



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen Hypereosinophilem
Syndrom und Chronischer Eosinophilenleukämie**

Autor: Friederike Almut Schmid
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. A. Reiter

Reaktive Eosinophilie, „Hypereosinophiles Syndrom (HES)“ und „Chronische Eosinophilenleukämie (CEL)“ bzw. „myeloische und lymphatische Neoplasie mit Eosinophilie und Aberration von *PDGFRA*, *PDGFRB* und *FGFR1* (MLN-Eo)“ sind in Unkenntnis der zugrundeliegenden Molekulargenetik aufgrund erheblicher Überschneidungen in der klinischen Symptomatik, bei Laborparametern und in der bildgebenden Diagnostik häufig nur schwer voneinander abzugrenzen. Seit Entdeckung der der CEL/MLN-Eo zugrundeliegenden Tyrosinkinase-Fusionsgene und des exzellenten Ansprechens auf den Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib bei Vorliegen eines *PDGFRA*- oder *PDGFRB*-Fusionsgens (z.B. *FIP1L1-PDGFRA* als häufigstem Vertreter), konnte durch adäquate Diagnostik und konsequente Therapie die Prognose der CEL/MLN-Eo erheblich verbessert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, klinische, laborchemische und molekulargenetische Parameter bei HES und CEL/MLN-Eo auffindig zu machen, die eine differentialdiagnostische Abgrenzung der verschiedenen Erkrankungen erleichtern und zudem therapeutische oder prognostische Bedeutung haben könnten. Dazu wurden Ärzte von 520 Patienten im Alter über 18 Jahre mit ungeklärter Eosinophilie angeschrieben und Patientencharakteristika, Laborwerte, Knochenmarkmorphologie und technische Befunde erfragt. Daten von 72 Patienten, die die diagnostischen WHO-Kriterien für ein HES mit direkten, histologisch gesicherten (n=46, 64%) bzw. indirekten (n=26, 36%) Zeichen einer Organbeteiligung erfüllten, wurden mit 42 Patienten mit einer *FIP1L1-PDGFRA* positiven CEL/MLN-Eo verglichen, bei denen ebenfalls Zeichen einer direkten (n=21, 50%) bzw. indirekten (n=21, 50%) Organbeteiligung vorgelegen haben.

Die vergleichende Analyse der Daten ergab als typische Befunde für ein HES ein höheres medianes Alter (53 vs. 48 Jahre bei der CEL/MLN-Eo), signifikant häufiger Werte der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten über 70%, der LDH über 250 U/l und Serum-IgE Werte über 120 IU/ml. Des Weiteren waren bei Patienten mit HES häufiger zwei oder mehr Organe beteiligt, wobei insbesondere eine Beteiligung von Lunge, Darm, Lymphknoten, Sinus und Gelenken typisch waren. Als prognostisch ungünstig erwiesen sich für das HES ein Hämoglobinwert unter 10 g/dl, eine Leukozytose über $10 \times 10^9/l$ und eine Fibrose des Knochenmarks. HES-Patienten mit Anämie sprachen außerdem schlechter auf eine systemische Steroidtherapie an.

Bei CEL/MLN-Eo zeigte sich ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 41:1 (vs. 1,2:1 beim HES). Im Blutbild fielen Patienten mit CEL/MLN-Eo durch Thrombozytopenie unter $100 \times 10^9/l$ und Monozytose über $1 \times 10^9/\mu l$ auf. In der Serummultianalyse zeigten sich bei CEL/MLN-Eo signifikant häufiger erhöhte Werte für das Vitamin B12 über 1000 pg/ml, die Tryptase über 11,5 $\mu g/l$ und die alkalische Phosphatase über 105 U/l. Im Knochenmark wiesen CEL/MLN-Eo-Patienten signifikant häufiger eine Hyperzellularität und Fibrose auf. Überwiegend war nur ein Organ befallen und dabei insbesondere die Milz (Splenomegalie). Die Kombination aus männlichem Geschlecht, Splenomegalie, Thrombozytopenie, Monozytose, erhöhten Werten für Vitamin B12 und Tryptase sowie einem hyperzellulären/fibrotischen Knochenmarkbefund erhöhte die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer CEL/MLN-Eo deutlich.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit ein relativ großes Datenregister von HES- und CEL/MLN-Eo-Patienten aufgebaut werden, durch dessen Auswertung verschiedene Parameter identifiziert werden konnten, die eine Unterscheidung zwischen HES und CEL/MLN-Eo erleichtern. Zukünftig könnten dadurch früher spezifische Therapiemaßnahmen eingeleitet werden, wodurch sich die Prognose der Erkrankungen weiter verbessern wird.