> <li>• MPN-Eo</li> </ul>
Haut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bullöses Pemphigoid</li> <li>• Kutanes T-Zell Lymphom</li> <li>• Systemische Mastozytose</li> <li>• Eosinophile Zellulitis (Well's Syndrome): selten, mit Erysipel-ähnlichen Schwellungen</li> <li>• Episodisches Angioödem mit Eosinophilie (Gleich-Syndrom): selten, periodisch auftretende Angioödeme mit Hypereosinophilie</li> <li>• Angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie (Morbus Kimura), vor allem bei asiatischen Männern auftretend</li> <li>• Eosinophile pustulöse Follikulitis: selten, vor allem in Japan auftretend</li> <li>• Shulman's Syndrom: eosinophile Fasziiitis</li> </ul>
Magen/Darm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eosinophile Ösophagitis</li> <li>• Eosinophile Gastroenteritis (EGID - Eosinophilic Gastrointestinal Disorder)</li> <li>• Chronisch entzündliche Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, M. Crohn)</li> </ul>
Lymphknoten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphom</li> <li>• Systemische Mastozytose</li> </ul>
Zentrales und peripheres Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eosinophilie-Myalgie-Syndrom</li> <li>• Polyneuropathie</li> <li>• MPN-Eo</li> <li>• HES</li> </ul>
Knochenmark	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPN-Eo</li> <li>• CML, PV, ET, PMF, CMML-Eo</li> <li>• MDS-Eo</li> <li>• MDS/MPN-Eo</li> <li>• AML-Eo (CBF)</li> <li>• SM-Eo</li> </ul>

### 2.1.1 Lunge

Die symptomatische (Asthma bronchiale, Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerz), relativ häufig isoliert auftretende pulmonale Manifestation (Infiltrate, Pleuraerguß) ist zunächst hinweisend auf Churg-Strauss Syndrom (CSS) [3], HES oder chronische Eosinophilenpneumonie. Die Differenzialdiagnose zwischen diesen Entitäten ist schwierig und nicht immer möglich, selbst unter Anwendung der modernsten diagnostischen Verfahren. Weitere häufig zu findende, überlappende Symptome bzw. Befunde sind Sinusitis und erhöhtes IgE (bei fehlenden Hinweisen für eine Allergie). Aus immunologischer Sicht ist das Vorhandensein eines Asthmas bronchiale und

des histologischen Nachweises einer nekrotisierenden Vaskulitis für die Diagnose eines CSS entscheidend. ANCA werden insgesamt nur bei 20-40% der CSS-Patienten und dann insbesondere bei renalem Befall gefunden, negative Befunde sind in der Abklärung der Eosinophilie mit pulmonaler Organbeteiligung daher eher die Regel. Die durch terminologische Mängel manchmal unmögliche Differenzialdiagnose zwischen HES und (atypischem - keine charakteristische Histologie einer nekrotisierenden granulomatösen Vaskulitis) CSS ist letztlich aber zweitrangig, da für den Patienten das praktisch immer erkennbare, gute Ansprechen auf systemische Steroide der entscheidende Parameter ist [1]. Die als solche nicht beschriebene, aber möglicherweise einheitliche Entität ist durch die Abhängigkeit von Steroiden und häufig notwendige steroidsparende Zusatztherapie, z.B. mit Azathioprin oder Cyclophosphamid, gekennzeichnet. Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass sich Eosinophilie und isolierte pulmonale Symptomatik nur in Ausnahmefällen bei MPN-Eo finden.

### **2.1.2 Kardiovaskuläres System**

Die kardiale Beteiligung (insbesondere Endomyokardfibrose, Thrombose und Embolie) ist die schwerste Komplikation und häufigste Todesursache. Die ersten ausführlich dokumentierten Fälle wurden vom Schweizer Internisten Wilhelm Löffler im Jahre 1936 publiziert. Die endomyokardiale Fibrose wurde nach ihm benannt. Eine kardiale Beteiligung kann über lange Zeit klinisch asymptomatisch bleiben. Unbehandelt beginnt sie mit den klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz. Nach einigen Monaten beginnt das thrombotische Stadium mit der Bildung intrakardialer (intramuraler) Thromben, auch als Quelle multipler Embolien. Endstadium ist die fortgeschrittene Endo-/Myokardfibrose mit biventrikulärer Herzinsuffizienz [2]. Bei kardialer Beteiligung im Rahmen einer MPN-Eo finden sich nahezu immer auch andere MPN-typische Symptome und Befunde (z.B. Neutrophilie, Splenomegalie, hyperzelluläres Knochenmark mit Fibrose). Die wichtigste Differenzialdiagnose ist auch hier das CSS. Beim CSS finden sich regelhaft zusätzlich pulmonale Symptome, die bei MPN-Eo wiederum selten sind. Das mögliche Auftreten von extrakardialen thromboembolischen Ereignissen im venösen und arteriellen Gefäßsystem (z.B. Leriche-Syndrom) wird unterschätzt, ist aber sowohl bei MPN-Eo als auch bei CSS zu finden.

### **2.1.3 Gastrointestinaltrakt**

Die gastrointestinale Beteiligung (Diarrhö, Malabsorption, Dysphagie, Dyspepsie, Aszites u.a.m.) ist zunächst typisch für eosinophile Ösophagitis/Gastritis/Kolitis oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das mögliche Vorliegen einer systemischen Mastozytose (SM) mit gastrointestinaler Infiltration (Erstbefund häufig eosinophile Kolitis) sollte immer durch immunhistochemische (konventionelle Histologie nicht ausreichend!) Untersuchungen kritisch hinterfragt werden. Bei aggressiver SM findet sich neben der häufigen Eosinophilie ein signifikanter Gewichtsverlust infolge Diarrhö, eine Hepato-/Splenomegalie mit Aszites und eine Erhöhung von AP und GGT. Bei diesen Patienten ist die Serumtryptase praktisch immer deutlich erhöht (DD HES und MPN-Eo).

Eine Vergrößerung von Leber und insbesondere auch der Milz ist ein typischer Befund für das Vorliegen einer MPN-Eo, während der isolierte Befall der Leber eher bei HES als bei MPN-Eo zu finden ist.

### **2.1.4 Haut**

Das am häufigsten befallene Organ ist die Haut (z.B. Urticaria, Pruritus, lokalisierte Papeln oder Knötchen), hier ist eine Voraussage der zugrundeliegenden Entität aber eher schwierig. Es ist eine wichtige Aufgabe des meist initial konsultierten Dermatologen zu erkennen, ob eine primäre Erkrankung der Haut (bzgl. der Differenzialdiagnose verweisen wir auf entsprechende



Fachliteratur) oder eine sekundäre Manifestation einer systemischen Erkrankung vorliegt (häufig, und differenzialdiagnostisch nicht immer mit wegweisenden Befunden).

### 2.1.5 Zentrales und peripheres Nervensystem

Eine ZNS-Beteiligung ist wegen der klinischen Beeinträchtigung besonders belastend. Neurologische Symptome (Verwirrtheit, Koordinationsstörungen, Ausfälle von zentralen und peripheren Nerven, Hemiplegie) oder/oder pathologische Befunde in der Bildgebung (z.B. Infiltration) sollten an CSS oder MPN-Eo denken lassen und werden vermutlich durch Mikrothromben und erst in zweiter Linie durch direkte Infiltration verursacht. Die Prognose ist schlecht.

