

Tab. 6.25 Differenzialdiagnostische Aspekte für die Differenzierung der akuten und chronischen eosinophilen Pneumonie.

	Akute eosinophile Pneumonie (AEP)	Chronische eosinophile Pneumonie (CEP)
Beginn	< 1 Monat	> 2–4 Wochen
bekanntes Asthma (Anamnese)	nein	ja (häufig)
Rauchen	zwei Drittel Raucher (meist erst seit Kurzem)	10 % der Fälle Raucher
respiratorische Insuffizienz	meist vorliegend	nein
initiale Bluteosinophilie	ja	nein (verzögert auftretend)
BAL-Eosinophilie	> 25 % (anhaltend)	> 25 % (passager)
Bildgebung	bilaterale, fleckige Milchglastrübung, Konsolidierungen, verdickte Interlobularsepten, bilateraler Pleuraerguss	homogene periphere Konsolidierungen
Rezidiv	nein	ja

6.6.9 Intrinsische eosinophile Syndrome

Chronische eosinophile Pneumonie

Steckbrief



Definition: eine auf die Lunge und Atemwege beschränkte persistierende Erkrankung mit peripherer und bronchopulmonaler Gewebeeosinophilie ohne Beteiligung anderer Organe

Ätiologie: idiopathisch

Symptome: Husten, Dyspnoe, rezidivierende antibiotikaresistente pulmonale Infiltrate

Diagnose: Nachweis von schwerer Eosinophilie (> 1500 Zellen/ μ l), antibiotikaresistenten, rezidivierenden flauen pulmonalen Infiltraten, Nachweis einer eosinophilen Alveolitis (BAL-Eosinophilie: > 20 %), Ausschluss einer extrapulmonalen Manifestation bzw. einer anderen EAE

Therapie: antientzündlich (systemische und inhalative Kortikosteroide); symptomatisch (antiobstruktive Therapie mit LABA, LTRA und Theophyllin)

► **Definition.** Die chronische eosinophile Pneumonie (CEP) ist eine sehr seltene pulmonale Erkrankung unklarer Ätiologie, die chronisch über viele Jahre Beschwerden verursacht. Sie bevorzugt das weibliche Geschlecht im Verhältnis 2 : 1 und manifestiert sich meist im 40.–50. Lebensjahr.

► **Ätiologie.** Die CEP kann isoliert ohne Begleiterkrankung primär auftreten. Eine Assoziation mit einer allergischen Diathese ist jedoch häufig.

► **Symptome.** Klinisch finden sich Husten, mukoider Auswurf, Dyspnoe, Inappetenz, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber sowie selten Hämoptysen. Ohne Behandlung nehmen diese Symptome innerhalb weniger Wochen zu.

► **Diagnostik.** Bei 30–50 % der Patienten geht der Erkrankung ein Asthma bronchiale bis zu 5 Jahre voraus. Der Nachweis einer signifikanten Eosinophilie und wiederholter therapierefraktärer pulmonaler Infiltrate lenkt die differenzialdiagnostische Aufmerksamkeit in Richtung einer CEP. Im Unterschied zu anderen EAE (z. B. CSS) findet sich keine extrapulmonale Manifestation der Erkrankung. Andere Ursachen einer eosinophilen Pneumonie müssen ausgeschlossen werden. Im Mittel wird die CEP erst mit einer Verzögerung von 6 Monaten diagnostiziert.

Merke

M!

Diagnostische Kriterien der CEP

- diffuse alveoläre Konsolidierungen mit Bronchoaerogramm und/oder Milchglastrübung mit Betonung der Peripherie
- Eosinophilie (≥ 40 %) in der bronchoalveolären Lavage (oder periphere Bluteosinophilie: $\geq 1 \times 10^9$ Zellen/l)
- pulmonale Symptome länger als 2–4 Wochen (Dyspnoe, trockener Husten)
- kein Hinweis für andere bekannte Ursachen der eosinophilen Lungenerkrankung (insbesondere medikamenteninduzierte Eosinophilien)
- keine extrapulmonale Manifestation
- Ausschluss parasitärer, mykotischer oder anderer Infektionen
- rasches und vollständiges Ansprechen auf Kortikosteroide
- Rezidiv nach Beendigung der oralen Kortikosteroidbehandlung

► **Bildgebung.** Radiologisch zeigt sich in 50 % der Befunde ein „fotografisches Negativ“ des Lungenödems mit peripher betonten und das Oberfeld einschließenden Infiltraten (► Abb. 6.28).

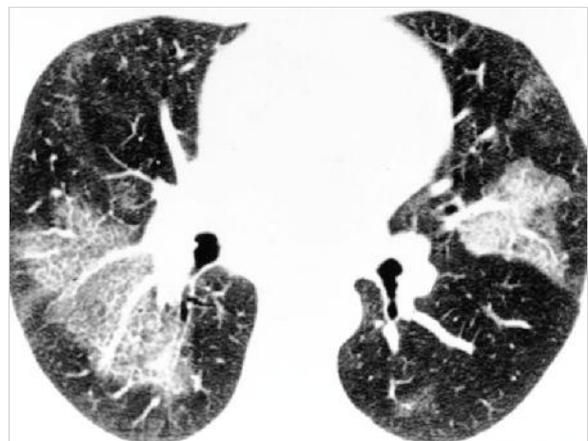


Abb. 6.28 Chronische eosinophile Pneumonie. CT eines 43-jährigen Patienten mit Husten und Dyspnoe sowie hochsignifikanter peripherer und bronchoalveolärer Eosinophilie. Fokal verteilte verdickte Septen, Pflastersteinrelief und Milchglastrübungen sind zu erkennen.

► **Therapie.** Mittel der Wahl sind Kortikosteroide, in einer Anfangsdosis zwischen 20 und 60 mg, je nach Schwere des Krankheitsbildes. Ein rasches Ansprechen ist für die Erkrankung charakteristisch: Die Symptome bessern sich innerhalb weniger Tage, die radiologischen Infiltrate sind meist innerhalb einer Woche verschwunden, nach der größten Serie von Marchand et al (1998) innerhalb einer Woche bei zwei Drittel aller Fälle. Die Dosis wird allmählich reduziert und die Behandlung mit niedrigen Dosen in der Regel 6 Monate fortgesetzt. Rückfälle sind häufig, treten in bis 50% auf, oft auch Monate und Jahre nach Beendigung der Behandlung. In der besagten Serie traten 20 von 48 Rückfällen unter einer mittleren Prednisondosis von 10 mg nach einer mittleren Therapiedauer von 14 Monaten auf. 40 der 48 Rückfälle zeigten sich an anderen Lokalisationen als die Primärmanifestation.

► **Prognose.** Die Langzeitprognose ist sehr gut, sehr selten wurde über Todesfälle berichtet. Der Langzeitverlauf wird durch das begleitende Asthma bestimmt. Zwei Drittel sind am Ende der Beobachtungszeit noch mit oralen Kortikoiden behandelt worden, ein Drittel wegen des Asthmas. Nur 30% waren nach einer 3-jährigen Verlaufsbeobachtung kortisonfrei geworden.

schrieben. Im Jahr 1975 definierten Chusid und Mitarbeiter 3 Kriterien für die Diagnose eines HES:

- ≥ 6 Monate persistierend erhöhte absolute Eosinophilenzahl von > 1500/μl
- keine identifizierbare Ursache für die Eosinophilie
- Zeichen einer Organbeteiligung bzw. Organfunktionseinschränkung

Diese „älteren“ Kriterien spiegeln jedoch nicht mehr die klinische Praxis mit den aktuell möglichen diagnostischen und therapeutischen Aspekten wider. Daher wurden einige Modifikationen vorgeschlagen, die z. B. die 6-monatige Dauer der Eosinophilie oder die Organschädigung bei Diagnose nicht mehr primär verlangen, sofern andere Ursachen ausgeschlossen wurden.

► **Einteilung.** Nach der neuen Einteilung hypereosinophiler Syndrome werden die mit Eosinophilie einhergehenden Erkrankungen in familiäre, lymphozytische (L-HES), myeloproliferative (M-HES), sich überlagernde (Overlap) und undefinierte Subtypen (► Abb. 6.29) unterteilt.

Die **familiäre Eosinophilie** ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer nur wenig variierenden Eosinophilenzahl im Blut und einem gutartigen Verlauf.

Die **erworbene Eosinophilie** wird weiter in sekundäre, klonale und idiopathische Formen unterteilt. Zu den sekundären Eosinophilien gehören die o. g., meist zytokinvermittelten Erkrankungen (► Tab. 6.15).

Die **myeloproliferative Variante des HES (M-HES)** und die **lymphozytische Variante des HES (L-HES)** repräsentieren zusammen etwa 25 – 33% der Patienten mit HES:

- **L-HES (klonales HES):** Sie weist eine polyklonale Expansion der Eosinophilen durch eine übermäßige Bildung von IL-5 aus deregulierten T-Zellen in vivo auf. Diese T-Lymphozyten lassen sich bei 25% der Fälle nachweisen und umfassen die Phänotypen CD3⁺CD4⁺CD8⁻T-Zellen, CD3⁺CD4⁻CD8⁺T-Zellen, CD3⁺CD4⁻CD8⁻T-Zellen sowie CD3⁻CD4⁺T-Zellen, die gelegentlich monoklonalen Ursprungs sind. Diese T-Zellklone haben eine Tendenz zur malignen Entartung (T-Zell-Lymphom). Eine Progression zu einem T-Zell-Lymphom wurde insbesondere bei CD3⁻CD4⁺T-Zellen beobachtet. Klinisch steht eine kutane Manifestation im Vordergrund, wengleich auch andere Organe betroffen sein können. Ferner finden sich ein erhöhter Gesamt-IgE-Spiegel sowie eine Hypergammaglobulinämie.
- **M-HES:** Das M-HES lässt sich in 3 Untergruppen unterteilen (► Abb. 6.29). Es geht mit Veränderungen einer myeloproliferativen Erkrankung im Sinne einer chronisch eosinophilen Leukämie (CEL) einher, wie einem erhöhten Vitamin-B₁₂-Serumspiegel, Hepatomegalie, Splenomegalie, Anämie, Thrombozytopenie, zirkulierenden myeloiden Vorläuferzellen und einer vermehrten Knochenmarkzellularität mit Linksverschiebung. Die meisten Patienten zeigen eine verborgene interstitielle Deletion auf dem Chromosom 4q12, die zur Expression des FIP1L1-PDGFRα (FIP1-like 1/Platelet-derived Growth Factor Receptor-α) Fusionsprotein (F/P) führt, das eine autonome Tyrosinkinase-Aktivität hat (F/P-assoziiertes HES oder chronisch eosinophile Leukämie). Bei dieser Form besteht eine klonale Eosinophilen-Expansion im Knochenmark. Klinisch ist diese Variante durch eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts, erhöhte Vitamin-B₁₂- und Tryptase-Spiegel und einen fibrotischen Umbau verschiedener Organe charakterisiert. Gelegentlich kommt es zu einer akuten eosinophilen Leukämie oder Blastenkrise. Weniger häufig finden sich klonale M-HES-Formen, die auf Translokationen der Chromosomen 5q33 und 8p11 [Chromosomen-Translokationen t(5;12)(q33;p13) bzw. t(8;13)(p12;q12)], die auf Platelet-derived-Growth-Factor-Receptor-β- oder Fibroblast-Growth-Factor-Receptor-1-rearrangierten Klonen beruhen.

Hypereosinophiles Syndrom (HES)

Steckbrief

Definition: myeloproliferative Systemerkrankung (familiär und erworben), die mit einer persistierenden Eosinophilie und Beteiligung verschiedenster Organe einhergeht

Ätiologie: idiopathisch, myeloproliferativ (M-HES), klonal (L-HES, CEL) und sekundär bzw. assoziiert

Symptome: variable Beschwerden in Zusammenhang mit gastrointestinaler, kardialer (Myokarditis, Herzinsuffizienz und/oder Herzvitien), pulmonaler und zentralnervöser Beteiligung sowie Thromboembolien

Diagnose: Kombination von schwerer Eosinophilie (> 1500 Leukozyten/μl) zu 2 unabhängigen Zeitpunkten, ohne identifizierbare Ursache (parasitär, viral, maligne etc.), mit oder ohne Organbeteiligung (Herz, Lunge, peripheres und/oder zentrales Nervensystem, Koagulation etc.) und ggf. zytogenetischer und molekular-genetischer Diagnostik

Therapie: Kortisontherapie (Therapie der Wahl), Interferon-α oder Hydroxy-Harnsäure; bei Therapieresistenz Imatinib (M-HES), Mepolizumab oder Alectuzumab

► **Definition.** Beim HES handelt es sich um eine potenziell tödlich verlaufende myeloproliferative Systemerkrankung mit persistierender Eosinophilie und Beteiligung verschiedenster Organe, vor allem Haut, Herz, Lunge, Gastrointestinaltrakt und zentrales sowie peripheres Nervensystem. Die Beteiligung anderer Organe (Hepatomegalie, Splenomegalie, mikrovaskuläre thrombotische Ereignisse, Muskulatur) treten unterschiedlich häufig auf.

► **Verlauf.** Der Verlauf der Erkrankung lässt sich nicht vorher-sagen. Einige Patienten mit hoher Eosinophilenzahl haben einen vergleichsweise gutartigen Verlauf, während andere mit niedriger Zellzahl eine prognostisch ungünstige, progressive Herz-erkrankung und thromboembolischen Komplikationen zeigen, bei denen eine sofortige aggressive Intervention erforderlich ist. Bei anderen Formen des HES entwickelt sich im Verlauf eine myeloische (akute myeloische, AML) oder eosinophile Leukämie oder ein Lymphom (peripheres T-Zell-Lymphom).

Die Erkrankung ist seit über 80 Jahren bekannt. Sie wurde allerdings erst 1968 von Hardy und Andersen als Syndrom be-

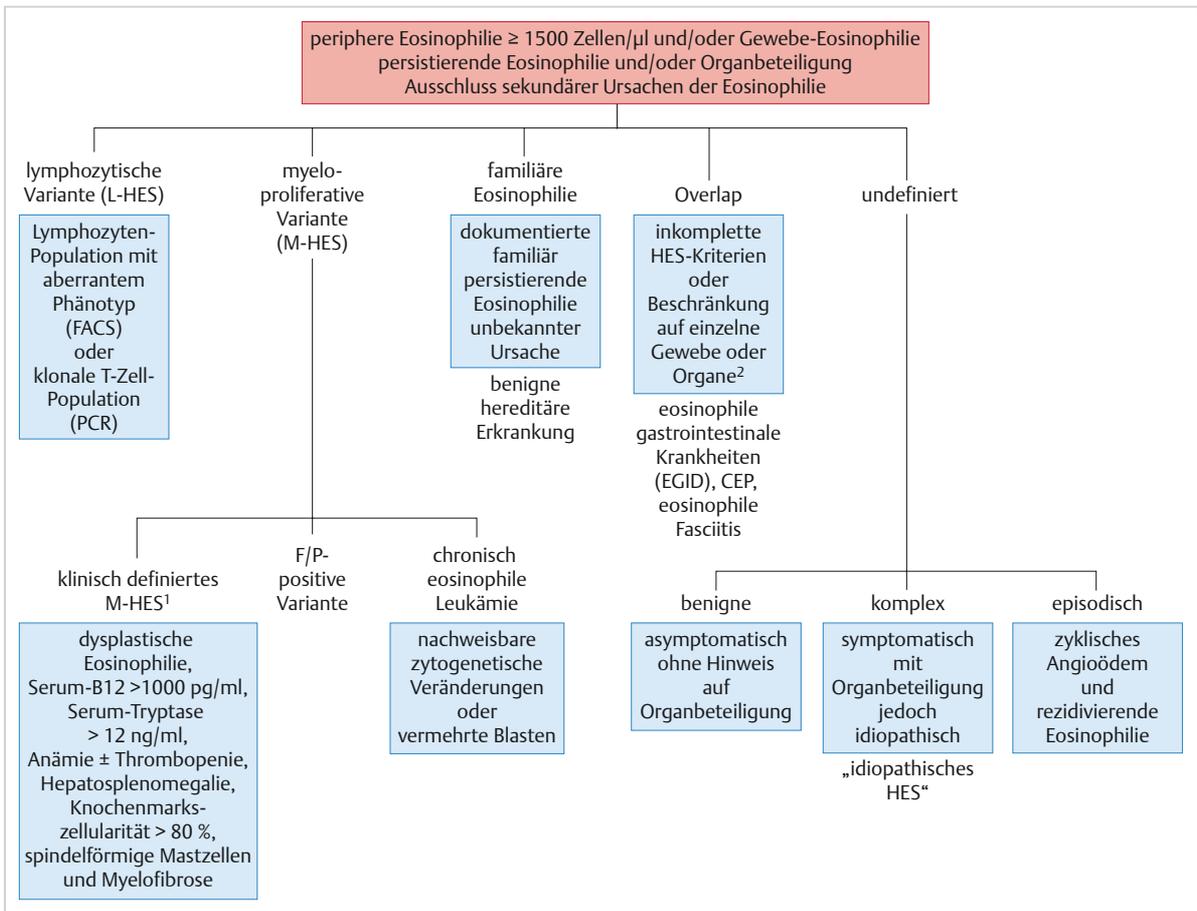


Abb. 6.29 Klassifikation der Varianten des hypereosinophilen Syndroms (HES); 1: klinische Definition: Eosinophilie ≥ 1500 Zellen/ μl und ≥ 4 der folgenden Befunde: dysplastische Eosinophilie, Serum-B₁₂-Spiegel > 1000 pg/ml, Serum-Tryptase-Spiegel > 12 ng/ml, Anämie und/oder Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie, Knochenmarkzellularität $> 80\%$, spindelförmige Mastzellen und Myelofibrose; 2: Beispiele für organbegrenzte Erkrankungen mit inkonsistenter Eosinophilie: eosinophile gastrointestinale Krankheiten (EGID), CEP, eosinophile Fasziitis.

Die **chronische eosinophile Leukämie** (CEL) ist durch eine autonome Proliferation klonaler eosinophiler Vorläuferzellen definiert. Die diagnostischen Kriterien für eine CEL sind

- Eosinophilenzahl von $\geq 1500/\mu\text{l}$,
- periphere Blutblastenzahl von $> 2\%$, Blastenzahl im Knochenmark $> 5\%$ und in $< 19\%$ aller kernhaltigen Zellen,
- Fehlen einer atypischen CML, chronischen myelomonozytischen Leukämie oder chronischen granulozytischen Leukämie (BCR-ABL-positive CML),
- Nachweis von klonalen myeloiden Zellen (z. B. klonale zytogenetische Eigenschaften oder ein verzerrtes Expressionsmuster X-chromosomaler Gene).