## 2.2 Diagnostik

Neben der absoluten Eosinophilenzahl und der mitunter sehr variablen Organinfiltration/-dysfunktion sind pathologische Werte anderer Parameter des peripheren Blutbildes und des Serums für die Diagnosestellung von entscheidender Bedeutung, siehe [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Diagnostik - Überblick**

Anamnese	Symptome (z.B. Dyspnoe, Diarrhö, Einschränkung der Belastbarkeit) Medikamente Auslandsaufenthalt (evtl. Kontaktaufnahme mit Tropeninstit)
Körperliche Untersuchung	Besondere Berücksichtigung der potentiellen Organmanifestation
Blutbild	Eosinophilie, Leukozytose (ggf. Linksverschiebung), Monozytose, Basophilie, Anämie, Thrombozytopenie
Serummultianalyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tryptase (erhöht bei PDGFR-Fusionsgenen, stark erhöht bei SM)</li> <li>• Troponin/CK (Hinweis auf kardiale Beteiligung)</li> <li>• IgE (unspezifisch, eher gegen MPN-Eo sprechend)</li> <li>• Vitamin B12 (häufig erhöht bei MPN-Eo)</li> <li>• LDH (unspezifisch)</li> <li>• Autoantikörper - (ANA ganz selten positiv, ANCA bei fehlendem renalen Befall durch CSS häufig negativ)</li> </ul>
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FIP1L1-PDGFR (PCR- oder FISH-Analyse), KIT D816V, JAK2V617F (peripheres Blut ausreichend)</li> <li>• Spezielle Analysen (FISH, PCR) in Abhängigkeit von der Zytogenetik</li> </ul>
Technische Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herz: EKG und Echokardiographie (bei jedem Patienten), evtl. Kardio-MRT</li> <li>• LLunge: Bronchoskopie mit BAL und Histologie, Pleurapunktion, evtl. CT-Thorax</li> <li>• Gastrointestinal: Gastroskopie, Koloskopie (inkl. Immunhistologie, DD. SM), Sonographie (Milzgröße), evtl. CT/MRT-Abdomen (Lymphadenopathie)</li> <li>• Neurologie: MRT V.a. L-HES: FACS-Analyse und PCR (Klonalität von T-Zellen)</li> </ul>
Invasive Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarkpunktion mit Zytologie, Histologie (Faserfärbung, Immunhistochemie: inklusive CD3, CD20, CD34, KIT, Tryptase) und Zytogenetik</li> <li>• Punktion von Ergüssen, Raumforderungen Organbiopsie (Herz, Lunge, Gastrointestinaltrakt, Leber)</li> </ul>

Im klinischen Alltag ist das Ansprechen auf Steroide ein außerordentlich wichtiges differenzialdiagnostisches Kriterium. Eine rasche Remission von Manifestationen an Haut, Lunge, Herz und/oder Gastrointestinaltrakt durch die häufig probatorisch durchgeführte Steroidtherapie macht das Vorliegen einer MPN-Eo unwahrscheinlich. Ein Ansprechen auf Imatinib kann ein Hinweis für das Vorliegen eines Imatinib-sensiblen Fusionsgens sein, z.B. FIP1L1-PDGFR, wird aber in ganz seltenen Fällen auch bei Patienten ohne bekannte genetische Aberration beobachtet [9].

## 2.2.1 Blutbild

Bei einem Teil der Patienten wird die Eosinophilie während einer Routineuntersuchung zufällig festgestellt. In anderen Patienten führen mehr oder weniger charakteristische Symptome (kardiale, respiratorische, Haut) zu einer Laborbestimmung. Nicht selten wird der Zusammenhang zwischen kardialen Symptomen und Eosinophilie nicht (sofort) erkannt. In der Regel handelt es sich bei HES und MPN-Eo um reife Eosinophile, häufig mit charakteristischen Atypien der Granulation (z.B. Granulationsdefekte) und des Kerns (z.B. Größenvarianz, mehr als zwei Kernsegmente). Eine Abgrenzung gegenüber reaktiven Veränderungen ist dadurch nicht möglich. Oft findet sich im Blutbild auch eine Leukozytose, manchmal auch eine Vermehrung von Monozyten und wesentlich seltener von basophilen Granulozyten. Insgesamt hängen die begleitenden Blutbildveränderungen von der Grunderkrankung ab, und liefern daher erste wichtige Hinweise. Eine isolierte Eosinophilie findet sich häufiger bei MPN-Eo und bei bestimmten reaktiven Eosinophilien. Eine gleichzeitig bestehende Basophilie muss an die CML oder eine Allergie denken lassen, während eine gleichzeitig bestehende Monozytose einen Hinweis auf eine CMML, eine systemische Mastozytose (Typ SM-CMML), aber auch auf eine chronische Infektion liefern kann. Eine veränderte Thrombozytenzahl und/oder Hämoglobinkonzentration ist in der Regel ein Hinweis für eine hämatologische Grunderkrankung oder einen sehr ausgeprägten reaktiven (entzündlichen, tumorösen oder infektiösen) Prozess. Bei den MPN-Eo sind die Thrombozyten und die Hämoglobinkonzentration regelhaft normal, können aber durch eine mitunter massive Knochenmarkinfiltration auch vermindert sein. Manchmal lassen sich eosinophile Myelozyten oder Promyelozyten nachweisen, seltener zeigen sich blastäre Vorstufen (MPN-Eo). Polyglobulie und Thrombozytose finden sich nur ganz selten und sollten an eine reaktive Eosinophilie, z.B. Asthma bronchiale, Infektion, oder an eine klassische MPN mit assoziierter Eosinophilie (z.B. PV, CML) denken lassen.

## 2.2.2 Serumparameter

Die Bestimmung von Serumparametern ist hilfreich in der Differenzialdiagnostik der Eosinophilie, siehe [Tabelle 3](#).

**Tabelle 3: Serumparameter**

<b>Serum-Tryptase (Normwert: &lt;15 µg/l)</b>	15-50 µg/l Eine geringe Erhöhung ist ein gewisser Hinweis für das Vorliegen einer MPN-Eo mit PDGFR-Fusionsgen, z.B. FIP1L1-PDGFR, einer SM (mit oder ohne KIT D816V Mutation) oder einer anderen myeloischen Neoplasie. Eine geringe Erhöhung der Tryptase findet sich neben MPN-Eo auch noch bei Allergien, bei chronischen Wurm-Infektionen, bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, und sehr selten bei Gesunden. >50 µg/l spricht eher für eine SM und nicht für eine (isolierte) FIP1L1-PDGFR-positive MLN-Eo. Werte über 100 µg/L finden sich praktisch nur in der SM und in der AML
<b>IgE</b>	Allergien Bei fehlenden Hinweisen auf Allergien L-HES und CSS Erhöhung völlig untypisch für MPN-Eo
<b>Vitamin B12-Spiegel</b>	Häufig erhöht bei MPN-Eo, jedoch auch bei anderen MPNs selten bei HES oder CSS erhöht
<b>ANA</b>	Sehr selten hilfreich
<b>ANCA</b>	CSS (nur 20-40%) Bei isoliertem Lungenbefall selten
<b>LDH</b>	Unspezifischer Aktivitätsparameter, kann jedoch auch eine expandierende lymphoproliferative Erkrankung anzeigen oder Ausdruck einer Hämolyse sein. Daher muss eine erhöhte LDH bei Eosinophilie immer zu einer weiteren Abklärung führen: Coombs-Test, Haptoglobin, β2MG, IgRR, TcRR, CT, Immunfixation.
<b>Elektrophorese, β2-MG und Ig</b>	Eine E-Phorese, Veränderung der Ig, und ein erhöhtes β2-MG können HW auf eine lymphoproliferative Erkrankung sein.
<b>CK, TNI</b>	Myokardiale Beteiligung

<b>AP, GGT</b>	Bei ASM, MCK, selten bei ISM oder SM-HES/CEL
<b>Antikörper-Screening auf Helminthosen</b>	Wir haben die überwiegende Zahl von Helminthosen durch Bestimmung von Antikörpern diagnostiziert. Nachweis im Stuhl häufig erst nach zigfachen Untersuchungen. Evtl. mit Spezialisten, z.B. Tropeninstitut, Kontakt aufnehmen

### 2.2.3 Knochenmark

Die Ergebnisse der Knochenmarkzytologie und -histologie sind hinsichtlich der Differenzialdiagnose zwischen reaktiver Eosinophilie, HES und MPN-Eo leider häufig enttäuschend. Die Bedeutung der Morphologie und des Infiltrationsgrades der Eosinophilen wird unseres Erachtens eher überschätzt, da sie nur selten zur differenzialdiagnostischen Klärung beitragen. Wichtige Begleitparameter sind jedoch Dysplasiezeichen (→MDS), Blasten (→MPN), Mastzellen (→SM, MLN-Eo) und Fibrosegrad (→SM, MLN-Eo). Es ist unbedingt darauf zu achten, dass eine SM durch adäquate immunhistochemische Färbungen mit Tryptase, CD117 und CD25 nicht übersehen wird. Bei Verdacht auf SM sollte neben der IHC auch eine durchflußzytometrische Markeranalyse (CD2, CD25) und eine molekulare Analyse (KIT D816V) initiiert werden.

### 2.2.4 Genetik

Anders als in der WHO-Klassifikation dargestellt, gibt es de facto keinen Routineassay, der die Klonalität von Eosinophilen nachweist. Die Klonalitätsanalysen erfolgen an teilungsfähigen Vorläuferzellen (Zytogenetik, Metaphasen-FISH) oder Gesamtleukozyten bzw. (gesorteten) mononukleären Zellen (PCR, Interphase-FISH).

#### 2.2.4.1 FIP1L1-PDGFR A

Für den Nachweis des Imatinib-sensiblen FIP1L1-PDGFR A Fusionsgens ist peripheres Blut ausreichend. Die PCR weist direkt das Fusionsgen nach, die FISH-Analyse weist die Deletion des CHIC2-Gens nach, das zwischen FIP1L1 und PDGFR A liegt. Es gibt bislang keine validen Untersuchungen, die eindeutig zeigen, dass die eine oder andere Methode besser ist.

#### 2.2.4.2 Zytogenetik

Für die Zytogenetik ist praktisch immer ein Knochenmarkaspirat in stabilisatorfreiem Heparin erforderlich. Nur bei Vorhandensein einer ausreichend hohen Zahl von Vorläuferzellen im peripheren Blut ist die Zytogenetik auch aus dem peripheren Blut möglich. Bis auf das zytogenetisch nicht sichtbare FIP1L1-PDGFR A Fusionsgen sind praktisch alle der bisher bekannten Fusionsgene durch reziproke balancierte Translokationen mit charakteristischen chromosomalen Bruchpunkten gekennzeichnet (z.B. 4q12 für PDGFR A, 5q31-33 für PDGFR B, 8p11 für FGFR1, 9p24 für JAK2). Die Mehrzahl der reziproken Translokationen konnten nur bei einzelnen Patienten nachgewiesen werden. Beispiele für rekurrente Translokationen sind die t(5;12)(q31;p12), die t(8;13)(p11;q12) und die t(8;9)(q11;p24). Bei Verdacht auf MPN-Eo lautet die korrekte Zuweisung in das Chromosomenlabor daher: konventionelle Chromosomen-Analyse sowie FISH zum Nachweis/ Ausschluß einer CHIC2-Deletion.

#### 2.2.4.3 Spezifische PCR und/oder FISH-Analyse

Es sollte immer versucht werden, das einer balancierten Translokation zugrundeliegende Fusionsgen zu identifizieren. Dafür ist peripheres Blut ausreichend. Bei der t(5;12) ist z.B. zu beachten, dass zwei unterschiedliche Fusionsgene gefunden werden, das Imatinib-sensible ETV6-PDGFR B- und das Imatinib-resistente ETV6-ACSL6-Fusionsgen. Letzteres ist mit einer schlech-

ten Prognose assoziiert. Eine FISH-Analyse zur Identifizierung eines Rearrangement von PDGFRB wird bei Beteiligung von 5q31-33 in einigen Labors routinemäßig durchgeführt. Weitere wichtige molekulare Parameter, welche bei unklarer Eosinophilie bestimmt werden sollten, sind BCR-ABL (vor allem bei gleichzeitiger Basophilie und/oder Linksverschiebung), AML-spezifische Fusionsgene (vor allem bei Blastenvermehrung) sowie T-Zell-Rezeptor-Rearrangement (Verdacht auf NHL oder Autoimmunerkrankung).

#### 2.2.4.4 Punktmutationen

Die pathogenetische Relevanz von KIT D816V und JAK2 V617F ist bislang noch nicht in größeren Serien untersucht worden. HES/MPN-Eo-Patienten mit normaler Zytogenetik und/oder einer Vermehrung von Mastzellen im KM sollten immer auf KIT D816V untersucht werden. Im Falle einer Fibrose oder sonstigen Hinweisen auf eine klassische MPN sollte auch JAK2 V617F untersucht werden (Kralovics 2008). Bestimmte SNPs (e.g. IL-5R) sollen bei CEL mit dem klinischen Verlauf korrelieren, diese Untersuchungen gelten allerdings (noch) nicht als Routineparameter. Sehr selten kommt es zu Sekundärmutationen in der Tyrosinkinasedomäne von PDGFRA (D842V, T674I) bei Imatinib-behandelten FIP1L1-PDGFR-positiven Patienten, die zu einer Imatinib-Resistenz führen.

#### 2.2.5 Apparative und invasive Untersuchungen

Apparative und invasive Untersuchungen haben ihren Stellenwert in der Differenzialdiagnostik und bei der Beurteilung der Organmanifestation einer Myeloproliferativen Erkrankung mit Eosinophilie, siehe [Tabelle 4](#).

**Tabelle 4: Apparative und invasive Untersuchungen**

<b>Röntgen-Thorax</b>	Infiltrate, Lymphadenopathie, Pleuraerguss
<b>Abdomen-Sonographie</b>	Organomegalie, Ergüsse, Splenomegalie, Lymphadenopathie
<b>Endoskopie</b>	Histologischer Nachweis der Organinfiltration
<b>EKG</b>	Kardiopathie
<b>Transösophageale Echokardiographie</b>	Ventrikelfunktionsstörung, Wandinfiltrate, Endokardiopathie, Klappen-Funktion, Endomyokardverdickung und Fibrose
<b>CT/MRT</b>	Indirekte Hinweise für Organomegalie und Infiltration
<b>Organpunktion</b>	Histologischer Nachweis der Organinfiltration (KM, Herz, Leber)

### 3 Spezielle Krankheitsbilder

#### 3.1 Reaktive Eosinophilie

Eine Eosinophilie im Allgemeinen und die reaktive Eosinophilie im Speziellen werden in unseren Breitengraden am häufigsten durch Allergien, weltweit durch Wurminfektionen verursacht. Die Differenzialdiagnose ist in [Tabelle 5](#) zusammengestellt.