Zu den zytogenetischen Veränderungen bei CEL gehören die Chromosomen-Translokationen t(5;12)(q33;p13) bzw. t(8;13)(p12;q12)]. Molekulargenetische Veränderungen umfassen die FIP1L1-PDGFR α - und ETV6-PDGFR β -Fusionsgene.

Hintergrundwissen

Das FIP1L1-PDGFR α -Fusionsgen

Die am besten untersuchte Chromosomenaberration im Rahmen eines HES ist die interstitielle Deletion auf dem Chromosom 4q12, die zu einer Fusion des 5'-Endes des FIP1L1-Gen mit dem 3'-Terminus des PDGFR α -Gens führt. Dieses Fusionsgen codiert für das FIP1L1-PDGFR α -Protein, das die an der Eosinophilenbildung beteiligte Tyrosinkinase konstitutiv aktiviert. Die Prävalenz dieser Mutationen beträgt 0,4% in unselektionierten Patienten mit Eosinophilie, kann jedoch bei solchen mit Zeichen einer MPD, erhöhtem Tryptase-Spiegel und Mastzellen im Knochenmark deutlich höher liegen. Patienten mit einer PDGFR α -Mutation und HES haben überdurchschnittlich häufig eine Herz-beteiligung mit ungünstiger Prognose.

Merke

M!

Eine chronische eosinophile Leukämie (CEL) liegt v. a. beim Nachweis des FIP1L1-PDGFR-A-Fusionsgens (Mikrodeletion 4q12) (FIP1L1-assoziiertes I-HES) vor, wobei die Transformation auch noch Jahrzehnte nach der klinischen Manifestation auftreten kann.

Zu den **Overlap-Varianten** gehören bestimmte Erkrankungen, wie die eosinophile Ösophagitis, Gastritis und Kolitis oder die chronische eosinophile Pneumonie (CEP). Sie weisen zwar eine Blut- und Gewebe-Eosinophilie auf, manifestieren sich jedoch nur an einem Organ bzw. Gewebe. Da sich diese Krankheiten derzeit nicht molekulargenetisch oder immunphänotypisch definieren lassen und sich unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben, werden diese Formen abgegrenzt (► Abb. 6.29).

Bei den meisten Patienten bleibt die Ursache der Erkrankung unbekannt (undefiniert, idiopathisch). Dabei werden benigne, episodische und komplexe Formen differenziert. Das **undefinierte (=idiopathische) HES** liegt dann vor, wenn beim fehlenden Nachweis der FIP1L1-PDGFR-Mutation oder abnormaler T-Zell-Phänotypen keine nähere Zuordnung der Erkrankung möglich ist bzw. sich keine Overlap-Variante nachweisen lässt. Auch wenn die Diagnose eines undefinierten HES nach Ausschluss der klonalen Ursachen gestellt wird, finden sich bei einem Teil der Patienten im Verlauf doch Hinweise auf ein klonales myeloisches Malignom oder eine klonale bzw. phänotypisch abnorme T-Zellpopulation.

Merke

M!

Beim idiopathischen hypereosinophilen Syndrom (IHES) handelt es sich um eine Subgruppe der idiopathischen Eosinophilien, das nach Ausschluss einer klonalen Eosinophilie (L-HES, M-HES) und anderer Ursachen durch eine wiederholt nachweisbare Eosinophilie (AEC > 1500 Zellen/ μ l), eine Gewebe-Eosinophilie und/oder eine Organschädigung charakterisiert ist.

► **Pathophysiologie.** Der eosinophile Granulozyt ist eine Gewebezelle. Eine Zelle im peripheren Blut entspricht etwa 100 Zellen im Gewebe. Die Bildung eosinophiler Granulozyten wird durch verschiedene Zytokine (IL-3, IL-5 und GM-CSF, IL-4, IL-13) vermittelt. Im Gegensatz zu neutrophilen Granulozyten überleben Eosinophile im Gewebe für mehrere Wochen, wobei die Überlebenszeit direkt von der Präsenz dieser Zytokine abhängt. Ohne diese Zytokine beträgt die Überlebenszeit 2–3 Tage.

Eosinophile Granulozyten enthalten mehrere kationische Proteine, die als Mediatoren der Gewebeschädigung gelten. Hierzu gehören das Major Basic Protein (MBP), die eosinophile Peroxidase, das Neurotoxin der Eosinophilen (EDN) und das kationische Protein der Eosinophilen (ECP). Bei den 2 zuletzt genannten handelt es sich um Ribonukleasen. Freie Radikale anderer Zellen ebenso wie der eosinophilen Peroxidase verstärken die toxische Wirkung des Eosinophilen. Eosinophile verstärken die Entzündung durch Rekrutierung weiterer Eosinophile mittels Bildung von chemotaktischen Faktoren (Eotoxin, PAF oder RANTES).

Eine Organschädigung im Rahmen des HES, aber auch anderer EAE (u. a. CSS, CEP) resultiert daher durch eine eosinophile Infiltration. Die Intensität der Gewebeeinfiltration durch Eosinophile bildet nicht unmittelbar ihre zytotoxische Wirkung ab, da diese vom zellulären Aktivierungsstatus unter dem Einfluss eosinophiler Mediatoren bzw. Zytokine bestimmt wird.

► **Anamnese.** Die anamnestisch angegebenen Beschwerden variieren z. T. erheblich und können akut oder allmählich auftreten, wobei das jeweils betroffene Organ die Symptome bestimmt. Manchmal stehen kardiale, neurologische oder thromboembolische Komplikationen im Vordergrund. Gelegentlich fällt das HES zufällig auf.

► **Symptome.** Die klinische Präsentation des HES zeigt erhebliche individuelle Unterschiede, wobei alle Organe betroffen sein können. Die Beschwerden werden je nach Variante durch das Organmanifestationsmuster bestimmt. Allgemeine Symptome umfassen Müdigkeit, Abgeschlagenheit (Anämie), rezidivierende Fieberschübe, Nachtschweiß, Thoraxschmerzen, Dyspnoe und Orthopnoe.

- **kardiale Symptome:** Am häufigsten sind kardiale Symptome. Die kardiale Beteiligung manifestiert sich mit zunehmenden Zeichen einer Herzinsuffizienz in folgenden Phasen:
 - akute Nekrose ohne klinische Manifestationen
 - thrombotische Phase
 - endomyokardiale Fibrose
- **pulmonale Symptome:** Die Lungenbeteiligung äußert sich in einem persistierenden, meist nicht produktiven Husten und Dyspnoe (Pleuraerguss, Asthma, Lungeninfiltrate).
- **dermatologische Symptome:** Auch dermatologische Manifestationen (Pruritus, Dermografismus und Angioödem) sind vergleichsweise häufig, jedoch unspezifisch.
- **rheumatologische Symptome:** Selten findet sich ein Raynaud-Phänomen. Häufiger sind Arthralgien und Myalgien als Ausdruck einer eosinophilen Infiltration von Gelenken bzw. Muskeln.
- **gastrointestinale Symptome:** Diese umfassen eine Diarrhö (ca. 20% der Patienten), Übelkeit und Abdominalbeschwerden. Schmerzen im linken Oberbauch gehen vor allem auf eine Splenomegalie zurück (40% der Patienten).
- **neurologische Symptome:** Die neurologischen Symptome wird vor allem durch Apoplexie oder passagere ischämische Episoden (TIA) hervorgerufen. Periphere Neuropathien machen etwa 50% der neurologischen Symptome aus. Gelegentlich finden sich Zeichen einer Enzephalopathie als Folge einer ZNS-Dysfunktion (Sehstörungen, „verwaschene“ Sprache).

Cave



Eine Herzinsuffizienz bei HES ist ein Zeichen für eine ungünstige Prognose.

► **Körperliche Untersuchung.** Die körperlichen Befunde werden vom Manifestationsmuster der jeweiligen Erkrankung bestimmt. Hierzu gehören folgende Befunde:

- **Herzbeteiligung:** Herzgeräusche (Beteiligung der Mitral- oder Trikuspidalklappe), Splinter-Hämorrhagien (Mikroembolien), Zeichen einer restriktiven Herzerkrankung
- **Abdominalorgane:** Splenomegalie (ca. 40% der Patienten), Hepatomegalie mit chronisch aktiver Hepatitis meist nach Infiltration der Leber durch Eosinophile (eosinophile Hepatitis), seltener auch im Sinne eines Budd-Chiari-Syndroms nach thrombotischer Komplikation des HES
- **Nervensystem:** sensible oder motorische bzw. sensomotorische periphere Polyneuropathie (meist symmetrisch), Mononeuritis multiplex mit Muskelatrophie (Radikulopathie)
- **Lunge:** feuchtblasige Rasselgeräusche (Herzinsuffizienz), Knisterrasseln
- **Gelenke:** Gelenkerguss
- **Gefäße:** nekrotische Areale der Finger (selten), gelegentlich im Zusammenhang mit dem Raynaud-Phänomen

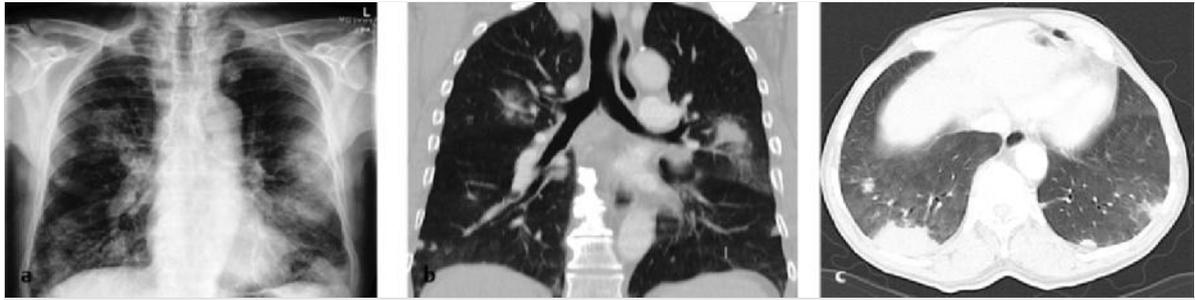


Abb. 6.30 Hypereosinophiles Syndrom.

a Röntgen-Thorax mit multiplen Verdichtungen.

b CT-Frontalschnitt mit Milchglasstrübungen und peripheren Konsolidierungen. Auffallend sind der weitgestellte Ösophagus (beteiligtes Organ) und das verbreiterte Mediastinum.

c CT-Transversalschnitt mit Milchglasstrübungen und peripheren Konsolidierungen. Auffallend sind der weitgestellte Ösophagus (beteiligtes Organ) und das verbreiterte Mediastinum.