**Tabelle 5: Ursachen der reaktiven Eosinophilie (mögliche Grunderkrankungen)**

<b>Allergische Erkrankungen</b>	Allergie Atopie Asthma bronchiale (intrinsisch und atopisch) Pollinosis Urtikaria Akute Hypersensitivitätsreaktion auf Medikamente
---------------------------------	---

<b>Infektionen</b>	Parasiten Schistosoma spp., Toxokarien, Strongyloides stercoralis, Filarien, Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Fasciola hepatica, Trichinella spiralis, Gnathostoma spp., Paragonimus spp., Zestoden, Askariden, Echinokokken Protozoen Toxoplasma gondii, Isospora belli, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica Bakterien Borrelien, Chlamydien, Streptococcus pyogenes (Scharlach) Viren HIV, CMV Aspergillus-Spezies, Pneumocystis jiroveci, Kokzidioidomykosen Lymphozytär-eosinophile Heilphase
<b>Neoplasien</b>	Lymphome, besonders T-Zell-Lymphome, Mycosis fungoides, Sezary Syndrom Anmerkung: die mit Subtypen von AML (z.B. inv(16), del(16), t(16;16)(p13;q22) und t(8;21)), MPN (z.B. CML), MDS (z.B. CMML) und der systemischen Mastozytose assoziierte Eosinophilie ist nahezu immer Teil des malignen Klons und damit klonal und nicht reaktiv Karzinom, Melanom, Sarkom, Thymom
<b>Internistische Systemerkrankungen</b>	CSS, M. Wegener, Panarteriitis nodosa, Sklerodermie, eosinophile Fasciitis, rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, Löffler-Syndrom M. Crohn / Colitis ulcerosa, primär biliäre Zirrhose M. Addison, Nebennierenrindeninsuffizienz Hyper-IgE-Syndrom Gleich-Syndrom (Hypereosinophilie und Angioödem) Omenn-Syndrom (kombinierte schwere Immundefizienz) Mukoviszidose
<b>Medikamente</b>	Acetylsalicylsäure, Beta-Blocker, Allopurinol, Phenytoin, Tetracyclin, Ranitidin, Dantrolen, NSAR, Ampicillin, Cephalosporin, Penicillin, GM-CSF, IL-2, Bleomycin, Methotrexat, Ara-C, Procarbazin, Hydroxyurea, Purin-Nukleosid-Analoga, Amiodaron, Heparine, Methyl dopa, Antidepressiva, Barbiturate DRESS Syndrom („drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“)
<b>Dermatosen</b>	Psoriasis, Skabies, episodisches Angioödem, Pemphigus vulgaris, Wells-Syndrom
<b>Sonstiges</b>	Allogene Stammzelltransplantation, Transplantatabstoßung, GvHD, Cholesterinembolie-Syndrom

## 3.2 Eosinophilie-assoziierte myeloproliferative Neoplasien (MPN-Eo)

### 3.2.1 Definition und Basisinformation

Bei typischem klinischem Bild einer myeloproliferativen Neoplasie erlauben verschiedene Definitionen zunächst die Diagnose „myeloproliferative Variante des HES“ oder „Eosinophilie-assoziierte MPN (MPN-Eo)“. Aus unserer Sicht sollte MPN-Eo bevorzugt werden. Leider gibt es in der WHO-Klassifikation diese Entität nicht, was bedeutet, dass Patienten, die nicht für MLN-Eo oder CEL klassifizieren, nach WHO nicht eingeordnet werden können. Wir verwenden MPN-Eo auch als Oberbegriff, bis geklärt ist, ob eine molekulare Aberration und/oder eine Blastenvermehrung die Diagnose einer „myeloischen und lymphatischen Neoplasien mit Eosinophilie und Rearrangement von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1“ (MLN-Eo) oder einer chronischen Eosinophilenleukämie (CEL) erlaubt. Auch andere myeloische Neoplasien können dann diagnostiziert werden und die Eosinophilie erklären: CML-Eo, SM-Eo, oder MDS-Eo. In praktisch allen dieser Fälle ist die Eosinophilie ein prognostischer Parameter. Es ist auch zu beachten, dass hier die Eosinophilie in keiner Neoplasie ein klassifizierendes Kriterium ist, sondern lediglich einen prä-diagnostischen (und prognostischen) Checkpunkt anzeigt. Vielmehr muss hier also die weitere Klassifikation der Neoplasie verlangt werden, um rasch eine endgültige Diagnose zu stellen, also z.B. SM-Eo zu MCL-Eo, oder MDS-Eo zu RAEB-Eo, etc. Abschließend soll noch darauf hingewiesen werden, dass eine MPN selbstverständlich eine gleichzeitig bestehende chronische reaktive Eosinophilie formal nicht ausschließen kann, und ebensowenig eine MPN-Eo eine andere mit Eosinophilie einhergehende Neoplasie.

### 3.2.2 Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch wegweisend ist das typische Bild mit Leukozytose (mit und ohne Linksverschiebung), Eosinophilie und Splenomegalie. Das Knochenmark ist hyperzellulär, u.U. mit einer z.T. ausgeprägten Fibrose. Eine Vermehrung von spindelzelligen Mastzellen in der Histologie weist auf eine SM (kompakte Infiltrate) oder eine MLN-Eo (diffuse Vermehrung) hin. In Analogie zur CML

mit dem Übergang einer meist langjährig bestehenden chronischen Phase in eine Blastenphase wird auch bei Patienten mit MPN-Eo in unterschiedlichem Ausmaß und nach variabler Latenzzeit eine Vermehrung von Blasten bis hin zur Blastenphase gefunden. Es gibt zahlreiche dokumentierte Fälle, bei denen zunächst eine akute Leukämie diagnostiziert und entsprechend therapiert wird. Die persistierende Eosinophilie trotz Erreichen einer anderweitig kompletten hämatologischen Remission ist dann ein charakteristisches Indiz, dass keine de novo AML sondern die Blastenphase bei MPN-Eo vorlag. Die wichtigste Differenzialdiagnose bei Eosinophilieassoziiierter akuter Leukämie sind die CBF-Leukämien mit t(8;21), inv(16) und t(16;16), die initial durch entsprechende zytogenetische und molekulargenetische Diagnostik sicher diagnostiziert werden.

Von Seiten der Organinfiltration findet sich bei MPN-Eo neben einer Hepato-/Splenomegalie häufiger auch eine Infiltration der Haut (Juckreiz!) und die prognostisch relevante Infiltration/Fibrose des Endo-/Myokards. Pulmonale Symptome sind erstaunlich selten. Mit Ausnahme der SM-Eo sind auch gastrointestinale Symptome selten. Im Serum kann die LDH, das Vitamin B12 (unspezifisch erhöht bei MPN) und die Tryptase (diagnostisch wegweisend für SM-Eo und MLN-Eo) erhöht sein. Die normalerweise fehlende IgE-Erhöhung ist ein wichtiges differenzialdiagnostisches Kriterium zum HES und reaktiven Eosinophilien.

### **3.2.3 Therapie**

Die Therapie ist wie auch bei anderen MPN an Blutbild, klinischen Symptomen und Komplikationen orientiert. Steroide können die absolute Zahl der Eosinophilen und die Schäden bzw. Folgen der Organinfiltration u.U. positiv beeinflussen, mit einem langfristig anhaltenden Effekt ist jedoch nicht zu rechnen. Bei einem sehr raschen und guten Ansprechen sollte die Diagnose reevaluiert werden, da u.U. eine primär Steroid-sensible Variante eines HES oder auch eine Autoimmunerkrankung vorliegt. Immer an die evtl. erforderliche Antikoagulation bei Beteiligung des kardiovaskulären Systems denken.

Die am einfachsten einsetzbare und gut steuerbare zytoreduktive Substanz ist sicherlich Hydroxurea. Die Möglichkeit eines Einsatzes von Interferon-alpha sollte zumindest evaluiert werden, obwohl hier die oft nur schwer tolerierbaren Nebenwirkungen abzuwägen sind. Auch für MPN-Eo gilt natürlich immer, die Möglichkeiten der allogenen SZT zu prüfen, vor allem bei jungen Patienten mit raschem Verlauf. Es gibt gut dokumentierte Einzelfallberichte von Patienten mit MPN-Eo/ HES, die trotz Fehlens eines entsprechenden molekularen Markers unter Therapie mit Imatinib eine anhaltende, komplette klinische und hämatologische Remission erreichen. Pathophysiologisch liegen möglicherweise zytogenetisch nicht sichtbare Fusionsgene oder Punktmutationen zugrunde. Ein Ansprechen sollte innerhalb von 1-3 Monaten erkennbar sein, so dass wir bei ausgewählten Patienten durchaus einen zeitlich begrenzten Versuch mit Imatinib durchführen und bei Erreichen einer kompletten Remission auch fortführen.