- **Dermis:** Angioödem und/oder Urtikaria, erythematöse Papula, Plaques oder Noduli mit oder ohne Ulzerationen, Schleimhautulzerationen, Erythrodermie, Erythema annulare centrifugum, Erythema gyratum repens, generalisierter Pruritus

► **Bildgebung.** Wie bei anderen EAE kommt es zu rezidivierenden eosinophilen Infiltraten unterschiedlicher Dichte, die die Lungenbasis und die Peripherie der Lunge bevorzugen (► Abb. 6.30). Die Echokardiografie ist zum Nachweis von intrakardialen Thromben, Klappenauflagerungen und Vitien erforderlich. Sie gibt ferner Hinweise auf die Kontraktilität des Herzens. Sensitiver ist das Kardio-MRT. Die Abdominalsonografie ermöglicht die Beurteilung der abdominalen Organe (Hepatosplenomegalie) und Lymphome.

► **Diagnostik.** Die Diagnose des HES (► Tab. 6.26) beruht auf der Kombination folgender wesentlicher Kriterien:

- Eosinophilie (> 1500/µl über ≥ 6 Monate oder zu 2 Zeitpunkten)
- Ausschluss einer anderen EAE (u. a. Infektionen, medikamentös, tumorös)
- Hinweise für eine Organerkrankung (Herz, Lunge, ZNS u. a.)
- zytogenetische Befunde oder klonale Zellen

Die Diagnose umfasst somit 3 diagnostische Wege:

- wiederholter Nachweis einer signifikanten peripheren Eosinophilie (> 1500/µl über 6 Monate oder zu 2 unabhängigen Zeitpunkten)
- Nachweis einer Gewebe-Eosinophilie (BAL, Laborparameter, Biopsie etc.)
- Nachweis bzw. Ausschluss einer sekundären Ursache der Eosinophilie

Lässt sich eine zugrunde liegende Ursache nicht identifizieren, sollte nach den HES-Varianten L- und M-HES gesucht werden. Hierzu gehören Untersuchungen zum Nachweis von F/P (FIP1-like 1/Platelet-derived Growth Factor Receptor-alpha) mittels RT-PCR und In-situ-Hybridisierung (CHIC 2-Deletion), T-Zell-Rezeptor-Phänotypisierung, PCR-Analyse des T-Zell-Rezeptorgen-Rearrangement-Musters und die chromosomale Karyotypisierung. Auch Organveränderungen und Laborparameter können im Hinblick auf die Komplikationen der Varianten untersucht werden (► Tab. 6.27).

Merke

M!

Aus der Identifizierung bzw. Diagnose der beiden HES-Varianten (M-HES und L-HES) ergeben sich therapeutische Konsequenzen.

► **Therapie.** Gegenwärtig gibt es keine allgemeinen Empfehlungen für die Behandlung der Patienten mit HES. Die mit einer FIP1L1/PDGFRΑ-Mutation assoziierten Erkrankungen und solche mit kardialer Beteiligung bedürfen aufgrund der ungünstigen Prognose einer unmittelbaren aggressiven Behandlung. Bei allen übrigen Formen kann eine zunächst abwartende Haltung mit Kontrolle der Serumtroponinspiegel, der Echokardiografie, ggf. CT-Thorax/Abdomen, Kardio-MRT und Lungenfunktion alle 6–12 Monate durchgeführt werden.

Die **Indikation zur Therapie** eines HES hängt wesentlich ab von der klinischen Präsentation (funktionelle Zeichen einer progressiven Organschädigung), den Laborbefunden (laborchemischer Nachweis einer progressiven Organschädigung) und der Mutationsanalyse (FIP1L1/PDGFRΑ-Mutation). Treffen eins oder mehre-

Tab. 6.26 Bislang gültige und neue modifizierte diagnostische Kriterien für ein HES.

Idiopathisches hypereosinophiles Syndrom	
Bisherige Definition	Vorgeschlagene neue Definition
erhöhte absolute Eosinophilenzahl im Blut von > 1500/µl über mindestens 6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhte absolute Eosinophilenzahl im Blut von > 1500/µl zu mindestens zwei 6 Monate auseinanderliegenden Zeitpunkten oder eine prominente Eosinophilen-Gewebeinfiltration in Verbindung mit Symptomen und einer deutlichen Bluteosinophilie
unbekannte Ursache der Eosinophilie	<ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss einer sekundären Ursache der Eosinophilie, inkl. parasitäre oder virale Infektionen, allergische Erkrankungen, medikamenten- oder durch chemische Substanzen induzierte Eosinophilie, Nebennierenunterfunktion und Malignome
Zeichen einer Organbeteiligung bzw. -funktionseinschränkung	



Tab. 6.27 Diagnostik der MES-Varianten.

Diagnostische Wahrscheinlichkeit	Myeloproliferative Variante (M-HES)	Lymphoproliferative Variante (L-HES)
eindeutig	<ul style="list-style-type: none"> F/P oder ein anderes PDGFRA-Fusionsprotein (mittels RT-PCR, FISH oder einer anderen Methode) eosinophile Klonalität mittels HUMARA-Analyse oder einer anderen Methode 	<ul style="list-style-type: none"> phänotypisch aberrante T-Zell-Population (CD3⁺CD4⁺CD8⁻ T-, CD3⁺CD4⁻CD8⁺ T-, CD3⁺CD4⁻CD8⁻ T- und CD3⁻CD4⁺ T-Zellen) klonales T-Zell-Rearrangement-Muster vermehrte T-Zell-Produktion von eosinophilopoetischen Zytokinen (IL-5)
möglich	<p>≥4 der folgenden Befunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> erhöhte Tryptase-Serumkonzentration erhöhte Vitamin-B₁₂-Serumkonzentration Splenomegalie Anämie, Thrombozytopenie vermehrte zirkulierende myeloide Vorläuferzellen dysplastische Eosinophile Myelofibrose vermehrt spindelförmige Mastzellen im Knochenmark klinisches oder hämatologisches Ansprechen auf Imatinib oder einen anderen Tyrosinkinase-Inhibitor 	<ul style="list-style-type: none"> erhöhte Serum-TARCs erhöhte Serum-IgE-Spiegel prädominierende kutane Manifestation bekannte allergische Diathese gutes Ansprechen auf Kortikosteroide

HUMARA: Human-Androgen-Rezeptor-Gen-Analyse; TARC: T-Zell-aktivierende-regulierende Chemokine

6

re dieser Kriterien zu, besteht die Indikation zu einer aggressiven Therapie.

- Kortikosteroide:** Steroide bilden nach wie vor die Therapie der Wahl für die meisten Patienten mit HES. Die einzige Ausnahme bildet ein gesichertes M-HES. Die initiale Kortisondosis beträgt ≥ 40 mg Prednison-Äquivalent (1 – 2 mg Prednisolonäquivalent/kgKG/d). Sie wird nach einer Konsolidierungsphase von 4 – 6 Wochen unter Berücksichtigung der peripheren Eosinophilenzahl langsam (über 3 – 6 Monate) auf eine Erhaltungsdosis reduziert. Die meisten Patienten sprechen auf eine solche Therapie an und einige lassen sich mit einer niedrigen Erhaltungsdosis in einem klinisch stabilen Zustand halten. Über einen längeren Zeitraum nehmen allerdings die kortikosteroidassoziierten Nebenwirkungen zu und lassen nach einer Alternative suchen. Bei Fällen mit Hinweisen auf eine Myokarditis (EKG, Echokardiografie, erhöhtes Serumtroponin) sollten Kortikosteroide immer in Kombination mit Imatinib verabreicht werden. Eine kardiale Beteiligung ist irreversibel, sodass die Behandlung möglichst frühzeitig und vor Entwicklung einer Endomyokardfibrose und anderer permanenter pathoanatomischer Veränderungen begonnen werden sollte.
- zytotoxische Substanzen:** Eine Reihe zytotoxischer Medikamente wurde bei kortisonrefraktären Fällen oder zur Kortison-Dosisreduktion eingesetzt. Hierbei liegt mit der Hydroxy-Harnsäure die größte Erfahrung vor. In einer Dosis von bis zu 2 g/d wird die Substanz im Allgemeinen gut toleriert. Sie sollte jedoch nicht als Monotherapie verabreicht werden. Zudem tritt ihre Wirkung (z. B. Reduktion der Eosinophilenzahl) erst nach einer Latenz von ≥ 2 Wochen ein, sodass sie für eine schnell wirksame Therapie ungeeignet ist. In niedrigen Dosen (500 – 1000 mg/d) bietet sich die Hydroxy-Harnsäure zur Kombinationstherapie an, da sie die Wirkung anderer Therapeutika, wie Kortison, Interferon-α (z. B. Pegasys) oder Imatinib (Glivec), verstärkt.
- immunmodulatorische Medikamente:** Immunmodulatorische Medikamente (Interferon-α, Ciclosporin, intravenöse Immunglobuline) zielen auf die Hemmung der Th2-assoziierten Zytokin-Produktion und T-Zell-Proliferation. Interferon-α gilt als wirksamster Immunmodulator, mit dem in niedrigsten Dosen (nicht pegyliertes IFN: 1 – 2 mU/d; pegyliertes IFN: 90 – 135 µg/ Woche) eine stabile klinische Situation über einen längeren