Die häufig erwähnten Substanzen Ciclosporin, Vincristin und Alemtuzumab sind bei echter CEL-NOS wahrscheinlich nur unzureichend oder gar nicht wirksam. Für Cladribin sind Remissionen bei der SM mit und ohne Eosinophilie dokumentiert, so dass diese Substanz durchaus auch bei CEL-NOS eingesetzt werden könnte. Es fehlen allerdings durch klinische Studien gestützte Daten.

### 3.3 Myeloische und lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und Rearrangierung von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 (MLN-Eo)

#### 3.3.1 Definition und Basisinformation

Bei 5-15% der Patienten mit V.a. nicht-reaktive Eosinophilie kann eines von über 30 bislang identifizierten Fusionsgenen unter Beteiligung von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 detektiert werden, siehe [Tabelle 6](#). Das mit Abstand häufigste Fusionsgen ist FIP1L1-PDGFRA, das durch eine interstitielle Deletion von etwa 800 kb auf Chromosomenbande 4q12 entsteht [4]. PDGFRB-, FGFR1- und andere PDGFRA-Fusionsgene sind wesentlich seltener [5]. Die Erkrankung kann in allen Altersgruppen auftreten. Aus noch unbekanntem Gründen finden sich PDGFRA-/B-Fusionsgene deutlich häufiger bei Männern, das Verhältnis Männer zu Frauen liegt bei FIP1L1-PDGFRA bei ca. 9:1, bei PDGFRB-Fusionsgenen mindestens bei 3-4:1. FGFR1-Fusionsgene treten bei Männern und Frauen etwa gleich häufig auf, der Häufigkeitsgipfel liegt eher bei 30-40 Jahren.

**Tabelle 6: Reziproke Translokation und korrespondierende Fusionsgene bei MLN-Eo**

Zytogenetik	Fusionsgen	Zytogenetik	Fusionsgen
<b>PDGFRA</b>		<b>t(5;10)(q33;q21)</b>	CCDC6-PDGFRB
-	FIP1L1-PDGFRA	<b>t(5;11)(q31;p13)</b>	GPIAP1
<b>t(2;4)(p24;q12)</b>	STRN-PDGFRA	<b>t(5;12)(q31;p13)</b>	ERC1-PDGFRB
<b>t(4;9)(q12;q33)</b>	CDK5RAP2-PDGFRA	<b>t(5;12)(q33;p13)</b>	ETV6-PDGFRB
<b>t(4;10)(q12;p11)</b>	KIF5B-PDGFRA	<b>t(5;12)(q31;q13)</b>	BIN2-PDGFRB
<b>t(4;12)(p13;q12)</b>	ETV6-PDGFRA	<b>t(5;14)(q33;q24)</b>	NIN-PDGFRB
<b>t(4;22)(q12;q11)</b>	BCR-PDGFRA	<b>t(5;15)(q33;q15)</b>	TP53BP1-PDGFRB.
<b>FGFR1</b>		<b>t(5;17)(q33;p11)</b>	SPECC1-PDGFRB
<b>t(6;8)(q27;p11)</b>	FGFR1OP-FGFR1	<b>t(5;17)(q33;p13)</b>	RABEP1-PDGFRB
<b>t(7;8)(q34;p11)</b>	TRIM24-FGFR1	<b>t(5;12)(q31;q23)</b>	SART3-PDGFRB
<b>t(8;9)(p11;q33)</b>	CEP110-FGFR1	<b>t(2;5)(p16;q31)</b>	SPTBN1-PDGFRB
<b>t(8;12)(p11;q15)</b>	CFS1-FGFR1	<b>t(1;5)(q21;q31)</b>	TPM3-PDGFRB
<b>ins(12;8)(p11;?p11p22)</b>	FGFR1OP2-FGFR1	<b>t(3;5)(p22;q31)</b>	WDR48-PDGFRB
<b>t(8;13)(p11;q12)</b>	ZNF198-FGFR1	<b>t(3;5)(p22;q31)</b>	GOLGA4-PDGFRB
<b>t(8;17)(p11;q25)</b>	TIAF1-FGFR1	<b>t(4;5)(q21;q31)</b>	PRKG2-PDGFRB
<b>t(8;19)(p11;q13)</b>	HERVK-FGFR1	<b>t(5;12)(q31;q24)</b>	GIT2-PDGFRB
<b>t(8;19)(p11;q12)</b>	LOC113386-FGFR1	<b>t(5;12)(q31;q32)</b>	KIAA1509-PDGFRB
<b>t(8;22)(p11;q11)</b>	BCR-FGFR1	<b>t(5;14)(q31;q32)</b>	TRIP11-PDGFRB
<b>PDGFRB</b>		<b>t(5;16)(q31;p13)</b>	NDE1-PDGFRB
<b>t(1;5)(q23;q33)</b>	PDE4DIP-PDGFRB	<b>t(5;17)(q31;q11)</b>	MYO18A-PDGFRB
<b>t(5;7)(q33;q11.2)</b>	HIP1-PDGFRB	<b>t(5;20)(q31;p11)</b>	DTD1-PDGFRB

### 3.3.2 Klinisches Bild und Diagnostik

PDGFRA-Fusionsgene sind praktisch immer, PDGFRB- und FGFR1-Fusionsgene nicht in allen Fällen mit einer Eosinophilie assoziiert. Polyglobulie und Thrombozytose sind ungewöhnlich, manchmal zeigt sich eine Basophilie. Im Knochenmark finden sich neben der Hyperzellularität regelmäßig eine mitunter deutliche Fibrose und locker verteilte, vermehrte Mastzellen. Die Serum-Tryptase ist insbesondere bei FIP1L1-PDGFR A auf Werte bis 50µg/l erhöht (normal <11,4). Bei PDGFRB-Fusionsgenen finden sich relativ häufig Merkmale des MDS bzw. MDS/MPN mit Dysplasiezeichen einer oder mehrerer Zellreihen und Monozytose. In einigen Fällen ist das Krankheitsbild nicht von einer typischen CML unterscheidbar, z.B. bei Vorliegen eines BCR-PDGFR A-Fusionsgens. Generell erlauben die klinischen und hämatologischen und laborchemischen Parameter aber nur selten Rückschlüsse auf das zugrundeliegende Fusionsgen.

Mit dem an sich schwer verständlichen Begriff der „myeloischen und lymphatischen Neoplasie mit Eosinophilie und Aberrationen von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1“ soll eigentlich dem Umstand Rechnung getragen werden, dass insbesondere bei einem signifikanten Anteil (~30-50%) der Patienten mit FGFR1-Fusionsgenen in peripheren Lymphknoten gleichzeitig ein NHL, in der Regel vom T-lymphoblastischen Subtyp, diagnostiziert werden kann. Bei einer an sich für MPN untypischen Lymphadenopathie sollte daher immer eine Lymphknotenbiopsie und Histologie angestrebt werden. Wenn untersucht, konnte das Fusionsgen in myeloischen und lymphatischen Zellen nachgewiesen werden. In der Tat handelt es sich daher um eine Stammzellerkrankung, die sich morphologisch im Knochenmark und im Lymphknoten unterschiedlich präsentiert. Ein

„T-NHL“ findet sich nur selten bei Patienten mit PDGFRA-Fusionsgen [8] (dann auch nur bei FIP1L1-PDGFR A) und ist (zumindest bislang) noch nie bei einem Patienten mit PDGFRB-Fusionsgen berichtet worden. Eine wichtige Differenzialdiagnose der Konstellation Eosinophilie, erhöhte Serum-Tryptase, Splenomegalie und Lymphadenopathie ist die systemische Mastozytose mit und ohne assoziierter HES/CEL. Haut, Herz, Leber und Milz sind bei MLN-eo regelmäßig, Lunge und Darm nur sehr selten involviert. Die Prognose der verschiedenen Entitäten ist fundamental unterschiedlich. Die Zeitspanne der Transformation in eine Blastenphase/sekundäre akute Leukämie liegt bei FGFR1-Fusionsgenen in der Regel nur bei 1-2 Jahren, bei PDGFR-Fusionsgenen hingegen bei vielen, bei einzelnen Patienten möglicherweise bei über 10-15 Jahren.