Zeitraum erreicht werden kann. Bei einigen Patienten führte IFN auch nach Absetzen zu einer länger anhaltenden Remission, was nahelegt, dass in einigen Fällen eine Kuration möglich ist. Allerdings geht die Therapie oft mit Nebenwirkungen einher. Beim Vorliegen eines L-HES wird zur Vermeidung der klonalen Expansion der Lymphozyten und der Progression zum Lymphom (IFN-induzierte Hemmung der Apoptose klonaler CD3⁻CD4⁺ T-Zellen) eine Kombination mit oralen Kortikosteroiden empfohlen.

- Tyrosinkinase-Inhibitoren:** Die Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinibmesylat (Glivec) gilt heute als Therapie der Wahl bei F/P-positivem HES und CEL-HES. Imatinib führt in nahezu 100 % zu einer raschen klinischen, hämatologischen und molekularen Remission mit Normalisierung der Eosinophilenzahl innerhalb eines Monats mit nur wenigen Therapie-refraktären Fällen. Die Behandlung ist allerdings nicht kurativ, und strukturelle oder funktionelle Organschäden sind irreversibel. Nebenwirkungen sind vergleichsweise selten. Eine kardiale Dekompensation bei manifester Herzbeteiligung wird gelegentlich beobachtet. Als initiale Dosis werden 400 mg pro Woche mit dem Ziel einer molekularen Remission empfohlen, die dann unter Berücksichtigung der Eosinophilenzahl und molekularer Parameter langsam auf minimal 100 mg reduziert wird. Bei Imatinib-refraktären Erkrankungen können andere Tyrosinkinase-Inhibitoren (Nilotinib, Sorafenib) eingesetzt werden.
- monoklonale Antikörper-Therapie:** Neuere medikamentöse Ansätze umfassen eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen IL-5 und CD52-Antikörper (Alemtuzumab). Anti-IL-5-Antikörper (Mepolizumab; 30 mg 4 × wöchentlich; Reslizumab) führen zu einer dramatischen und anhaltenden Normalisierung der Eosinophilenzahl nach einer einzigen Applikation, unabhängig von der Ätiologie. Allerdings werden die gewebeständigen Eosinophilen hierbei nicht eliminiert. Nebenwirkungen traten selten auf. Mepolizumab bildet in Kombination mit Kortikosteroiden eine Therapieoption bei F/P-negativem HES. Ein anderer monoklonaler Antikörper, Alemtuzumab (Anti-CD52-Antikörper), scheint der Behandlung mit Mepolizumab überlegen zu sein.

Merke**M!**

Bei Patienten mit FIP1L1/PDGFR α -Mutation ist eine Therapie mit Imatinib 100 mg/d die Therapie der Wahl. Imatinib zeigt eine Ansprechrate von nahezu 100 %.

- **FIP1L1-negatives I-HES:** Eine Imatinib-Therapie ist auch bei Patienten mit F/P-negativem M-HES eine Option. Die Behandlung bedarf höherer Dosen und die Wirkung setzt langsamer ein als beim F/P-positiven Formen. Dagegen ist Imatinib nicht wirksam bei L-HES oder der EGPA (Churg-Strauss).
- **andere Maßnahmen:** Das Ziel weiterer Maßnahmen der Therapie ist es, die Morbidität und die mit dem hypereosinophilen Syndrom assoziierten Komplikationen zu reduzieren. Hierzu gehören:
 - Klappenersatz bei einem Vitium als Folge der endomyokardialen Fibrose
 - Antikoagulation zur Prävention thromboembolischer Ereignisse (trotzdem kommen Thromboembolien vor)
 - Endokardiektomie bei endomyokardialer Fibrose
 - Thrombektomie bei Patienten mit Thromboembolien
 - Splenektomie bei anhaltendem Hypersplenismus und Schmerzen im rechten Oberbauch als Folge der Organvergrößerung und/oder von Milzinfarkten
- **Knochenmarktransplantation:** Eine Knochenmarktransplantation (BMT), inkl. der non-myeloablativen peripheren Stammzelltransplantation, wurde erfolgreich zur Behandlung des HES eingesetzt. Sie bildet bisher die einzige potenziell kurative Therapieform. Allerdings sollte sie aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität auf Tyrosinkinase-Inhibitor-refraktäre M-HES-Fälle oder progressive Verläufe mit erheblicher Organdysfunktion begrenzt bleiben.

► **Prognose.** Die Prognose des HES hängt von der Form bzw. Variante ab. Sie ist bei der familiären Form, der benignen undefinierten Variante und bestimmten Overlap-Erkrankungen günstig.

Bei idiopathischen Formen des HES, Herzbeteiligung im Rahmen eines HES und MDP mit deutlicher Leukozytose (> 90 GPT/l) besteht jedoch eine ungünstige Prognose. Unbehandelt führt die Erkrankung im Sinne einer chronisch progressiven Erkrankung innerhalb von 3 Jahren immer zum Tode. Unter Behandlung beträgt dagegen die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebenszeit > 95 % bzw. 89 %. Tyrosinkinase-Inhibitoren werden vermutlich die Prognose der Erkrankung (insbesondere in FIP1L1/PDGFR α -positiven Fällen) weiter verbessern. Prognostisch günstige Parameter sind ein Angioödem, Urtikaria, ein erhöhter IgE-Spiegel, ein dauerhaftes Ansprechen auf Kortison, eine frühzeitige Diagnose und eine aggressive Therapie.

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss-Syndrom)**Steckbrief**

Definition: primäre systemische Vaskulitis der kleinen Gefäße

Ätiologie: unbekannt

Pathogenese: eosinophilenassoziierte Toxizität oder ANCA-assoziierte Pathogenese

Symptome: über Jahre zunehmende chronische Rhinosinusitis, dann progressives, später kortisonabhängiges Asthma (meist pANCA-negativ), kutane Vaskulitis, Myokarditis, Glomerulonephritis (v. a. bei pANCA-Nachweis)

Diagnose: Kombination von schwerer Eosinophilie (> 10 %), extravaskulärer eosinophiler Gewebeeinfiltration, paranasaler Rhinosinopathie, moderatem bis schwergradigem Asthma, pulmonalen Infiltraten und Mono- oder Polyneuropathie

Therapie:

- antientzündliche Basistherapie (inhalative, orale Kortikosteroide);
- symptomatische Bronchodilatation (β_2 -Mimetika, Leukotrienrezeptorantagonisten, Theophyllin).
- erweiterte Therapie schwerster Formen mit Anti-IgE-Antikörpern, Interferon oder Rituximab

► **Definition.** Das Churg-Strauss-Syndrom (CSS; auch: allergische granulomatöse Angiitis) (neue Nomenklatur: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; EGPA) ist eine primäre systemische nekrotisierende Vaskulitis, die klinisch vor allem auftritt in Verbindung mit:

- einer allergischen Diathese (oft deutliche IgE-Erhöhung > 1000 kU/l, aber seltener auch niedriger)
- einer chronischen Sinusitis
- einem allergischen perennialen (kortisonabhängigen) Asthma bronchiale
- einer signifikanten Eosinophilie des Blutes (s. o.)
- einer Eosinophilie im bronchoalveolären Kompartiment (25 % der BAL-Leukozyten)
- einer Gewebe-Eosinophilie verschiedener Organe

Merke**M!**

Vermutlich gibt es 2 Formen der EGPA (Churg-Strauss), die sich nach den Autoantikörperprofil und dem Muster der Organbeteiligung unterscheiden.

► **Einteilung.** Neuere Untersuchungen legen nahe, dass 2 Formen der EGPA (Churg-Strauss) existieren (► Tab. 6.28). Die erste Form

Tab. 6.28 Charakteristika der beiden möglichen Subtypen der EGPA (Churg-Strauss).

Nervensystem	pANCA-positive EGPA (Typ 1)	pANCA-negative EGPA (Typ 2)
Organmanifestationen	<ul style="list-style-type: none"> • nekrotisierende Glomerulonephritis • Purpura • Mononeuritis multiplex • alveoläre Hämorrhagie 	<ul style="list-style-type: none"> • Asthma • chronische Rhinosinusitis • allergische Diathese • Kardiomyopathie • Perikarditis • Livedo • symmetrische Polyneuropathie • Pleuritis • pulmonale Infiltrate
Histopathologie	Vaskulitis, vorzugsweise der kleinen Gefäße	v. a. eine diffuse Gewebeeinfiltration durch Eosinophile
genetischer Hintergrund	HLA-DRB4	
Differenzialdiagnosen	<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) • mikroskopische Polyangiitis • Kollagenosen 	<ul style="list-style-type: none"> • schwergradig persistierendes Asthma bronchiale • nahezu alle Varianten des HES

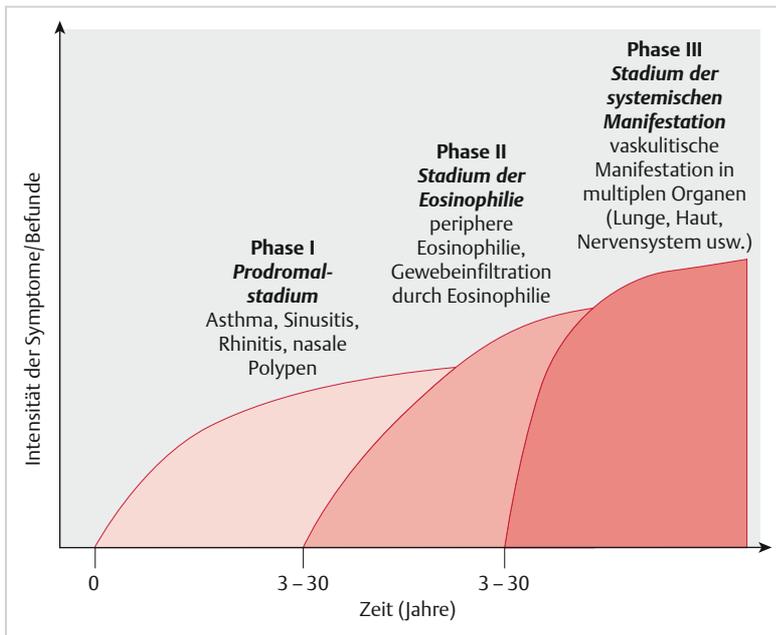


Abb. 6.31 Natürlicher Verlauf der EGPA. Die Dauer der einzelnen Phasen kann individuell erheblich variieren.

ist durch den „klassischen“ Nachweis des pANCA gekennzeichnet. Dieser Typ geht häufig mit einer Nierenbeteiligung einher und selten mit einer Lungenmanifestation. Bei pANCA-negativen Formen (Typ 2) steht die Manifestation der oberen und unteren Atemwege im Vordergrund, während die Niere nur selten betroffen ist.

► **Epidemiologie.** Die Erkrankung betrifft in aller Regel jüngere Personen (mittleres Alter: 38 Jahre), die bereits über einen längeren Zeitraum unter einer Rhinitis allergica und/oder einem allergischen Asthma leiden und nicht selten bereits desensibilisiert wurden. Die Inzidenz wird auf 2–4 und die Prävalenz auf 8–11 Fälle/1 Mio. Einwohner geschätzt. Die Häufigkeit der EGPA (Churg-Strauss) liegt vermutlich jedoch höher, da ein Teil der Patienten als schwergradig persistierendes Asthma fehldiagnostiziert werden und die zur Therapie der (asthmatischen) Symptome notwendige orale Kortisontherapie die Manifestation der Vasculitis unterdrückt.

Merke



Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss) ist eine allergische granulomatöse Angiitis der kleinen Gefäße, die mit extravaskulären Granulomen und einer Hypereosinophilie einhergeht.

► **Einteilung nach dem Verlauf.** Nach dem Verlauf der EGPA (Churg-Strauss) lassen sich 3 verschiedene Phasen abgrenzen (► Abb. 6.31).

- **Prodromalstadium:** über viele Jahre bestehende und zunehmende allergische und asthmatische Symptome; Eskalation der Therapie erforderlich
- **eosinophiles Stadium:** anhaltende oder rezidivierende Blut- und Gewebe-Eosinophilie nach unterschiedlich langer Latenz
- **systemisch-vaskulitische Phase:** systemische Vasculitis mit schubweisen Manifestationen an verschiedenen Organen: kutane Vasculitis (nicht thrombozytopenische Purpura, ► Abb. 6.32), Neuropathie (Mononeuritis multiplex), Gelenkbeteiligung, abdominale Beschwerden sowie Hämaturie; kardiale Beteiligung ist prognostisch ungünstig

Merke



Die EGPA (Churg-Strauss) ist eine Erkrankung, die sich grundsätzlich an allen Organen manifestieren kann (► Abb. 6.33, ► Tab. 6.29).

► **Einteilung nach klinischer Präsentation.** Aufgrund der variablen klinischen Manifestation der EGPA (Churg-Strauss) lässt sich eine klassische von einer atypischen Form unterscheiden, bei der es sich jedoch vermutlich um dieselbe Erkrankung handelt, die sich jedoch unterschiedlich manifestiert.

- **klassische Präsentation:** Der natürliche Verlauf der EGPA (Churg-Strauss) ist variabel mit Erkrankungsverläufen von 3–30 Jahren. Diese ursprünglich beschriebene Verlaufsform betrifft in aller Regel jüngere Personen, die bereits über einen längeren Zeitraum unter einer Rhinitis allergica und/oder einem allergischen Asthma gelitten haben (*Prodromalstadium*). Die Erkrankung beginnt meist mit einer Verschlechterung einer primär bestehenden Rhinitis oder eines Asthma bronchiale in Verbindung mit einer zunehmenden peripheren Eosinophilie (*Stadium der Blut- und Gewebe-Eosinophilie*). Hinzu gesellen sich schubweise vaskulitische Manifestationen in Form von Urtikaria, Purpura (► Abb. 6.32b), Neuritis oder pulmonalen Infiltraten und lenken damit die diagnostischen Überlegungen auf eine Systemerkrankung (*Stadium der Generalisation*). Der klinische Verlauf der EGPA (Churg-Strauss) ist zumeist subakut und rezidivierend. Selten kann es aber auch zu einem akuten Verlauf mit vorzeitigem Exitus letalis durch Herzversagen kommen.
- **atypische EGPA:** Eine atypische Manifestation der Erkrankung mit allmählicher Entwicklung wird als „*Forme fruste*“ bezeichnet. Churg und Mitarbeiter [26] definierten 1995 diese atypische Verlaufsform der EGPA (Churg-Strauss) als eine Erkrankung, die sich unter Kortikosteroiden manifestierte, wobei die Entwicklung des Vollbildes durch die Therapie unterdrückt bzw. verzögert wird (► Abb. 6.34). Das Syndrom reichte klinisch von einer isolierten eosinophilen Lymphadenopathie bis zur fatal verlaufenden Vasculitis. Die 4 Erkrankungsfälle entwickelten sich allesamt nach Reduktion einer Kortikosteroidbehandlung entweder infolge fehlender Compliance, interkurrierender

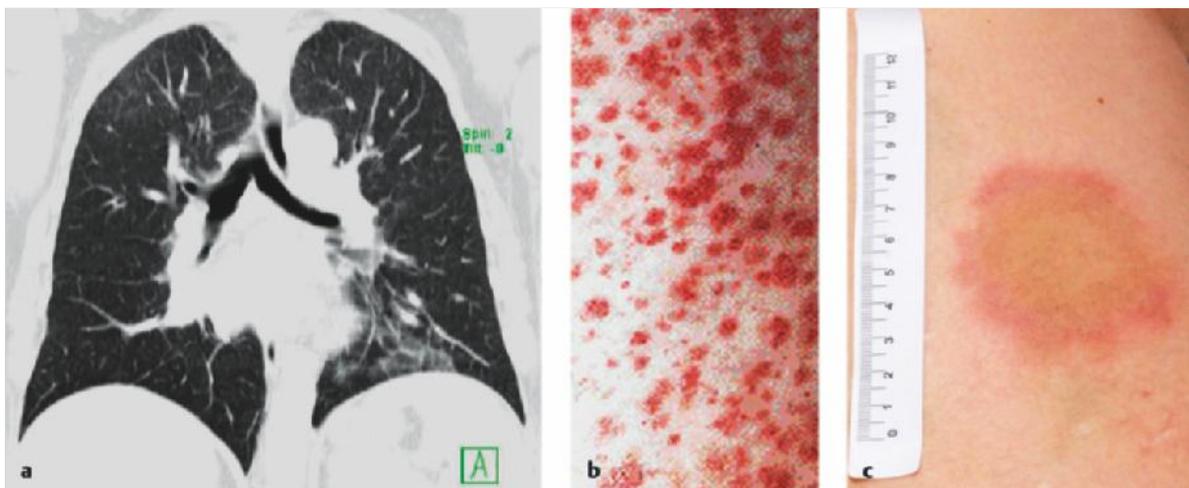


Abb. 6.32 EGPA (Churg-Strauss) bei einer 42-jährigen Patientin mit rasch progredientem Verlauf und Multiorganbeteiligung. Alle Veränderungen bildeten sich unter systemischer Kortikosteroid-Therapie vollständig zurück.

- a CT-Frontalschnitt mit Lymphadenopathie und Milchglastrübung. Infiltrate vor allem im linken Unterlappen (S 9).
 b Nicht thrombozytopenische Purpura als Ausdruck einer leukozytoklastischen Vasculitis der Hautkapillaren.
 c Erythema annulare auf dem Rücken als Ausdruck einer immunologisch aktiven Erkrankung.

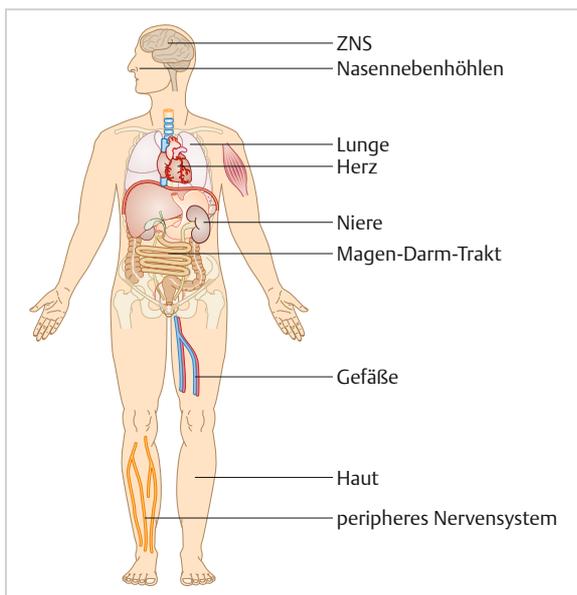


Abb. 6.33 Organbeteiligung bei EGPA (Churg-Strauss).

Infektion oder aufgrund von kortikosteroidinduzierten Nebenwirkungen und erinnern an die medikamentenassoziierten Formen in Verbindung mit LTRA und anderen Antiasthmatica. Es ist anzunehmen, dass *Forme fruste* der klassischen EGPA (Churg-Strauss) entspricht, jedoch durch Immunsuppressiva (Kortison, LT-Rezeptorantagonisten, Omalizumab u. a.) über einen längeren Zeitraum unterdrückt wird und sich dann bei geringeren Kortisondosen im fortgeschrittenen Stadium schließlich Bahn bricht.

Merke

M!

Vermutlich handelt es sich bei der *Forme fruste* der EGPA (Churg-Strauss) um eine durch antientzündliche Medikamente verzögerte Manifestation der klassischen Erkrankung.

► **Pathogenese.** Die Pathogenese ist unbekannt. Es dominiert ein Th2-Immunitätsmuster, das durch inhalativ oder oral aufgenommene Antigene initiiert wird. Die Zahl der IL-10- und TGF- β -produzierenden T-regulatorischen Zellen (Treg1) ist bei der aktiven Erkrankung vermindert, verglichen mit Asthma und inaktiver EGPA.

► **Organbeteiligung.** Ein allergisches Asthma ist die Hauptmanifestation der EGPA (Churg-Strauss). Es tritt bevorzugt in der 3. und 4. Lebensdekade auf und geht der Entwicklung einer Vasculitis 5–10 Jahre voraus. Die Beschwerden nehmen im Allgemeinen kontinuierlich zu, sodass in zunehmendem Maße und häufiger orale Kortikosteroide zur Behandlung eingesetzt werden. Die Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme zeigt Veränderungen in der 2. Phase der Erkrankung in Verbindung mit einer peripheren Eosinophilie. Hierzu gehören fleckförmige bilaterale, nicht segmentale Konsolidierungen, ein retikulonoduläres und peribronchitisches Zeichnungsmuster (► Abb. 6.35a). In der CT finden sich bilateral verteilte Milchglastrübungen, Konsolidierungen, zentrilobuläre Noduli, verbreiterte intralobäre Septen, eine Hyperinfiltration sowie eine Verbreiterung der Bronchialwände und gelegentlich eine endobronchial erkennbare Manifestation (► Abb. 6.35). Eine hiläre und mediastinale Lymphadenopathie kommen vor. Andere Organe betreffen Pleura (Pleuraerguss) und Herz (eosinophile Myokarditis oder Endokarditis, Perikarderguss), das periphere Nervensystem (Mononeuritis multiplex), Gelenke (Arthritis) oder die Nieren (Glomerulonephritis) sowie die oberen Atemwege (Rhinosinusitis) (► Tab. 6.29).

► **Anamnese und Klinik.** Klinik und Anamnese folgen in typischer Weise der oben beschriebenen Form (s. „Einteilung nach dem Verlauf“). Die Anamnese ergibt jedoch verschiedene charak-

Tab. 6.29 Organmanifestationen und Symptome der EGPA (Churg-Strauss).

Organmanifestation	klinische Präsentation	Häufigkeit (%)
Allgemeinsymptome	Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß	70
Lunge	Asthma bronchiale	>95
	eosinophile Pneumonie	>50
	alveoläre Hämorrhagie	<10
HNO-Trakt	Sinusitis	>50
Nervensystem	Polyneuropathie (meist Schwerpunktneuropathie)	70–80
	ZNS-Vaskulitis	<10
Haut	palpable Purpura	30–40
	Hautnekrosen, Ulzera	<10
	kutane Noduli	<10
	Granuloma annulare	<30
Herz	<ul style="list-style-type: none"> • Myokarditis • Perikarditis • Herzrhythmusstörungen • Angina pectoris, Herzinsuffizienz 	10–15
Gelenke	Arthralgien, Arthritiden, Myalgien	60
Niere	Glomerulonephritis Ödeme, Mikrohämaturie, Proteinurie	10–25
Gastrointestinaltrakt	abdomineller Schmerz	30–40
	gastrointestinale Blutung	<10
Augen	Skleritis, Episkleritis	<10

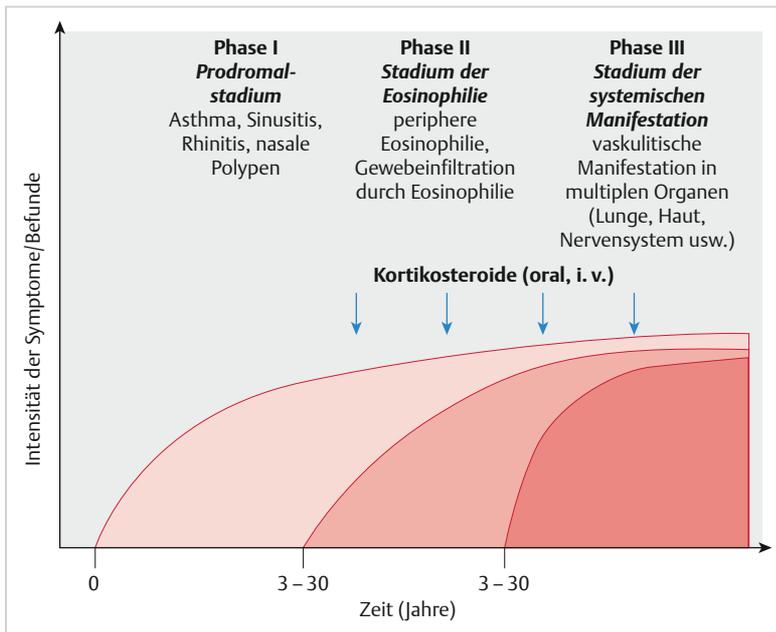


Abb. 6.34 Atypischer Verlauf der klassischen Form der EGPA (Churg-Strauss). Diese atypische Präsentation der Erkrankung ist häufig und wird durch eine intermittierende oder kontinuierliche Immunsuppression verursacht (hier mit oralen Kortikosteroiden). Charakteristischerweise wird eine allmähliche Intensivierung der Immunsuppression („Crescendotherapie“) erforderlich (blaue Pfeile).

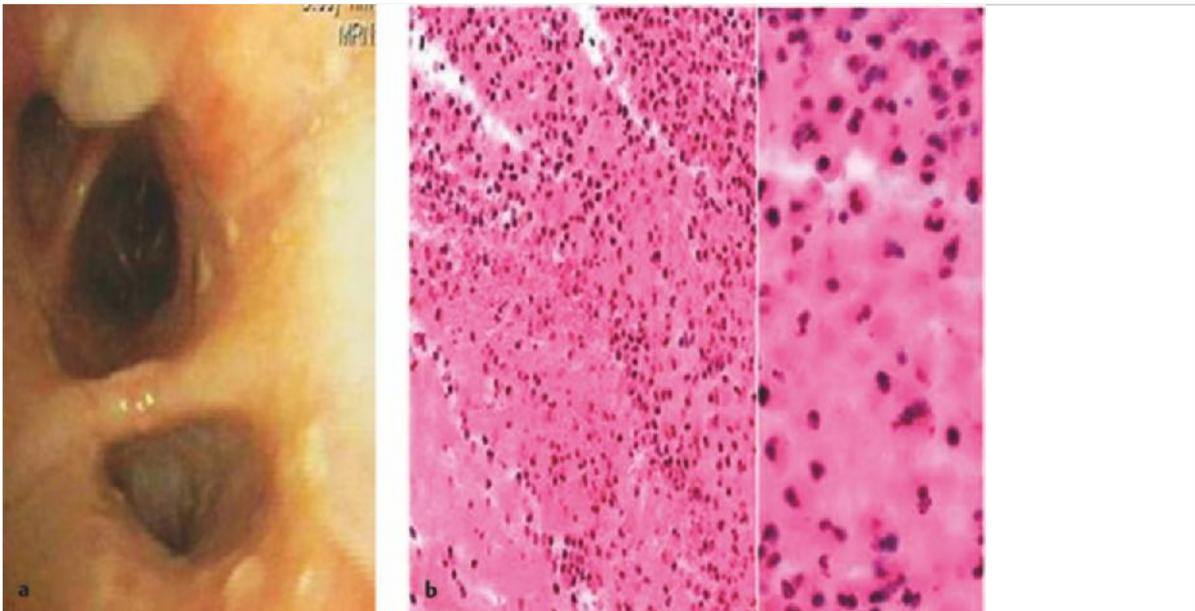


Abb. 6.35 Bronchiale Manifestation der EGPA (Churg-Strauss) (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Klaus-Michael Müller und Dr. Michael Mohr, UKM Münster).

- a** Bronchiale vaskulitische Läsionen.
b Dichte Infiltration der Bronchialwand durch eosinophile Granulozyten.

teristische Hinweise, die die EGPA (Churg-Strauss) von vielen anderen Erkrankungen unterscheidet:

- über Jahre progressiv fortschreitende, chronisch eitrig Rhinosinusitis, oft mit ein- oder mehrfacher chirurgische Revision, jedoch zumeist ohne langfristige Beseitigung der rhinosinusalen Symptome.
- Die ausgeprägten Beschwerden führen oft zu ein- oder mehrfacher Desensibilisierung, die jedoch keine Änderung des Krankheitsverlaufs zur Folge hat.
- Eine zunehmende Zahl an Dyspnoe-Attacken bedingt eine immer häufiger notwendige orale Kortisonpuls-therapie (zunächst in mehrmonatigen, später nur noch in mehrwöchentlichen Intervallen)
- Orale Kortikosteroide führen innerhalb nur weniger Tage (2 – 3) zu einer vollständigen Rückbildung der Beschwerden.
- Die Dauer der durch Kortison induzierten Remission wird allmählich immer kürzer und Rezidive treten zunehmend häufiger auf, bis eine orale Kortisondauertherapie notwendig wird („Crescendotherapie“).

Die klinischen Manifestationen der EGPA (Churg-Strauss) sind Folge einer nekrotisierenden Vaskulitis und/oder einer Gewebe-Eosinophilie und betreffen vor allem die oberen und unteren Atemwege.

► **Diagnostik.** Die Diagnostik der EGPA (Churg-Strauss) beruht auf den Klassifikationskriterien des ACR:

- moderates bis schwergradig persistierendes, oft kortison-abhängiges Asthma
- Bluteosinophilie (> 10% aller Leukozyten)
- Mono- oder Polyneuropathie
- pulmonale Infiltrate
- paranasale Sinopathie
- extravaskuläre Infiltration durch Eosinophile

Treffen mindestens 4 der 6 Kriterien zu, lässt sich eine Diagnose mit Wahrscheinlichkeit (Spezifität 99% und Sensitivität 85%) annehmen. Voraussetzung zur Anwendung der ACR-Klassifikationskriterien sowie der Krankheitsdefinitionen der CHCC ist der histologische (ggf. auch klinische Nachweis) einer systemischen Vasculitis. In frühen Krankheitsstadien ist aber nicht selten lediglich eine neu aufgetretene Blut- und/oder Gewebe-Eosinophilie bei einem Patienten mit Asthma bronchiale auffällig, was die diagnostische Zuordnung behindert.

Zur Diagnosesicherung muss deshalb grundsätzlich eine **histologische Sicherung** angestrebt werden, die entweder durch eine transbronchiale bzw. offene Lungenbiopsie oder bei kutaner Beteiligung auch durch eine Hautbiopsie gewonnen werden kann. Andererseits sind einzelne Patienten auf orale Kortikosteroide angewiesen, sodass eine histologische Beurteilung von Biopsien erschwert wird bzw. zu falsch negativen Befunden führt. Tatsächlich wird beim ANCA-negativen Typ2-EGPA der Nachweis einer Vasculitis extrem selten geführt. Deshalb ist eine Bewertung dieses Kriteriums oft nicht möglich.

► **Differenzialdiagnostik.** Grundsätzlich kommen alle Erkrankungen differenzialdiagnostisch infrage, die mit einer signifikanten Bluteosinophilie (> 1500/μl über 6 Monate oder zu 2 unabhängigen Zeitpunkten), chronisch rezidivierenden pulmonalen Infiltraten und einer Atemwegsobstruktion einhergehen (► Tab. 6.18, ► Tab. 6.19). Hierzu gehören Löffler-Syndrom, akute oder chronische eosinophile Pneumonie, parasitäre Infestation und allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA). Eine Differenzierung erfolgt anhand klinischer (Asthma, kutane Manifestation einer Vasculitis) und serologischer Befunde (pANCA in 50%), durch radiologische Veränderungen (zentrale Bronchiektasie bei ABPA) oder mikrobiologische Untersuchungen (Parasitose). Für eine EGPA sprechen ferner die Crescendo-Symptomatik und der zunehmende Bedarf an Kortison. Bei Hinweise für das Vorliegen einer Vasculitis muss eine Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und eine mikroskopische Polyangiitis ausgeschlossen

Tab. 6.30 Differenzialdiagnostische Kriterien zur Differenzierung von schwergradigem Asthma bronchiale, EGPA (Churg-Strauss) und chronisch eosinophiler Pneumonie (CEP).

Kriterien	Asthma bronchiale	EGPA (Churg-Strauss)	chronisch eosinophile Pneumonie
wechselnde pulmonale Infiltrate	–	+++	+++
paranasale Sinopathie	– bis +	+++	– bis +
Poly- oder Mononeuropathie	–	++	–
extrapulmonale Beteiligung	–	+++	–
allergische Diathese	+	++	+
Parenchymdestruktion	–	+	–
pulmonale Eosinophilie	–	+++	+++
periphere Eosinophilie		++	+ bis ++
pANCA-Nachweis	–	+(50%)	–
bronchiale Hyperreagibilität	+++	++	++
Ansprechen auf systemisches Kortison	+++	+++	+++

+ : möglich/leicht ausgeprägt; ++ : häufig; +++ : immer vorhanden/deutlich ausgeprägt; –: fehlt

6

sen werden. Neben dem Nachweis von cANCA erlaubt vor allem der CT-Befund eine Differenzierung der einzelnen Vasculitiden.

Merke

M!

Tritt bei Patienten mit Asthma bronchiale eine systemische Entzündung auf, die von einer Eosinophilie begleitet wird, sollte an eine EGPA (Churg-Strauss) gedacht werden.

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zum Asthma bronchiale und der CEP spielt insbesondere in der frühen Phase eine Rolle (► Tab. 6.30).

Merke

M!

Da Kortison die Krankheitsaktivität und damit die typische Organmanifestation der EGPA (Churg-Strauss) an Haut, Herz oder Niere unterdrückt, wird die Erkrankung oft über eine lange Zeit als schweres kortikosteroidabhängiges Asthma bronchiale verkannt.

Die zunehmende Eosinophilie lässt differenzialdiagnostisch neben dem Asthma auch an die Gruppe der mit Eosinophilie assoziierten Krankheiten denken (► Tab. 6.17). Treten schließlich Symptome an extrapulmonalen Organen auf, müssen die differenzialdiagnostischen Überlegungen auf das Vorliegen einer Systemerkrankung (Vaskulitis) ausgedehnt werden.

Fallbeispiel

B

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss)

Eine 27-jährige, bisher gesunde Hausfrau klagt seit 2008 über eine zunehmende Rhinitis und Sinusitis. 2009 manifestierte sich ein Asthma bronchiale. Die initiale inhalative Therapie war nur vorübergehend ausreichend. Bereits ab dem Jahr 2010 benötigte die Patientin einen oralen Kortisonpuls von 2 Wochen, der für 2 – 3 Monate die Symptome erträglich machte. Das kortisonfreie Intervall verkürzte sich stetig auf zuletzt 4 Wochen. Die Diagnose eines schwergradig persistierenden Asthma bronchiale wurde gestellt und eine Behandlung mit Omalizumab eingeleitet (► Abb. 6.36). Die Therapie reduzierte den Bedarf an Kortison und erlaubte ein mehrmonatiges kortisonfreies Intervall. Drei Monate nach dem letzten oralen Kortisonpuls entwickelte sich eine periphere Polyneuropathie an Armen und Beinen. Eine Woche später manifestierte sich im Bereich des Abdomens eine kutane Purpura (► Abb. 6.37). Eine Hautbiopsie (nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis mit Gewebe-Eosinophilie) bestätigte den klinischen Verdacht auf eine EGPA (Churg-Strauss).

Epikrise: Schwergradiges persistierendes Asthma und Churg-Strauss-Syndrom lassen sich oft nur schwer voneinander abgrenzen. Eine anamnestisch zu erhebende, „crescendoartige“ Kortisontherapie sollte an eine EGPA (Churg-Strauss) denken lassen. Der Kortisonpulstherapie bei schwergradigem Asthma fehlt dagegen meist die Regelmäßigkeit oder Rhythmik der immunsuppressiven Therapie.

► **Bildgebung.** Radiologisch zeigen sich häufig migrierende, flau Infiltrationen (72% der Fälle), aus denen nicht segmentale Konsolidierungen werden können. Gelegentlich finden sich kleinknotige diffuse Veränderungen oder fleckige Verschattungen der Lunge mit einem diffusen retikulären Muster. Pleuraergüsse werden in fast einem Drittel der Fälle beobachtet. Das HRCT zeigt bilaterale, subpleural lokalisierte Konsolidierungen einer lobulären Verteilung sowie multiple noduläre Veränderungen. Pleuraergüsse finden sich in einem Drittel der Untersuchten, mediastinale Lymphome kommen vor.