Der Nachweis des zytogenetisch nicht sichtbaren FIP1L1-PDGFR A-Fusionsgens erfolgt durch RT-PCR oder FISH-Analyse aus peripherem Blut, beide Methoden sind gleichwertig. Die potentielle Rearrangierung von PDGFRB oder FGFR1 wird in der Zytogenetik des Knochenmarkaspirats durch reziproke Translokation unter Beteiligung der Chromosomenbanden 5q31-33 (PDGFRB) oder 8p11 (FGFR1) angezeigt, andere und wesentlich seltenere PDGFRA-Fusionsgene über Chromosomenbande 4q12. Der spezifische Nachweis des Fusionsgens, z.B. ETV6-PDGFRB bei t(5;12)(q31;p12) oder ZNF198-FGFR1 bei t(8;13)(p11;q12) sollte immer versucht werden.

### 3.3.3 Therapie

Bei Vorliegen einer genetischen Aberration sollten die Grenzwerte für die Eosinophilenzahl von >1500/µl und die 6-monatige Zeitdauer für eine oft notwendige Therapieentscheidungen nicht berücksichtigt werden. Bei PDGFR-Fusionsgenen ist Imatinib die Therapie der Wahl. Die hämatologischen Remissionsraten liegen bei 95-99%. Das Blutbild normalisiert sich bei den meisten Patienten innerhalb von ein bis zwei Wochen komplett, die klinische Symptomatik bildet sich innerhalb eines Monats zurück. Ebenso kommt es zumeist zu einem Absinken der Serumtryptase in den Normbereich. Viele Patienten (>85-90%) erreichen auch eine komplette molekulare Remission (negative RT-PCR), wobei die Sensitivität der RT-PCR für FIP1L1-PDGFR A bei weitem nicht die Sensitivität der RT-PCR zum Nachweis von BCR-ABL besitzt. Die optimale Dosis ist nie richtig evaluiert worden. Die ersten Patienten mit PDGFRB-Fusionsgen wurden analog der CML



mit Imatinib 400mg/Tag behandelt. Nachdem für das FIP1L1-PDGFRB-Fusionsgen eine um das mindestens 100-fache niedrigere IC 50 gezeigt werden konnte, wurden diese Patienten nur mit 100mg/Tag behandelt. Im Gegensatz zur CML wird die Dosis nach Erreichen einer kompletten molekularen Remission reduziert. Diese kann mit Imatinib 100mg jeden zweiten Tag, u.U. sogar nur mit Imatinib 1x/Woche, erhalten werden. Nach komplettem Absetzen von Imatinib kommt es rasch zum Rezidiv. In anderen Ländern beträgt die Anfangsdosis häufig 400mg/Tag mit Anpassung der Dosis in der Regel auf 100mg/Tag nach Erreichen einer kompletten molekularen Remission. Möglicherweise können auch Patienten mit PDGFRB-Fusionsgen mit 100mg/Tag behandelt werden. Insgesamt erscheint eine tägliche Dosis von 100mg/Tag als Standard-Dosis allgemein akzeptiert und akzeptabel zu sein.

Ein wiederholter Diskussionspunkt ist die Frage, ob ein junger, völlig asymptomatischer Patient behandelt werden muss. Gegen eine Therapie spricht die Tatsache, dass bei vielen asymptomatischen Patienten die Eosinophilie schon mehrere Jahre, z.T. auch schon über 10 Jahre bekannt ist und dass ein mutagenes Restrisiko nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Dafür spricht die potentielle Transformation in eine Blastenphase und die mögliche Verzögerung durch die Therapie mit Imatinib. Vor dem Hintergrund fehlender klinischer Studien wird die Entscheidung immer individuell getroffen werden müssen. Hier fehlen vor allem auch mögliche prädiktive (prognostische) Faktoren, obwohl bestimmte klinische Faktoren und SNPs (IL-5RA) diskutiert werden.

Bei einigen wenigen Patienten ist über ein schweres Linksherzversagen innerhalb der ersten Tage nach Therapiebeginn berichtet worden, die ihre pathogenetische Ursache möglicherweise in einer Myokardinfiltration und einem Zytokinfreisetzungssyndrom haben. Die Symptome waren nach Gabe von Steroiden schnell reversibel. Es wurde vorgeschlagen, dass Patienten mit ausgeprägter Eosinophilie und v.a. kardiale Beteiligung prophylaktisch Steroide über 14 Tage erhalten sollten.

Eine primäre oder sekundäre Resistenz gegen Imatinib ist sehr selten. Bei einigen wenigen Imatinib-resistenten FIP1L1-PDGFRB positiven Patienten konnten analog der CML Punktmutationen in der Tyrosinkinasedomäne von PDGFRB (T674I, D842V) nachgewiesen werden. Auch wenn für beide Mutationen in vitro eine zumindest bedingte Sensitivität gegenüber TKI der 2. Generation berichtet worden ist, so sind die klinischen Ergebnisse doch enttäuschend. Bei geeigneten Patienten mit verfügbarem Spender sollte die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation eruiert werden. Alternativ stehen Interferon-alpha und Hydroxyurea zur Verfügung.

Patienten mit FGFR1-Fusionsgenen sind primär Imatinib-resistent. Aufgrund der schlechten Prognose sollte die allogene Stammzelltransplantation frühzeitig evaluiert werden. Viele Patienten erhalten aufgrund der initialen Diagnose eines T-lymphoblastischen Lymphoms eine intensive Chemotherapie, u.U. bis zur autologen Stammzelltransplantation, langfristige Remissionen sind jedoch selten. IFN kann versucht werden, viele Patienten erhalten palliativ HU. Zumindest in vitro vielversprechende TKI, z.B. TKI258, sind schon seit längerem in präklinischer Erprobung, allerdings steht keine dieser Substanzen für den klinischen Alltag zur Verfügung.

### **3.4 Chronische Eosinophilenleukämie, nicht weiter klassifiziert (CEL-NOS, not otherwise specified)**

#### **3.4.1 Definition und Basisinformation**

Eine chronische Eosinophilenleukämie kann bei vermehrten Blasten und/oder Vorliegen einer molekularen Aberration, mit Ausnahme von Fusionsgenen unter Beteiligung von PDGFRB, PDGFRB oder FGFR1, diagnostiziert werden. Die im Jahre 2008 neu erstellte WHO-Klassifikation ‚Myeloid neoplasms and acute leukemias‘ [16] führt die ‚chronische Eosinophilenleukämie

(CEL)' mit dem Zusatz ‚not otherwise specified‘ (CEL-NOS) als eigene Entität in der Kategorie der ‚Myeloid proliferative neoplasms (MPN)‘. Definiert ist die CEL durch •  $\geq 1.500$  Eosinophile/ $\mu\text{l}$  im peripheren Blut über mehr als 6 Monate und

- Ausschluss einer reaktiven Eosinophilie und
- Ausschluss einer anderen hämatologischen Erkrankung mit Eosinophilie und
- kein Anhalt für phänotypisch aberrante oder klonale T Lymphozyten und
- $>2$  % Blasten im peripheren Blut oder
- $>5 < 20$  % Blasten im Knochenmark oder
- zytogenetische und / oder molekularbiologische klonale Aberrationen

Diese Kategorie ist hämatologisch zwar formal klar definiert, gleichzeitig aber eine Sammlung ätiologisch unterschiedlicher Erkrankungen. Für evtl. erforderliche therapeutische Entscheidungen sollte das Kriterium der Persistenz einer Eosinophilie  $>1500/\mu\text{l}$  über mehr als 6 Monate nicht angewendet werden. Bei Erfüllung aller anderen Kriterien einer chronischen Eosinophilenleukämie ist die frühzeitige Einleitung einer kausalen Therapie indiziert.

### 3.4.2 Klinisches Bild und Diagnostik

Das klinische Bild ist wie bei MLN-Eo mit einer Leukozytose mit und ohne Linksverschiebung, Splenomegalie und hyperzellulärem KM assoziiert. Definitionsgemäß sind nach der WHO-Klassifikation entweder eine Vermehrung von Blasten und/oder eine genetische Aberration, mit Ausnahme eines Rearrangement von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1, nachweisbar. Leider fehlen in der WHO-Klassifikation Angaben darüber, welche zytogenetischen Aberrationen bei diesen Patienten rekurrent gefunden werden können.

Einige Patienten zeigen reziproke Translokationen mit Beteiligung von Chromosomenbanden, die auf andere, in der WHO-Klassifikation nicht berücksichtigte Tyrosinkinase-Fusionsgene hinweisen, z.B. 9q34-ABL1, 9p24-JAK2. Das rekurrent auftretende, Imatinib-sensible ETV6-ABL1-Fusionsgen als Folge einer  $t(9;12)(q34;p12)$  sowie das PCM1-JAK2-Fusionsgen [ $t(8;9)(q22;p24)$ ] sind aus unerklärlichen Gründen in der WHO-Klassifikation nicht berücksichtigt worden. Besonders Erwähnung bedarf auch die  $t(5;12)(q31;p12)$ , da ihr neben einem Imatinib-sensiblen ETV6-PDGFRB-Fusionsgen auch ein primär Imatinib-resistentes ETV6-ACSL6-Fusionsgen zugrundeliegen kann. Bei  $t(5;12)(q31;p12)$  sollte daher immer versucht werden, das zugrundeliegende Fusionsgen zu identifizieren.

Unsere eigenen Daten zeigen, dass bei etwa 1-2 % der Patienten mit MPN-Eo die JAK2 V617F Mutation nachgewiesen werden kann. Ob und inwieweit neu entdeckte Punktmutationen, z.B. TET2, EZH2 oder CBL, bei MPN-Eo nachgewiesen werden können, ist Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen. In diesem Zusammenhang muss auch die KIT D816V Mutation erwähnt werden, da die Eosinophilie-assoziierte SM häufig von anderen MPN-Eo klinisch primär nicht unterscheidbar sind. Untersuchungen auf JAK2 V617F und KIT D816V sollten daher bei FIP1L1-PDGFRB negativen Patienten mit normaler Zytogenetik in das Spektrum der Analysen aufgenommen werden [10, 15].

### 3.4.3 Therapie

Siehe MPN-Eo

### 3.5 Andere hämatologische Neoplasien mit Eosinophilie

Auch andere MPN, z.B. die chronische myeloische Leukämie (CML) oder die systemische Mastozytose (SM), können mit einer z.T. erheblichen Eosinophilie assoziiert sein. Diese MPN sollten im Verlauf durch adäquate Untersuchungen (z.B. Nachweis der t(9;22) oder des BCR-ABL Fusionsgens bei CML; Serumtryptase, KM-Histologie und KIT D816V Mutationsanalyse bei SM) ausgeschlossen werden.

Eine Vielzahl anderer myeloischer Neoplasien kann mit primärer Eosinophilie auftreten. Die Differenzierung ist nicht immer so klar, wie die Klassifikation suggeriert. Zytogenetik und Molekularbiologie sind Bestandteil der Diagnostik. Die korrekte Diagnose ist von hoher therapeutischer und prognostischer Relevanz. Abzugrenzen sind

- Chronische Myeloische Leukämie (CML), Ph+, BCR-ABL
- Chronische Myeloische Leukämie (CML), atypisch, Ph-, BCR-ABL-
- Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (ET, PV, PMF), JAK2 V617F+
- Akute Myeloische Leukämie M4Eo, inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
- Akute Myeloische Leukämie mit Eosinophile, nicht M4Eo
- Myelodysplastisches Syndrom mit Eosinophilie (MDS-Eo)
- Chronische myelomonozytäre Leukämie mit Eosinophilie (CMML-Eo)
- unklassifiziertes MDS, MPN oder MDS/MPN mit Eosinophilie
- Systemische Mastozytose (SM) mit Eosinophilie (SM-Eo), KIT D816V+
  - Indolente SM (ISM-Eo)
  - Smouldering SM (SSM-Eo)
  - Aggressive SM (ASM-Eo)
  - Mastzellleukämie (MCL-Eo)
  - SM mit associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease' (AHNMD): SM-CEL, SM-CML, u.a.

### 3.6 Hypereosinophiles Syndrom (HES)

#### 3.6.1 Definition und Basisinformation

Das (idiopathische) hypereosinophile Syndrom (HES) ist eine nicht-klonale Multisystemerkrankung, die definiert ist durch eine über mehr als 6 Monate anhaltende Eosinophilie  $\geq 1500/\mu\text{l}$  ohne erkennbare Grunderkrankung und mit Vorliegen eines Eosinophilie-assoziierten Organschadens, insbesondere von Herz, Lunge, Gastrointestinaltrakt, Haut und/oder Nervensystem.

#### 3.6.2 Klinisches Bild und Diagnostik

Klinische Symptome und Befunde werden im Wesentlichen durch das Muster der Organbeteiligung geprägt. Die Übergänge zu Erkrankungen mit reaktiver Eosinophilie einerseits, z.B. bei Befall der Lunge oder des Darms, und MPN-Eo andererseits, z.B. bei diskreter Splenomegalie oder kardialer Beteiligung, sind fließend, so dass häufig keine eindeutige Diagnose möglich ist. In diesen Fällen wird durchaus häufig ein HES diagnostiziert, obwohl dies möglicherweise nicht richtig ist.

In etwa 5-25% der Fälle kann ein aberranter T-Zell-Klon durch FACS oder PCR-Analyse nachgewiesen werden, der (hypothetisch) vermehrt eosinophilopoetische Zytokine, z.B. IL-3, IL-5, GM-CSF, produziert. In der Literatur, aber nicht in der WHO-Klassifikation, wird dafür die Bezeichnung lymphoproliferative Variante des HES (L-HES) oder T-Zell-assoziiertes HES verwendet. Unklar bleibt ob eine MPN ausgeschlossen werden muss, um die Diagnose HES stellen zu dürfen/ können, oder ob ein HES sekundär und somit sogar Ausdruck einer zugrundeliegenden MPN sein kann, Im ersteren Fall wird hier wohl oft nur die Sensitivität, Verfügbarkeit, Qualität und Interpretation der molekularen/genetischen Untersuchungen den Ausschlag geben. Überdies bleibt dann zu hinterfragen, warum es bei HES zwar eine zugrundeliegende klonale Lymphoproliferation geben darf, nicht jedoch eine klonale myeloische Neoplasie und ob diese beiden Grunderkrankungen immer strikt trennbar sind. Für diese Trennung und Klassifikation sprechen allerdings therapeutische Überlegungen:

### **3.6.3 Therapie**

Therapie der Wahl sind Kortikosteroide, nach klinischer Situation i.v. oder p.o. Die initiale Dosis ist 1mg/kg oder 100mg absolut, bei drohendem Organausfall unter Umständen höher. Daten zu Dosis und Wirksamkeit sind leider nicht durch klinische Studien belegt, sie basieren überwiegend auf klinischen Erfahrungswerten wie auch bei Autoimmunerkrankungen Diese zeigen ein Ansprechen bei etwa 80% der Patienten. Bei Dauertherapie steigt das Risiko für opportunistische Infektionen, z. B. Pneumocystis-Pneumonie und Osteoporose. Ziel ist eine Reduktion der Dosis auf <10mg/Tag. Nach Dosisanpassung entsprechend Wirksamkeit und (potentiellen) Nebenwirkungen sind unter Umständen frühzeitig steroidsparende Medikamente einzusetzen. Ohne Grundlage aus klinischen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit werden in der Literatur Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Mycophenolat und andere Immunsuppressiva erwähnt.

Wir haben gute Erfahrungen mit Azathioprin, in einigen Fällen mit anhaltender und (vital) bedrohlicher Organsymptomatik (Herzinsuffizienz, Dyspnoe etc.) haben wir nach Versagen von Azathioprin mit gutem Erfolg Cyclophosphamid eingesetzt. Die Dosierung ist entsprechend den Leitlinien zur Therapie des CSS. Alternativ kann auch Hydroxyurea und Interferon-alpha eingesetzt werden. Beide Medikamente würden wir jedoch für die Fälle reservieren, die einer MPN-Eo ähneln. Patienten werden unter Umständen auch mit einer Kombination Steroide/ Hydroxyurea oder Steroide/Interferon-alpha behandelt. Hierbei handelt es sich aber um Einzelfälle, eine generelle Empfehlung für diese Kombinationen kann nicht gegeben werden.

Mepolizumab ist ein monoklonaler Anti-IL-5 Antikörper. In einer randomisierten klinischen Studie führte der Einsatz von Mepolizumab zu einer deutlichen Reduktion des Bedarfs an Kortikosteroiden [6, 11]. Der Effekt war jedoch nur relativ kurzzeitig und der Einfluss auf die klinische Symptomatik bisher nicht ausreichend für eine Zulassung zur Therapie des HES dokumentiert.

Alemtuzumab ist ein monoklonaler Anti-CD52 Antikörper, zugelassen für die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie. CD52 ist auch auf eosinophilen, nicht aber auf neutrophilen Granulozyten nachweisbar. Wirksamkeit der Therapie mit Alemtuzumab wurde bei einigen Steroid-refraktären Patienten nachgewiesen. Hauptnebenwirkung ist ein stark erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (CMV, Pneumocystis u.a.), vor allem bei Patienten nach langdauernder Steroidtherapie.

## **3.7 Eosinophilie ohne Organinfiltration**

Bei einer nicht zu unterschätzenden Zahl an Patienten kann weder eine reaktive Eosinophilie noch ein HES oder eine MPN-eo sicher nachgewiesen werden. Da definitionsgemäß eine Organinfiltration fehlt, ist eine abwartende Haltung mit engmaschigen Kontrollen vertretbar. Stero-

ide und/oder zytoreduktive Therapie sind bei fehlender Organinfiltration langfristig zu nebenwirkungsreich.

## 9 Literatur

1. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A et al.: Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 36: 527-543, 2010. DOI: [10.1016/j.rdc.2010.05.003](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.05.003)
2. Benezet-Mazuecos J, de la Fuente A, Marcos-Alberca P et al.: Loeffler endocarditis: what have we learned? *Am J Hematol* 82:861-862, 2007 DOI: [10.1002/ajh.20957](https://doi.org/10.1002/ajh.20957)
3. Churg A: Recent advances of Churg-Strauss-Syndrome. *Mod Pathol* 14: 1284-1293, 2001. PMID: [11743052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743052/)
4. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J et al.: A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic eosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 348: 1201-1214, 2003. PMID:[12660385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12660385/)
5. Cross NCP, Reiter A: Fibroblast growth factor receptor and platelet - derived growth factor receptor abnormalities in eosinophilic myeloproliferative disorders. *Acta Haematologica* 119:199-206, 2008. DOI:[10.1159/000140631](https://doi.org/10.1159/000140631)
6. Helbig G, Kyrzcz-Krzemien S: Diagnostic and therapeutic management in patients with hypereosinophilic syndroms. *Pol Arch Med Wew* 121:44-52, 2011. PMID: [21346698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21346698/)
7. Kralovics R. Genetic complexity of myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 22:1841-1848, 2008. DOI: [10.1038/leu.2008.219](https://doi.org/10.1038/leu.2008.219)
8. Metzgeroth G, Walz C, Score J et al.: Recurrent finding of FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion gene in eosinophilia-associated acute myeloid leukemia and lymphoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia* 21:1183-1188, 2007. DOI: [10.1038/sj.leu.2404662](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404662)
9. Metzgeroth G, Walz C, Erben P et al.: Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hypereosinophilic syndrome: a phase-II study. *Br J Haematol* 143:707-715, 2008. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2008.07294.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07294.x)
10. Reiter A, Invernizzi R, Cross NCP et al.: Molecular basis of myelodysplastic / myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 94:1634-1638, 2009. DOI: [10.3324/haematol.2009.014001](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.014001)
11. Roufosse F, Weller PF: Practical approach to the patient with eosinophilia. *J. Allergy Clin Immunol* 126:39-44,2010. DOI: [10.1016/j.jaci.2010.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.011)
12. Simon D, Wardlaw A, Rothenberg ME: Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung, and gastrointestinal tract. *J Allergy Clin Immunol* 126:3-13,2010. DOI: [10.1016/j.jaci.2010.01.055](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.055)
13. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A: Eosinophiia: secondary, clonal and idiopathic. *Brit J Haematol* 133:468-492,2007. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2006.06038.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06038.x)
14. Valent P: Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders. *Blood Reviews* 23: 157-165, 2009. DOI: [10.1016/j.blre.2009.01.001](https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.01.001)
15. Vannucchi A, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Clinical profile of homozygous JAJ617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 110:840-846, 2007. DOI:[10.1182/blood-2006-12-064287](https://doi.org/10.1182/blood-2006-12-064287)
16. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al.: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114:937-951, 2009. DOI: [10.1182/blood-2009-03-209262](https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262)

## 10 Aktive Studien

Erhebung von anamnestischen, klinischen, laborchemischen und genetischen Daten zur Einrichtung eines Registers von Patienten mit seltenen myeloproliferativen Neoplasien. Studienleitung: Prof. Dr. Andreas Reiter, Prof. Dr. Georgia Metzgeroth, Kontaktadresse: III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Theodor Kutzer Ufer 1-3, 68167 Mannheim, E-mail: [andreas.reiter@umm.de](mailto:andreas.reiter@umm.de) ; [georgia.metzgeroth@umm.de](mailto:georgia.metzgeroth@umm.de)

Phase II Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von PKC412 (Midostaurin) bei der Therapie von Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose oder Mastzell-Leukämie, Studienleitung: Prof. Dr. Andreas Reiter, Kontaktadresse: III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Theodor Kutzer Ufer 1-3, 68167 Mannheim, E-mail: [andreas.reiter@umm.de](mailto:andreas.reiter@umm.de)

## 14 Links

[www.mpd-netzwerk.de/](http://www.mpd-netzwerk.de/)

[www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Andreas Reiter**

Universitätsklinikum Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim  
III. Medizinische Klinik  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
[andreas.reiter@medma.uni-heidelberg.de](mailto:andreas.reiter@medma.uni-heidelberg.de)

### **Dr. med. Jeroen Goede**

Universitätsspital Zürich  
Klinik für Hämatologie  
Rämistr. 100  
CH-8091 Zürich  
[jeroen.goede@usz.ch](mailto:jeroen.goede@usz.ch)

### **Prof. Dr. med. Georgia Metzgeroth**

Universitätsklinikum Mannheim  
Medizinische Klinik III  
Hämatologie und Intern. Onkologie  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
[georgia.metzgeroth@umm.de](mailto:georgia.metzgeroth@umm.de)

### **Ao. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Reinhard Sperr**

AKH Wien  
Klinik f. Innere Medizin I  
Abt.f. Hämatologie und Hämostaseologie  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
[wolfgang.r.sperr@meduniwien.ac.at](mailto:wolfgang.r.sperr@meduniwien.ac.at)

**Prof. Dr. Peter Valent**

Medizinische Universität Wien

Klinikum für Innere Medizin I

Währinger Gürtel 18 - 20

A-1090 Wien

[peter.valent@meduniwien.ac.at](mailto:peter.valent@meduniwien.ac.at)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen