

Myeloische Neoplasien mit Eosinophilie (früher: 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
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	4
2.1 Definition und Basisinformation	4
2.2 Epidemiologie	5
2.3 Pathogenese	5
2.4 Risikofaktoren	5
3 Vorbeugung und Früherkennung	5
4 Klinisches Bild	5
5 Diagnostik, Klassifikation und Prognose	6
5.1 Diagnostik	6
5.2 Klassifikation	8
5.2.1 MLN-Eo und verwandte Entitäten	10
5.2.1.1 FIP1L1-PDGFRB	10
5.2.1.2 PDGFRB-Fusionsgene	10
5.2.1.3 FGFR1-Fusionsgene	11
5.2.1.4 JAK2-Fusionsgene	11
5.2.1.5 ETV6-ABL1-Fusionsgen	11
5.2.1.6 ETV6-FLT3 und andere FLT3 Fusionsgene	12
5.2.2 Chronische Eosinophilenleukämie, not-otherwise specified (CEL, NOS)	12
5.2.3 KIT D816V positive SM mit assoziierter Eosinophilie/CEL	12
5.2.4 JAK2 V617F positive myeloproliferative Neoplasien mit Eosinophilie	12
5.2.5 STAT5B N642H	12
5.2.6 JAK2 ex13InDel	12
5.3 Prognostische Faktoren	13
5.4 Differentialdiagnosen	13
6 Therapie	15
6.1 Therapiestruktur	15
6.2 MLN-Eo und verwandte Entitäten	15
6.3 CEL, NOS	17
6.4 HES	17
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	17
9 Literatur	17
10 Aktive Studien	19
11 Therapie - Protokolle	19
13 Zulassungsstatus	19
15 Links	19

16	Anschriften der Verfasser	19
17	Offenlegung potentieller Interessenkonflikte.....	20

Myeloische Neoplasien mit Eosinophilie (früher: Eosinophilie - assoziierte Myeloproliferative Erkrankungen (MPN-Eo))

ICD-10: D72.1, C47.5

Stand: November 2020

Erstellung der Leitlinie:

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

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

1 Zusammenfassung

Bei Vorliegen einer signifikanten und persistierenden Eosinophilie im peripheren Blut, eines hyperzellulären Knochenmarks und einer Splenomegalie wird bis zum Nachweis einer morphologisch bzw. molekulargenetisch klar definierten Entität zunächst der Überbegriff „myeloische Neoplasie mit Eosinophilie“ verwendet. Die WHO definiert zwei distinkte Entitäten [1]. Die „myeloische/lymphatische Neoplasie mit Eosinophilie und Rearrangierung von *PDGFRA*, *PDGFRB* und *FGFR1* oder mit *PCM1-JAK2* Fusionsgen“ (MLN-Eo, keine offizielle Abkürzung der WHO-Klassifikation), wird diagnostiziert, wenn direkt durch PCR-/FISH-Analyse oder durch konventionelle Zytogenetik mit nachfolgender PCR-/FISH-Analyse eine Rearrangierung bzw. ein Fusionsgen unter Beteiligung der Tyrosinkinase (TK) *PDGFRA* (z.B. *FIP1L1-PDGFRB*), *PDGFRB* (z.B. *ETV6-PDGFRB*), *FGFR1* (z.B. *ZMYM2-FGFR1*) oder ein *PCM1-JAK2* Fusionsgen nachgewiesen werden kann. Bei einigen dieser TK-Fusionsgene kann die Eosinophilie von einer signifikanten Monozytose begleitet sein, bei einigen kann sie aber auch fehlen, z.B. *BCR-FGFR1*, verschiedene *PDGFRB*-Fusionsgene. Von der WHO-Klassifikation bisher nicht berücksichtigt, gibt es weitere mit einer Eosinophilie assoziierte TK-Fusionsgene, z.B. *ETV6-ABL1* oder *ETV6-FLT3*. Mehrere dieser TK-Fusionsgene sind zytogenetisch kryptisch, z.B. *FIP1L1-PDGFRB*, *ETV6-ABL1*, *ZMYM2-FLT3*, und benötigen für die Detektierung spezifische FISH-Sonden, spezifische PCR-Primer oder, zur Erstidentifizierung, eine RNA-Sequenzierung.

Des Weiteren definiert die WHO die chronische Eosinophilenleukämie (CEL) ‘not otherwise specified’ (CEL, NOS), die diagnostiziert wird, wenn durch Zytogenetik (z.B. Deletion, Trisomie, Monosomie, komplexer Karyotyp) oder Molekulargenetik (z.B. Mutation durch Allel-spezifische PCR oder NGS) ein klonaler Marker oder eine Vermehrung von Blasten nachweisbar sind. Daneben gibt es Punktmutationen, die anderen Krankheitsbildern (z.B. *KIT* D816V bei systemischer Mastozytose, *JAK2* V617F bei klassischen MPN, *JAK2* ex13InDel bei PV/CEL-Überlappungssyndrom) oder aber keinem eindeutigen morphologischen Phänotyp (*STAT5B* N642H, *ASXL1*, *EZH2*, *SETBP1* oder CBL) zugeordnet werden können. Auch myelodysplastische Syndrome (MDS), myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN) und akute myeloische Leukämien (AML) können mit und ohne Nachweis eines spezifischen molekularen Markers mit einer Eosinophilie assoziiert sein.

Das hypereosinophile Syndrom (HES) ist durch eine persistierende Eosinophilie $\geq 1,5 \times 10^9/l$, Organinfiltration und dadurch herbeigeführten Organschaden gekennzeichnet. Klinisch ist das HES den Eosinophilie-assoziierten Autoimmunerkrankungen mehr verwandt als den myeloischen Neoplasien – allerdings kann ein HES, das heißt eine durch Eosinophile verursachte Multi-

systembeteiligung bei jeder myeloischen Neoplasie (u.a. CEL, MLN-Eo) mit Eosinophilie auftreten.

Prognose und Therapie von myeloischen Neoplasien mit Eosinophilie sind abhängig von der zugrundeliegenden genetischen Aberration und der Erkrankungsphase. *FIP1L1-PDGFR*A und *PDGFRB*-Fusionsgene sind unter Therapie mit Imatinib mit einem sehr guten und dauerhaften Ansprechen (komplette hämatologische Remissionen, komplette zytogenetische (bei *PDGFRB*-Fusionsgenen) und molekulare Remissionen (PCR-Negativität)) und einer exzellenten Langzeitprognose assoziiert. Zwischenzeitlich gibt es Berichte über anhaltende Therapie-freie Remissionen nach Absetzen von Imatinib. *FGFR1*-Fusionsgene sind durch einen aggressiven Verlauf mit primärer oder raschem Übergang in sekundäre Blastenphase bei >50-70% der Patienten gekennzeichnet. Die bisher zur Verfügung stehenden Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zeigen keine oder nur eine zeitlich begrenzte Wirkung. Mit dem gegenwärtig in einer klinischen Studie geprüften Pemigatinib steht mitunter bald ein effektiver TKI zur Verfügung. Patienten mit *JAK2*-, *ABL1*- oder *FLT3*-Fusionsgenen können mit verschiedenen TKI wie JAK- (z.B. Ruxolitinib), *ABL1*- (z.B. Imatinib, Nilotinib, Dasatinib) oder *FLT3*-Inhibitoren (z.B. Sunitinib, Sorafenib) behandelt werden. Für Patienten mit einer Eosinophilie im Rahmen einer *KIT* D816V positiven systemischen Mastozytose (SM) oder Nachweis einer *JAK2* V617F-Mutation stehen Therapien mit *KIT*- (z.B. Midostaurin) oder JAK-Inhibitoren (z.B. Ruxolitinib) zur Verfügung. Aufgrund der überwiegend schlechten Prognose muss mit Ausnahme der *PDGFRA/B*-Fusionsgene bei allen Entitäten die Möglichkeit der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) geprüft werden.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Myeloische Neoplasien mit Eosinophilie sind eine klinisch, morphologisch, genetisch und prognostisch ausserordentlich heterogene Gruppe von klonalen Erkrankungen, die zunächst durch eine dauerhafte Vermehrung von klonalen eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut, ein hyperzelluläres Knochenmark und fallweise eine Splenomegalie gekennzeichnet sind [2, 3]. Bei der Morphologie kommt der Beurteilung der qualitativen und quantitativen Veränderungen der nicht-Eosinophilen Reihen (Megakaryozyten, Monozyten, Mastzellen, Blasten) und der Knochenmarkfibrose, eine besondere Bedeutung zu. Durch die zur Verfügung stehenden molekulargenetischen Untersuchungsmethoden können zytogenetische Aberrationen (z.B. reziproke Translokation, Deletion, Inversion, Trisomie, komplexer Karyotyp), Rearrangierungen von Genen (FISH-Analyse), Fusionsgene (FISH-Analyse, RT-PCR) oder Mutationen (allelspezifische PCR, NGS) nachgewiesen werden. Die weitere Klassifikation wird dadurch erschwert, dass eine spezifische genetische Aberration bei Patienten unterschiedliche morphologische Phänotypen verursachen kann (z.B. Ausmaß der Eosinophilie und Leukozytose, Dysplasien, Knochenmarkfibrose, Vermehrung von Mastzellen), so dass je nach klinischem und morphologischem Bild meist zunächst die Diagnose einer myeloproliferativen Neoplasie (MPN), einer myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasie (MDS/MPN), und seltener eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML) mit assoziierter Eosinophilie gestellt wird. Andererseits können aber unterschiedliche genetische Aberrationen identische Phänotypen verursachen. Je nach zugrundeliegender genetischer Aberration besteht im Verlauf der Erkrankung ein unterschiedlich hohes Risiko für eine Progression in eine myeloische oder lymphatische Blastenphase mit entsprechend ungünstiger Prognose.

Wenn die Ursache einer dauerhaften Eosinophilie nicht unmittelbar in Sinne der reaktiven vs. klonalen Eosinophilie geklärt werden kann und gleichzeitig eine Organdysfunktion durch Infiltration von einem oder mehreren Organsystemen nachweisbar ist, wird in der Regel ein hypereosinophiles Syndrom (HES) diagnostiziert. Ursachen, Diagnostik und Therapie der reaktiven Eosi-

nophilie und des HES sind nicht Bestandteil dieses Beitrages, werden aber bei differentialdiagnostischer und therapeutischer Relevanz diskutiert.

2.2 Epidemiologie

Im Rahmen der Abklärung einer signifikanten und persistierenden Eosinophilie kann in etwa 5-20% der Patienten eine Klonalität im Sinne von Fusionsgenen, Mutationen oder zytogenetischen Aberrationen nachgewiesen werden [4, 5]. Aus bislang völlig unbekanntem Gründen erkranken im Gegensatz zu den reaktiven Eosinophilien, bei denen Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen sind, bei den MLN-Eo ganz überwiegend Männer. Besonderheiten werden bei den einzelnen Entitäten diskutiert.

2.3 Pathogenese

Bei der großen Mehrzahl der Patienten mit Eosinophilie handelt es sich um eine reaktive, nicht-klonale Eosinophilie, z.B. bei Allergien, Autoimmunerkrankungen oder Neoplasien, z.B. bei Lymphom, Karzinom, Sarkom oder Melanom. Nur bei maximal 10-20% der Patienten findet sich eine für eine klonale (primäre) Eosinophilie ursächliche genetische Aberration, die dann nahezu immer im Knochenmark und im peripheren Blut die morphologischen Kriterien einer myeloischen Neoplasie erfüllt. Für die klonale Eosinophilie sind vor allem Fusionsgene unter Beteiligung von Tyrosinkinase und Mutationen pathogenetisch bedeutsam. Für die Prognose sind die Verfügbarkeit von potentiell wirksamen TKI, die für die verschiedenen Aberrationen unterschiedliche Latenzzeit bis zur Progression in eine Blastenphase (sekundäre akute myeloische/lymphatische Leukämie) und das Vorliegen einer Eosinophilie-bedingten Organinfiltration/dysfunktion von entscheidender Bedeutung. Wichtig ist, dass in beiden pathogenetischen Gruppen (klonale Eosinophilen-Erkrankungen und Erkrankungen mit reaktiver HE) ein HES auftreten kann.

2.4 Risikofaktoren

Es gibt keine Erkenntnisse zu Risikofaktoren, allerdings ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen bei klonalen Eosinophilien.

3 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt keine Erkenntnisse zur Vorbeugung und Früherkennung. Allerdings sollte auch eine nur gering ausgeprägte persistierende unklare Eosinophilenvermehrung, vor allem im Zusammenhang mit Splenomegalie, Leukozytose oder einem thromboembolischen Ereignis (wie bei HES) immer abgeklärt werden. Eine Klonalität als Ursache ist immer auszuschließen.

4 Klinisches Bild

Patienten mit klonaler Eosinophilie können beschwerdefrei sein. Bei symptomatischer Erkrankung ist das klinische und hämatologische Bild sehr variabel und durch unspezifische Allgemeinsymptome wie Fatigue, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Splenomegalie geprägt. Eosinophilie-bedingte Organmanifestationen sind mit einer Inzidenz von ca. 10% im Gegensatz zu reaktiven Eosinophilien sehr selten. Die mit bedeutsamste Komplikation des HES (aber auch CEL, MLN-Eo) sind Thromboembolien (arteriell, kardial, venös), die in diesem Zusammenhang klinisch häufig zu wenig Beachtung finden oder übersehen werden.

[Tabelle 1](#) zeigt einen Überblick über die Assoziation von klonaler und reaktiver Eosinophilie mit klinischen Symptomen und Organbeteiligung. Der Einzelbefall bestimmter Organe, v.a. Lunge, Darm, Haut, ist praktisch nie mit einer klonalen Eosinophilie assoziiert. Die pulmonale Beteili-

gung ist vielseitig und sollte aus diagnostischer (DD. eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, EGPA) und therapeutischer Sicht (Kortikosteroide) detailliert betrachtet werden, z.B. Asthma bronchiale, Lungeninfiltrate, Pleuraerguss, Lungenfibrose, positive BAL, positive Histologie. Je mehr Organe involviert sind, desto wahrscheinlicher ist eine reaktive Eosinophilie.

Tabelle 1: Assoziation von klonaler und reaktiver Eosinophilie mit klinischen Symptomen und möglicher Organbeteiligung

	Klonal	Reaktiv ¹
Allgemeinsymptome	+	+
Spezifische Symptome	-	Arthritis, Myalgien, Allergie
Splenomegalie	+ ²	(+) ²
Sinusitis	-	+
Asthma bronchiale	-	+
Lungeninfiltrate	+	+
Pleuraerguss	+	+
Herz	+	+ ³
Gastrointestinaltrakt	-	+ ⁴
Lymphadenopathie	+	+ ⁵
Niere	-	+
Haut	-	+
Nervensystem	+	+
„Gutes Ansprechen auf Kortikosteroide“	-	+ ⁶

Legende:

¹ Reaktive Eosinophilie mit konsekutiver Organinfiltration, z.B. bei EGPA oder HES. Eine singuläre Organeosinophilie, z.B. Dermatitis, Ösophagitis, Gastritis oder Kolitis ist hier nicht berücksichtigt.

² Eine alleinige Splenomegalie ist typisch für eine klonale Eosinophilie und kommt bei den reaktiven Eosinophilie praktisch nicht vor.

³ Zeichen für eine kardiale Beteiligung sind Endo-/Myokarditis/-fibrose, Thromben, eingeschränkte EF, und/oder ein erhöhtes TnI/BNP

⁴ Eine eosinophile Kolitis ist die häufigste Fehldiagnose einer Darminfiltration bei der systemischen Mastozytose (SM), da Mastzellen in der konventionellen Färbung nicht sichtbar sind.

⁵ Eine Lymphadenopathie ist dringend abklärungsbedürftig, histologisch sollte insbesondere ein Lymphom (Eosinophilie klonal oder reaktiv!) oder eine systemische Mastozytose (v.a. retroperitoneale Lymphknoten) abgeklärt werden.

⁶ Das gute Ansprechen auf Kortikosteroide ist in der klinischen Praxis eines der wichtigsten klinischen und diagnostischen Kriterien für die Differentialdiagnose reaktive vs. klonale Eosinophilie.

5 Diagnostik, Klassifikation und Prognose

5.1 Diagnostik

Pathologische Befunde in Labor und Bildgebung finden sich in [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Pathologische Befunde in Labor und Bildgebung

<p>Blutbild</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EOSINOHPILIE (Höhe der Eosinophilen und Morphologie nicht diagnoseweisend!), kann bei einigen Fusionsgenen auch fehlen • Leukozytose mit/ohne Linksverschiebung- (häufig)/Erythro- (selten)/Thrombozytose (selten) • Weiteres Differentialblutbild <ul style="list-style-type: none"> ◦ Monozytose (typischer Befund für Fusionsgene und SM, bei SM Eosinophilie und Monozytose prognostisch schlecht) ◦ Basophilie (CML, SM) • Blasten <ul style="list-style-type: none"> ◦ Myeloisch/lymphatisch ◦ De novo AML (CBF-Fusionsgene) vs. Blastenphase • Zytopenien <ul style="list-style-type: none"> ◦ selten
<p>Organbeteiligung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • (Hepato-)/Splenomegalie • Lymphadenopathie: assoziiertes Lymphom, SM • Selten (<10-15%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Herz (Endo-/Myo-/Perikarditis, Endo-/Myokardfibrose, restriktive Kardiomyopathie, Thrombembolie) ◦ Haut • Sehr selten (<5%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Lunge (Asthma bronchiale, Lungeninfiltrate, Lungenfibrose, Pleuraerguss; BAL und Histologie) ◦ Darm (Histologie), DD Organeosinophilie (eosinophile Ösophagitis, Gastritis, Kolitis) ◦ Peripheres Nervensystem (selten, Abklärung selten wegweisend) ◦ Cave: Asthma bronchiale und Polyneuropathie sind wichtige diagnostische Kriterien für die eosinophile Granulomatose mit Polyangiits (EGPA, vormals Churg-Strauss-Syndrom)
<p>Serummarker</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Generell <ul style="list-style-type: none"> ◦ LDH erhöht (Zellumsatz, klonal und reaktiv) ◦ TnI/BNP erhöht (kardiale Beteiligung) • Klonale Eosinophilie <ul style="list-style-type: none"> ◦ Tryptase erhöht (typisch für TK-Fusionsgene, meist <100µg/l, >100µg/l ziemlich sicher SM) ◦ Vitamin B12 erhöht (erhöhte Bildung von Haptocorrin, welches Vit. B12 im Serum und Gewebe bindet, unspezifisch bei allen MPN) ◦ AP erhöht (typisch für SM) • Reaktive Eosinophilie/HES/Autoimmunerkrankung <ul style="list-style-type: none"> ◦ IgE erhöht (spricht stark gegen myeloische Neoplasie) ◦ Autoantikörper
<p>KM-Histologie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der nicht-Eosinophilen Zellreihen mit von entscheidender Bedeutung: Zellularität, Dysplasie, Megakaryozyten, Monozyten, Mastzellen, Blasten, Fibrose • SM (Tryptase, CD117, CD25) ist die am häufigsten übersehene Neoplasie in der Abklärung der Eosinophilie
<p>Genetik¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis/Ausschluss <i>BCR1-ABL1</i> • <i>FIP1L1-PDGFR</i>A (RT-PCR- oder FISH-Analyse) und <i>ETV6-ABL1</i> (RT-PCR) • Konventionelle Zytogenetik aus dem Knochenmark (4q12, 5q31-33, 8p11, 13q12) und Bestätigung eines Fusionsgens durch FISH/RT-PCR • Phänotyp-Mutationen: <i>KIT</i> D816V, <i>JAK2</i> V617F, <i>STAT5B</i> N642H, <i>JAK2</i> ex13InDel • Prognose-Mutationen: <i>ASXL1</i>, <i>SRSF2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>EZH2</i>, <i>SETBP1</i> etc. • T-Zell-Klonalität (aberrante T-Zellen durch FACS-Analyse, T-Zell-Rezeptor Rearrangement durch PCR)²
<p>Technische Untersuchungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sonographie, Echokardiographie • CT, MRT <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ausmaß der Organbeteiligung ◦ Kardio-MRT (v.a. bei Beteiligung der Lunge und Multiorganbeteiligung, EGPA/HES)

- Endoskopie (BAL/Histologie Lunge, Gastro-/Koloskopie)
- Neurologie (PNP, MRT)

Legende:

¹ Die genetischen Untersuchungen werden in der Regel sequentiell durchgeführt.

² Die FACS-Analyse erbringt nur selten diagnoserelevante Ergebnisse. Die PCR-Analyse ist sehr sensitiv und liefert häufig falsch-positive Ergebnisse, z.B. bei Infektionen oder auch klonaler Eosinophilie.

5.2 Klassifikation

Generell erlauben die klinischen, hämatologischen, laborchemischen und morphologischen Parameter keine Rückschlüsse auf die zugrundeliegende molekulare Aberration.

Aus morphologischer und genetischer Sicht unterscheidet die WHO zwei Entitäten [1]:

- „Myeloische/lymphatische Neoplasie mit Eosinophilie und Rearrangierung von *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* oder mit *PCM1-JAK2* Fusionsgen“, wenn ein Fusionsgen unter Beteiligung von *PDGFRA* (z.B. *FIP1L1-PDGFRA*), *PDGFRB* (z.B. *ETV6-PDGFRB*), *FGFR1* (*ZMYM2-FGFR1*) oder ein *PCM1-JAK2* Fusionsgen durch zytogenetische und/oder molekulargenetische (FISH, PCR) Analysen nachgewiesen werden kann. Wie aus dem Namen hervorgeht, können sich die Patienten in chronischer Phase, seltener aber auch in einer myeloischen (akute myeloische Leukämie, Myelosarkom) oder lymphatischen (T- oder B-Zell Lymphom, akute lymphatische Leukämie) Blastenphase präsentieren. Das Risiko der primären oder sekundären Blastenphase ist von der genetischen Aberration abhängig. Diese Erkrankungsgruppe wird im Weiteren als MLN-Eo bezeichnet, wobei es sich hierbei nicht um eine durch die WHO eingeführte Abkürzung handelt.

Bemerkung: Bei etwa 5-15% der Patienten mit nicht-reaktiver Eosinophilie kann ein entsprechendes Fusionsgen aus dieser Gruppe detektiert werden. Diese Patienten präsentieren sich mit einer MPN in chronischer Phase oder Blastenphase mit myeloischer oder lymphatischer Differenzierung. Mehr als 70 verschiedene Tyrosinkinasefusionsgene mit rekurrenter Beteiligung von mindestens sechs Tyrosinkinasen (*PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *ABL1*, *FLT3*) wurden bisher bei den klinisch und morphologisch unterschiedlichsten Neoplasien mit und ohne Eosinophilie identifiziert. Das klinische und morphologische Erscheinungsbild ist heterogen und durch die konstitutiv aktivierte TK, aber auch durch das an der Rearrangierung beteiligte Partnergen mit beeinflusst. Bei einigen dieser Fusionsgene kann eine Eosinophilie fehlen.

- Chronische Eosinophilenleukämie, ‘not otherwise specified’ (CEL, NOS). Formal basiert diese Diagnose auf dem Nachweis einer Vermehrung von Blasten im peripheren Blut/Knochenmark und/oder einer zytogenetischen oder molekularen Aberration. Vermehrte Blasten und zytogenetische Aberrationen finden sich bei jeweils weniger als 1-2% der Patienten.

Bemerkung: Bei Patienten mit nicht-reaktiver Eosinophilie finden sich zunehmend, v.a. durch NGS-Analysen identifizierte somatische Mutationen, z.B. in *STAT5B*, *ASXL1*, *TET2*, *EZH2*, *SETBP1* oder *CBL* u.a.m., die bei entsprechendem klinischem Hintergrund die Diagnose einer CEL, NOS erlauben [6, 7].

In [Tabelle 3](#) findet sich eine Zusammenfassung der WHO-Klassifikation.

Tabelle 3: WHO-Klassifikation der Neoplasien mit Eosinophilie

Subtyp	Definition
Myeloische/lymphatische Neoplasie mit Eosinophilie und Rearrangierung von PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 oder mit PCM1-JAK2 (MLN-Eo)	
<ul style="list-style-type: none"> Myeloische/lymphatische Neoplasie (MPN, AML, lymphoblastische Leukämie/Lymphom) mit Eosinophilie und <i>FIP1L1-PDGFRB</i> oder variantem Fusionsgen 	<p>Myeloische oder lymphatische Neoplasie gewöhnlich mit Eosinophilie und Nachweis des <i>FIP1L1-PDGFRB</i> Fusionsgens oder eines varianten Fusionsgens mit Rearrangierung von <i>PDGFRA</i> oder einer anderen aktivierenden <i>PDGFRA</i> Mutation*</p> <p>* falls keine adäquate molekulare Diagnostik verfügbar ist, ergibt sich der Verdacht bei einer CEL mit Splenomegalie, erhöhtem Vitamin B12, erhöhter Serumtryptase und Vermehrung von Mastzellen im Knochenmark</p>
<ul style="list-style-type: none"> Myeloische/lymphatische Neoplasie mit <i>ETV6-PDGFRB</i> oder anderem <i>PDGFRB</i> Fusionsgen 	<p>Myeloische oder lymphatische Neoplasie häufig mit Eosinophilie und manchmal mit Neutrophilie oder Monozytose und t(5;12)(q32;p13.2) oder variante Translokation oder Nachweis eines <i>ETV6-PDGFRB</i> Fusionsgen oder andere Rearrangierungen von <i>PDGFRB</i>*</p> <p>* falls keine molekulare Diagnostik verfügbar, Verdacht bei MPN mit Eosinophilie, Ph-Chromosom negativ mit Translokation mit einem 5q32 Bruchpunkt</p>
<ul style="list-style-type: none"> Myeloische/lymphatische Neoplasie mit <i>FGFR1</i> Rearrangierung 	<p>Myeloproliferative oder myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasie mit prominenter Eosinophilie und manchmal mit Neutrophilie und Monozytose oder AML, T- oder B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, oder akute Leukämie vom gemischten Phänotyp (gewöhnlich mit peripherer oder Knochenmark Eosinophilie) und t(8;13)(p11.2;q12) oder variante Translokation, die zu einer <i>FGFR1</i> Rearrangierung in myeloischen Zellen und/oder Lymphoblasten führt</p>
<ul style="list-style-type: none"> Myeloische/lymphatische Neoplasie mit <i>PCM1-JAK2</i> 	<p>Myeloische oder lymphatische Neoplasie, häufig mit prominenter Eosinophilie und t(8;9)(p22;p24.1) und <i>JAK2-PCM1</i> oder variante Translokation die zur <i>JAK2</i> Rearrangierung führt</p>
Chronische Eosinophilenleukämie, nicht weiter spezifiziert (CEL, NOS)	<ol style="list-style-type: none"> Eosinophilie ($\geq 1,5 \times 10^9/l$) Ausschluss <i>BCR-ABL1</i> positive CML, PV, ET, PMF, CNL, CMML, aCML Ausschluss von Rearrangierungen von <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR1</i>, kein <i>PCM1-JAK2</i>, <i>ETV6-JAK2</i> oder <i>BCR-JAK2</i> Fusionsgen Blasten <20% im peripheren Blut und Knochenmark, und inv(16)(p13.1;q22), t(16;16)(p13.1;q22), t(8;21)(q22;q22.1) und fehlende andere diagnostische Kriterien für eine AML klonale zytogenetische oder molekulare Veränderung* oder Blasten $\geq 2\%$ im peripheren Blut oder $\geq 5\%$ im Knochenmark <p>*da klonale Veränderungen wie z.B. <i>TET2</i>, <i>ASXL1</i>, <i>DNMT3A</i> Mutationen auch bei einer Minderheit von älteren Patienten ohne hämatologische Erkrankung auftreten können, ist es wichtig andere mögliche Ursachen für eine reaktive Eosinophilie auszuschließen bevor nur basierend auf den molekularen Befunden die Diagnose einer CEL bei Älteren gestellt werden kann</p>
Idiopathisches Hypereosinophiles Syndrom (HES)	<ol style="list-style-type: none"> Eosinophilie ($\geq 1,5 \times 10^9/l$) für ≥ 6 Monate Ausschluss einer reaktiven Eosinophilie Ausschluss von AML, MPN, CEL, NOS, MDS, MDS/MPN und SM, Ausschluss von Rearrangierungen von <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR1</i> und <i>PCM1-JAK2</i> Immunphänotypischer Ausschluss eines aberranten T-Zell Klons Eosinophilie-bedingter Organschaden* <p>* ohne Organbeteiligung: idiopathische Hypereosinophilie bzw. Hypereosinophilie unklarer Signifikanz (HE_{US})</p>

5.2.1 MLN-Eo und verwandte Entitäten

MLN-Eo mit Rearrangierung von *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* oder mit *PCM1-JAK2* Fusionsgen sind insgesamt sehr selten. Aus dieser Gruppe am weitest häufigsten ist das *FIP1L1-PDGFRB* Fusionsgen, es lässt sich bei ca. 5-10% der Patienten mit unklarer Eosinophilie nachweisen [4, 5, 8]. Die Daten in unserem eigenen Register für seltene myeloische Neoplasien zeigen, dass eine Eosinophilie nahezu immer bei einem *FIP1L1-PDGFRB* Fusionsgen vorliegt, aber bei 25% der Fälle mit *PDGFRB*- oder *JAK2*- Fusionsgen fehlen kann, bei den *FGFR1* Fusionsgenen liegt sogar in bis zu 60% der Fälle keine Eosinophilie vor. Einige dieser Fusionsgene, z.B. *FIP1L1-PDGFRB*, *DIAPH1-PDGFRB*, *ETV6-ABL1*, *ZMYM2-FLT3*, entstehen durch zytogenetisch kryptische Deletionen, Insertionen oder Inversionen und benötigen für ihre Detektierung spezifische FISH-Sonden oder spezifische PCR-Primer. Die Erstidentifizierung gelingt heute in der Regel durch RNA-Sequenzierung. Mehrere dieser Fusionsgene, v.a. bei Rearrangierung mit *PDGFRB*, konnten bislang nur bei einzelnen Patienten identifiziert werden. Die tatsächliche Inzidenz der CEL, NOS ist aufgrund der schwierigen Abgrenzung gegenüber HES und Autoimmunerkrankungen unklar, die Häufigkeit scheint jedoch mit dem Lebensalter zuzunehmen.

5.2.1.1 FIP1L1-PDGFRB

Das nach *BCR-ABL1* häufigste TK-Fusionsgen ist *FIP1L1-PDGFRB*, welches durch eine zytogenetisch kryptische, interstitielle Deletion von etwa 800 kb auf Chromosomenbande 4q12 entsteht [4, 8]. Für den Nachweis des *FIP1L1-PDGFRB* Fusionsgens ist peripheres Blut ausreichend. Die PCR detektiert direkt das Fusionsgen, die FISH-Analyse weist die Deletion des *CHIC2*-Gens nach, das zwischen *FIP1L1* und *PDGFRA* liegt. Neben *FIP1L1* existieren weitere Fusionspartner von *PDGFRA*, z.B. *BCR*, *ETV6*, *CDK5RAP* [9]. Die *FIP1L1-PDGFRB* positive MLN-Eo kann in allen Altersgruppen auftreten, das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Aus noch unbekanntenen Gründen liegt das Verhältnis Männer zu Frauen bei ca. 9:1. *FIP1L1-PDGFRB* ist bei >95% der Patienten mit einer Eosinophilie assoziiert. Die überwiegende Mehrheit der Patienten wird in chronischer Phase einer MPN diagnostiziert, seltener in Blastenphase. Diese kann myeloischer (medulläre Blastenphase, extramedulläres Myelosarkom) oder lymphatischer („T-lymphoblastisches Lymphom“ = extramedulläre lymphatische Blastenphase) Differenzierung sein [10]. Neben der häufig anzutreffenden Splenomegalie, können durch die Eosinophilie bedingte, potentiell lebensbedrohliche, Organmanifestationen vorliegen, in erster Linie kardial, z.B. endomyokardiale Fibrose, Thrombose, Kardiomyopathie. Das Knochenmark ist hyperzellulär, in der Regel von einer Fibrose und einer Vermehrung von Mastzellen begleitet.

5.2.1.2 PDGFRB-Fusionsgene

Eine in der konventionellen Zytogenetik aus dem Knochenmarkspirat nachweisbare Rearrangierung der Chromosomenbande 5q31-33 führt zur Fusion der *PDGFRB*-Tyrosinkinase mit mehr als 30 verschiedenen Fusionspartnern. Die häufigsten Fusionsgene sind *ETV6-PDGFRB* und *CDCC88C-PDGFRB* [9]. Die Diagnose erfolgt durch Nachweis der Rearrangierung von *PDGFRB* durch eine FISH-Analyse und (nachfolgendem) Nachweis des Fusionsgens durch RT-PCR/FISH-Analyse. Zwischenzeitlich wurden bei myeloischen Neoplasien mit Eosinophilie allerdings mindestens ein zytogenetisch nicht sichtbares *PDGFRB*-Fusionsgen identifiziert, deren Fusionspartner nur durch eine zielgerichtete RNA-Sequenzierung nachgewiesen werden konnten [11]. Auch bei den *PDGFRB*-Fusionsgenen sind Männer weitaus häufiger betroffen. Eine periphere Eosinophilie kann bei bis zu 20% der Patienten fehlen. Da bei etwa einem Drittel der Patienten eine Monozytose >1000/µl im peripheren Blut vorliegt, wird u.U. eine CMML, atypische CML oder eine JMML diagnostiziert. Eine Splenomegalie ist häufig, wohingegen andere Organe seltener als bei *FIP1L1-PDGFRB* betroffen sind [12]. Es sind einige Fälle einer primären Blastenphase bekannt, auch mit extramedullärer Manifestation („Lymphom“, „Myelosarkom“). Die Knochen-

markbefunde sind mit denen beim *FIP1L1-PDGFR*A Fusionsgen vergleichbar (hyperzellulär, Vermehrung von Mastzellen, gleichzeitige Diagnose eines MPN im Knochenmark bei Lymphom in der Lymphknotenbiopsie). Generell erlauben die klinischen, hämatologischen und laborchemischen Parameter keine Rückschlüsse auf das zugrundeliegende Fusionsgen. Ein komplexer Karyotyp ist mit einem mehr aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert und verschlechtert die Prognose.

5.2.1.3 FGFR1-Fusionsgene

Die potentielle Involvierung von *FGFR1* wird in der Zytogenetik aus dem Knochenmarkspirat durch eine reziproke Translokation der Chromosomenbande 8p11 (*FGFR1*) angezeigt (frühere Bezeichnung: „8p11 myeloproliferatives Syndrom“). Die drei häufigsten reziproken Translokationen sind t(8;13)(p11;q12), t(8;9)(p11;q33) und t(6;8)(q27;p11) mit Fusion von *ZMYM2*, *CNTRL* und *FGFR1OP* zu *FGFR1*. Etwa 14 verschiedene Partnergene von *FGFR1* sind inzwischen identifiziert worden [13]. Der spezifische Nachweis des Fusionsgens, z.B. *ZMYM2-FGFR1* bei t(8;13)(p11;q12) sollte immer versucht werden. *FGFR1* Fusionsgene treten bei Männern und Frauen etwa gleich häufig auf, zumeist im 30.-40. Lebensjahr. Klinisch präsentieren sich die Patienten häufig mit primärer Blastenphase oder raschem Übergang in sekundäre Blastenphase, lymphatischen oder myeloischen Ursprungs, z.T. auch extramedullär. Die reziproke Translokation t(8;22) ist häufig mit dem Phänotyp einer *BCR-ABL1* positiven CML mit Basophilie, aber ohne Eosinophilie (!), die t(6;8) mit einem PV-ähnlichen, die t(8;9) mit einem CMML-ähnlichen Phänotyp assoziiert. Bei der t(8;13) mit *ZMYM2-FGFR1*-Fusionsgen findet sich in mehr als der Hälfte der Patienten die Konstellation eines in einem Lymphknoten diagnostizierten T-lymphoblastischen Lymphoms und einer im Knochenmark diagnostizierten myeloischen Neoplasie mit Eosinophilie. Bei einer an sich für eine MPN untypischen Lymphadenopathie sollte daher immer eine Lymphknotenbiopsie mit Histologie durchgeführt werden. Der klinische Verlauf der MLN-Eo mit *FGFR1*-Fusionsgen ist aggressiv, die Zeitspanne bis zur Transformation in eine Blastenphase bzw. sekundäre akute Leukämie liegt in der Regel bei nur 1-2 Jahren. Häufig entwickeln die Patienten eine extramedulläre Manifestation.

5.2.1.4 JAK2-Fusionsgene

Die reziproke Translokation t(8;9)(p22;p24) ist mit einem *PCM1-JAK2* Fusionsgen assoziiert [14]. Wesentlich seltener sind die Fusionsgene *ETV6-JAK2* (t(9;12)(p24;p13)) und *BCR-JAK2* (t(9;22)(p24;q11)). Aufgrund der Ähnlichkeit zu den MLN-Eo mit *PDGFRA/-B* und *FGFR1* Fusionsgenen ist das *PCM1-JAK2* Fusionsgen als provisorische Entität in die aktuelle WHO-Klassifikation aufgenommen worden. Die Knochenmarkmorphologie zeigt pathognomonisch große paratrabekulär gelegene Cluster von vorwiegend unreifen Proerythroblasten [15, 16]. Der klinische Verlauf ist aggressiv mit primärer Blastenphase oder rascher Progression in sekundäre Blastenphase.

5.2.1.5 ETV6-ABL1-Fusionsgen

Dem *ETV6-ABL1* Fusionsgen liegt aufgrund der Orientierung der Gene immer ein komplexeres Geschehen mit mindestens drei (sicht- oder unsichtbaren) chromosomalen Brüchen im Bereich der Chromosomenbanden 9q34 und 12p13 zugrunde. Die Zytogenetik kann normal sein. Bei *FIP1L1-PDGFR*A-negativen myeloischen Neoplasien mit Eosinophilie und normaler Zytogenetik sollte immer eine RT-PCR auf ein *ETV6-ABL1* Fusionsgen durchgeführt werden. Das *ETV6-ABL1* Fusionsgen ist mit einem breiten Spektrum von myeloischen und lymphatischen Neoplasien assoziiert. Die *ETV6-ABL1* positive *de novo* ALL findet sich vor allem bei Kindern [17]. Bei Erwachsenen ist das klinische Erscheinungsbild von *PDGFRA / -B*-Fusionsgenpositiven MLN-Eo nicht zu unterscheiden mit männlicher Prädominanz, Eosinophilie (>90% der Fälle), häufiger

Monozytose, Splenomegalie, Knochenmarkfibrose und Manifestation in chronischer Phase oder prognostisch schlechter Blastenphase.

5.2.1.6 ETV6-FLT3 und andere FLT3 Fusionsgene

FLT3-Fusionsgene (v.a. *ETV6-FLT3*) sind extrem selten. Das klinische Krankheitsbild ähnelt dem der MLN-Eo. In den wenigen publizierten Fällen präsentierten sich die Patienten mit einer MPN- oder CML-ähnlichen Erkrankung oder einem T-Zell Lymphom [9].

5.2.2 Chronische Eosinophilenleukämie, not-otherwise specified (CEL, NOS)

Das klinische Bild ist wie bei MLN-Eo mit Leukozytose ± Linksverschiebung, Splenomegalie und hyperzellulärem Knochenmark. Die eine chronische Eosinophilenleukämie (CEL, NOS) definierenden Kriterien sind eine Vermehrung von Myeloblasten (>2% im peripheren Blut oder >5% im Knochenmark, beides <20%) im peripheren Blut oder Knochenmark und/oder der Nachweis einer Klonalität. Im ursprünglichen Sinne zählen hierzu v.a. unspezifische zytogenetische Veränderungen, z.B. Deletion, Trisomie, Monosomie oder komplexer Karyotyp, jetzt aber auch somatische Mutationen

5.2.3 KIT D816V positive SM mit assoziierter Eosinophilie/CEL

Bei bis zu 10% der Patienten wird die für eine SM spezifische *KIT* D816V Mutation nachgewiesen [18]. In der genetischen Abklärung der Eosinophilie wird *KIT* D816V etwa genauso häufig identifiziert wie *FIP1L1-PDGFR*. Im Zusammenhang mit einer SM kann die Eosinophilie reaktiv, z.B. im Rahmen von Allergien und Unverträglichkeiten, oder klonal sein. Neben der Eosinophilie findet sich häufig auch eine Monozytose. Diese Kombination ist mit einer schlechten Prognose assoziiert, häufig lassen sich in diesen Fällen prognoserelevante somatische Mutationen, wie z.B. *SRSF2*, *ASXL1* und *RUNX1* nachweisen. Bei der SM-CEL finden sich häufig eine begleitende Myelofibrose

5.2.4 JAK2 V617F positive myeloproliferative Neoplasien mit Eosinophilie

Bei ca. 2-3% der Patienten mit einer myeloischen Neoplasie mit Eosinophilie findet sich eine *JAK2* V617F Mutation [18]. Diese Patienten präsentieren sich mit den klassischen Phänotypen PV, ET und MF. Die Eosinophilie *per se* als auch deren Höhe sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [4].

5.2.5 STAT5B N642H

Die rekurrente *STAT5B* N642H Mutation lässt sich bei maximal 1-2% der Patienten mit HES oder myeloischer Neoplasie mit Eosinophilie nachweisen [19]. Diese Mutation ist häufig mit zwei oder mehr somatischen Mutationen assoziiert. Patienten mit einer zusätzlichen *SF3B1* Mutation (33%) oder Patienten mit einer alleinigen *STAT5B* N642H Mutation haben eine bessere Prognose. Das Gesamtüberleben von HES mit *STAT5B* Mutation ist mit einem median von 30 Monaten mit dem der CEL, NOS vergleichbar, so dass diese Patienten als CEL, NOS reklassifiziert werden sollten.

5.2.6 JAK2 ex13InDel

Die neue *JAK2*ex13InDel ist immer mit einer Eosinophilie assoziiert [20]. Die Hälfte der Patienten erfüllt gleichzeitig die diagnostischen Kriterien für eine PV als auch für eine CEL. Dieses PV/

CEL-Überlappungssyndrom ähnelt klinisch einer PV mit thromboembolischen Komplikationen. Das vorrangige Therapieziel besteht daher darin, die proliferierende Zellreihe (Erythropoese, Neutrophile) als auch die Eosinophilen zytoreduktiv zu behandeln, um thromboembolische Ereignisse zu vermeiden.

5.3 Prognostische Faktoren

Die Prognose der klonalen Eosinophilien ist abhängig vom Subtyp, der genetischen Aberration und dem Erkrankungsstadium. Die beste Prognose haben Patienten mit *PDGFRA* / *-B* Fusionsgenen, unabhängig vom Krankheitsstadium. Deutlich schlechter ist, aufgrund der hohen Raten an primären und sekundären Blastenphasen, die Prognose bei *FGFR1* Fusionsgenen. Das Langzeitüberleben von Patienten mit CEL-NOS ist aufgrund der begrenzten Therapiemöglichkeiten und der zumeist raschen Progression in eine Blastenphase mit 1-2 Jahren kurz. Bei allen anderen myeloischen Neoplasien mit Eosinophilie wie SM, MDS oder MDS/MPN, lassen sich häufig prognostisch negative somatische Mutationen nachweisen.

5.4 Differentialdiagnosen

Die wichtigste differentialdiagnostische Herausforderung ist die Trennung zwischen klonaler und reaktiver Eosinophilie [2, 3]. Innerhalb der klonalen Eosinophilie gibt es wichtige Unterscheidungen zwischen chronischen myeloischen Neoplasien in chronischer Phase oder Blastenphase und akuten, in der Regel myeloischen Leukämien. Innerhalb dieser Formen ist eine weitere Trennung nur durch die bereits o.a. molekulargenetischen Analysen möglich (z.B. TK-Fusionsgen positive MLN-Eo vs. *KIT* D816V positiver SM-CEL vs. *BCR-ABL1* positive CML mit Eosinophilie vs. *JAK2* V617V MPN-eo vs. CEL, NOS; bei akuter Leukämie/Blastenphase AML-eo mit CBF-Fusionsgen, t(8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1q22) und t(16;16)(p13.1;q22), vs. Blastenphase mit TK-Fusionsgen, cave: hier häufig Persistenz einer Eosinophilie nach konventioneller Induktion) (Tabelle 4).

Auch weiterhin extrem schwierig ist die differentialdiagnostische Abgrenzung innerhalb der reaktiven Eosinophilie mit ihrer Vielzahl von Ursachen. Am wichtigsten erscheint die Diagnose der Eosinophilie-assoziierten Autoimmunerkrankung, mit der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) an erster Stelle, wegen der fundamental unterschiedlichen Therapie.

Tabelle 4: Praktische Hinweise für Diagnostik und Differentialdiagnose der klonalen Eosinophilie

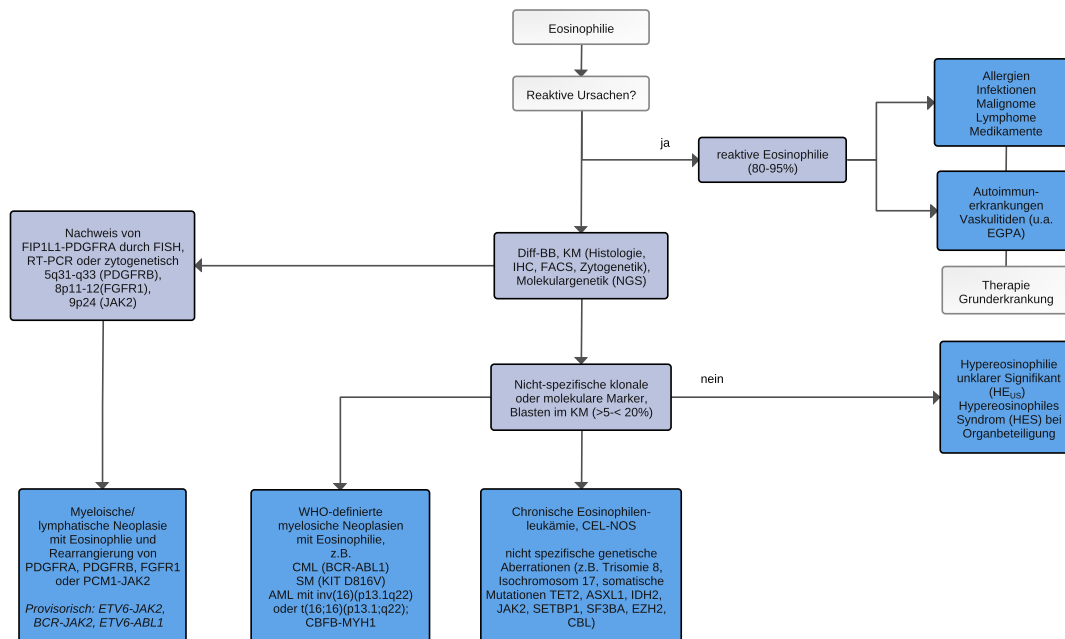
Klassische MPN mit Eosinophilie	<ul style="list-style-type: none"> Ausschluss einer BCR-ABL1 positiven CML und JAK2 V617F positiven PV, ET, PMF
Typische reziproke Translokation oder TK-Fusionsgen ohne Eosinophilie	<ul style="list-style-type: none"> Einige <i>PDGFRB</i>-Fusionsgene und TK-Fusionsgene unter Beteiligung von <i>BCR</i> als Partnergen, z.B. <i>BCR-FGFR1</i> haben keine periphere Eosinophilie (evtl. aber mit Monozytose)
Reziproke Translokation und TK-Fusionsgen mit Eosinophilie, aber nicht Bestandteil der WHO-Klassifikation	<ul style="list-style-type: none"> <i>ETV6-ABL1, ETV6-FLT3</i>, die beide mitunter gut auf TKI ansprechen.
t(5;12)(q31-33;p12) ohne Ansprechen auf Imatinib	<ul style="list-style-type: none"> Bei der t(5;12)(q31-33;p12) sollte immer versucht werden, das <i>ETV6-PDGFRB</i> Fusionsgen durch FISH oder PCR zu bestätigen. Bei fehlendem Ansprechen auf Imatinib kann es sich dann um ein <i>ETV6-ACSL6</i>-Fusionsgen handeln (aggressiver Verlauf)
Klinisch und morphologisch v.a. CEL, NOS, aber keine Vermehrung von Blasten	<ul style="list-style-type: none"> Vermehrung von Blasten sehr selten Zytogenetische Aberrationen selten Ausschluss von <i>KIT</i> D816V, <i>JAK2</i> V617F, <i>STAT5B</i> N642H und <i>JAK</i> ex13InDel (spezifische PCR) Positiv: NGS zur besseren Prognoseabschätzung, Negativ: NGS zur Suche nach pathogenetisch bedeutsamen Mutationen Die <i>KIT</i> D816V positive SM-CEL ist neben der <i>FIP1L1-PDGFR</i>A-positiven MLN-Eo die wenigstens zweithäufigste „myeloische Neoplasie mit Eosinophilie“ und wird am häufigsten übersehen. Bei der <i>KIT</i> D816V positive SM-CEL und der <i>JAK2</i> V617F positiven MPN ist eine assoziierte Eosinophilie ein negativer prognostischer Marker [18]. Ohne Blasten und ohne genetische Aberrationen Diagnose entsprechend dem morphologischen Subtyp, z.B. MPN-Eo, MDS-Eo, MDS/MPN-Eo, CMML-Eo
AML mit assoziierter Eosinophilie	<ul style="list-style-type: none"> Akute myeloische Leukämie M4Eo, inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Blastenphase einer MLN-Eo (Genetik, Serum-Tryptase) SM-AML (Histologie, Genetik, Serum-Tryptase)
Myeloisches Sarkom	<ul style="list-style-type: none"> Extramedulläre myeloische Blastenphase einer MLN-Eo (KM-Histologie, Genetik, Serum-Tryptase)
ALL mit Eosinophilie	<ul style="list-style-type: none"> Lymphatische Blastenphase einer MLN-Eo (KM-Histologie, Genetik, Serum-Tryptase) <i>ETV6-IL3</i> Fusionsgen /reaktive! Eosinophilie durch IL3-Überexpression)
T-lymphoblastisches Lymphom mit Eosinophilie	<ul style="list-style-type: none"> Extramedulläre lymphatische Blastenphase einer MLN-Eo (KM-Histologie, Genetik, Serum-Tryptase)

Das (idiopathische) hypereosinophile Syndrom (HES) ist eine nicht-klonale Multisystemerkrankung, die definiert ist durch eine persistierende Eosinophilie $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oder histologisch nachgewiesener Gewebeeinfiltration durch Eosinophile ohne erkennbare Grunderkrankung und durch das Vorliegen eines Eosinophilie-assoziierten Organschadens, insbesondere von Herz, Lunge, Gastrointestinaltrakt, Haut und/oder Nervensystem. Klinisch zeigen sich schwer zu differenzierende Überlappungen zu Autoimmunerkrankungen, v.a. der ANCA-negativen eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Klinische Symptome und Befunde werden im Wesentlichen durch das Muster der Organinfiltration/-dysfunktion geprägt. Die Übergänge zu Erkrankungen mit reaktiver Eosinophilie einerseits, z.B. bei Befall der Lunge oder des Darms, und myeloischen Neoplasie mit Eosinophilie andererseits, z.B. bei diskreter Splenomegalie oder kardialer Beteiligung, sind fließend, so dass häufig keine eindeutige Diagnose möglich ist. In etwa 5-25% der Fälle kann ein aberranter T-Zell-Klon durch FACS- oder PCR-Analyse nachgewie-

sen werden, der (hypothetisch) vermehrt eosinophilopoetische Zytokine, z.B. IL-3, IL-5, GM-CSF, produziert (Lymphoproliferative Variante des HES (L-HES)).

Bei einer nicht zu unterschätzenden Zahl an Patienten kann weder eine myeloische Neoplasie mit Eosinophilie, noch eine reaktive Eosinophilie oder ein HES sicher nachgewiesen werden. Da bei der **idiopathischen Hypereosinophilie/Eosinophilie unklarer Signifikanz (HE_{US})** definitionsgemäß eine Organbeteiligung fehlt, ist bei der beschwerdefreien Eosinophilie, eine abwartende Haltung mit engmaschigen Kontrollen vertretbar.

Abbildung 1: Differentialdiagnostik und Subklassifikation der myeloischen Neoplasien mit Eosinophilie



6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Tabelle 5 gibt einen Überblick zu den den bei klonaler und reaktiver Eosinophilie zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten.

Tabelle 5: Therapieoptionen bei klonaler und reaktiver Eosinophilie

Klonal	<ul style="list-style-type: none"> • Tyrosinkinaseinhibitoren • Zytoreduktive Therapie (z.B. Interferon-alpha, Hydroxyurea) • Allogene Stammzelltransplantation
Reaktiv	<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide • Immunsuppressiva (z.B. Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclophosphamid u.a.m.) • Antikörper gegen IL-5 (z.B. Mepolizumab) und IL5-Rezeptor (Benralizumab)

6.2 MLN-Eo und verwandte Entitäten

Für alle der bisher bekannten TK-Fusionsgene gibt es zugelassenes und off-label TKI für die Erst- und Zweitlinientherapie. In Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Fusionsgen ist der klinische Verlauf u.U. von primärer Blastenphase, rascher Progression in sekundäre Blastenphase sowie primärer und sekundärer Resistenz gekennzeichnet. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die

effektiven TKI bei den entsprechenden Fusionsgenen. Eine allogene SZT sollte in die therapeutischen Überlegungen einbezogen werden.

Tabelle 6: Zielgerichtete Therapie mit TKI bei MLN-Eo und verwandten Entitäten

Fusionsgen	TKI	Bemerkung
PDGFRA	<i>Erstlinie</i> Imatinib CP 100 mg/Tag, BP 400 mg/Tag Erhaltungstherapie: 3 x 100 mg /Woche [21]	<ul style="list-style-type: none"> • Nahezu ausschließlich <i>FIP1L1-PDGFR</i>A • >90-95% komplette und dauerhafte CHR und CMR, auch bei einer Blastenphase [10] • Monitoring durch RT-PCR initial alle 4 Wochen, dann 3-6 monatlich • 5-Jahres-Überleben in chronischer Phase liegt bei über 80-90% [22] • Absetzen möglich (Therapiefreie-Remission drei Jahre nach Absetzen von Imatinib bei ca. 30-40% [23], bei Rezidiv rasche erneute Remission unter Wiederaufnahme von Imatinib • Monotherapie auch bei Blastenphase
	<i>Resistenz</i> Nilotinib (2 x 300-400mg/Tag) Dasatinib (1x100mg/Tag) Ponatinib (1x30-60mg/Tag) Midostaurin (2 x 100mg/Tag)	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr selten, Mutationen von <i>PDGFRA</i> (T674I und D842V) • Alle TKI verfügbar, aber formal off-label • Beide Mutationen gegenüber diesen TKI nur bedingt wirksam • Schlechte Prognose, daher allogene SZT erwägen
PDGFRB	<i>Erstlinie</i> Wie <i>PDGFRA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • >90% komplette und dauerhafte CHR, wenn durchgeführt, meist auch CCR und CMR, auch nach Blastenphase [24] • Monitoring durch RT-PCR initial alle 4 Wochen, dann 3-6 monatlich • 5-Jahres-Überleben in chronischer Phase bei > 80-90% [22] • Keine Daten zum Absetzen
	<i>Resistenz</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Resistenz sehr selten, v.a. bei Patienten mit Blastenphase • Möglicherweise Zusammenhang mit komplex aberranten Karyotyp • Allogene SZT erwägen
FGFR1	Ponatinib (15-45mg/Tag) (Pemigatinib)	<ul style="list-style-type: none"> • kein Ansprechen auf Chemotherapie (T-Zell-Lymphom, AML) • Primäre Resistenz auf Imatinib, Nilotinib und Dasatinib • Limitierte Aktivität von Ponatinib • Pemigatinib mit offensichtlich sehr guter Aktivität [13], bei ca. 80% der Patienten zytogenetische Remissionen, aktuell nur in klinischen Studien verfügbar • Langzeitremissionen bislang nur durch (frühe) allogene SZT
JAK2	Ruxolitinib (2 x 5-20mg/Tag)	<ul style="list-style-type: none"> • CHR möglich, meist zeitlich limitiert [15] • Cave: primäre und rasche sekundäre Resistenz bzw. Progression • Allogene SZT
ABL1	Imatinib (1 x 400mg/Tag) Nilotinib (2 x 300-400mg/Tag) Dasatinib (1 x 70-100mg/Tag)	<ul style="list-style-type: none"> • Dasatinib und Nilotinib erscheinen effektiver als Imatinib • Blastenphase: TKI wenig effektiv [17], eher rasche allogene SZT
FLT3	Sorafenib Sunitinib Midostaurin	<ul style="list-style-type: none"> • CHR möglich, meist zeitlich limitiert [15] • Allogene SZT

6.3 CEL, NOS

Für die Behandlung der CEL, NOS ohne molekulare Zielstruktur existiert kein standardisiertes Vorgehen. Zum Einsatz kommen Hydroxyurea zur Kontrolle von Leukozytose, Eosinophilie und Splenomegalie und evtl. Interferon-alpha. Ein Langzeitüberleben kann nur mit einer allogenen Stammzelltransplantation erzielt werden [9]. Cave: bei Nachweis einer *KIT* D816V Mutation (dann SM-CEL) Therapie analog der Therapie der fortgeschrittenen SM (Midostaurin, Cladribin). Bei Nachweis einer *JAK2* V617F Mutation und Nachweis einer symptomatischen Splenomegalie und Myelofibrose Therapie mit Ruxolitinib.

6.4 HES

Therapie der Wahl des HES sind analog den Autoimmunerkrankungen, Kortikosteroide, nach klinischer Situation i.v. oder p.o. Die initiale Dosis ist 1mg/kg oder 100mg absolut, bei drohendem Organversagen unter Umständen höher. Ziel ist eine Reduktion der Dosis auf <10mg/Tag. Nach Dosisanpassung entsprechend Wirksamkeit und (potentiellen) Nebenwirkungen sind unter Umständen frühzeitig steroidsparende Medikamente einzusetzen, z.B. Methotrexat, Azathioprin oder Mycophenolat, bei lebensbedrohlicher (z.B. kardial) Organbeteiligung in Analogie zur Therapie der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) nach dem „Five-factor-score“ Cyclophosphamid i.v. Die monoklonalen Antikörper gegen IL-5 (Mepolizumab, Zulassung bei eosinophilem Asthma bronchiale) und dessen Rezeptor (Benralizumab) werden in klinischen Studien hinsichtlich Reduktion der Krankheitsschübe bzw. der Krankheitsverschlechterung/Notwendigkeit einer Therapieeskalation getestet. Wichtig ist bei der Behandlung des HES thromboembolische Komplikationen frühzeitig und konsequent mit oraler Antikoagulation +/- Thrombozytenaggregationshemmern zu behandeln.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Neben der regelmäßigen körperlichen Untersuchung (Milz) und Kontrolle von Blut- und Differentialblutbild sollten in regelmäßigen Abständen (initial monatlich, später 3-6 monatlich) PCR- (Fusionsgen) bzw. FISH-Analysen (rearrangierte TK) zur Beurteilung der molekularen Remission erfolgen. In seltenen Fällen ist eine Zytogenetik aus einem KM-Aspirat erforderlich. Erneute KM-Punktionen mit Zytologie, Histologie und/oder Zytogenetik sind in der Regel nur bei Verdacht auf primäre oder sekundäre Resistenz oder Progression erforderlich. Sie sollten auch vor geplanter allogener Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

9 Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO press. 2016;4th edition. ISBN:978-92-832-4494-3
2. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol 2012;130:607-612 e9. DOI:10.1016/j.jaci.2012.02.019
3. Valent P, Gleich GJ, Reiter A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. Expert Rev Hematol 2012;5:157-176. DOI: 10.1586/ehm.11.81
4. Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR α -positive chronic eosinophilic leukemia. Blood 2007;109:4635-4640. DOI: 10.1182/blood-2006-10-050054

5. Pardanani A, Brockman SR, Paternoster, et al. FIP1L1-PDGFR α fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004;104:3038-3045. DOI:10.1182/blood-2004-03-0787
6. Wang SA. The Diagnostic Work-Up of Hypereosinophilia. *Pathobiology* 2019;86:39-52. DOI:10.1159/000489341
7. Wang SA, Tam W, Tsai AG, et al. Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. *Mod Pathol* 2016;29:854-864. DOI:10.1038/modpathol.2016.75
8. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFR α and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-1214. DOI:10.1056/NEJMoa025217
9. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood* 2017;129:704-714. DOI:10.1182/blood-2016-10-695973
10. Metzgeroth G, Walz C, Score J, et al. Recurrent finding of the FIP1L1-PDGFR α fusion gene in eosinophilia-associated acute myeloid leukemia and lymphoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia* 2007;21:1183-1188. DOI:10.1038/sj.leu.2404662
11. Jawhar M, Naumann N, Knut M, et al. Cytogenetically cryptic ZMYM2-FLT3 and DIAPH1-PDGFR β gene fusions in myeloid neoplasms with eosinophilia. *Leukemia* 2017;31:2271-2273. DOI:10.1038/leu.2017.240
12. Jawhar M, Naumann N, Schwaab J, et al. Imatinib in myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFR β in chronic or blast phase. *Ann Hematol* 2017;96:1463-1470. DOI:10.1007/s00277-017-3067-x
13. Verstovsek S, Subbiah V, Masarova L, et al. Treatment of the myeloid/lymphoid neoplasm with FGFR1 rearrangement with FGFR1 inhibitor. *Ann Oncol* 2018;29:1880-1882. DOI:10.1093/annonc/mdy173
14. Reiter A, Walz C, Watmore A, et al. The t(8;9)(p22;p24) is a recurrent abnormality in chronic and acute leukemia that fuses PCM1 to JAK2. *Cancer Res* 2005;65:2662-2667. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-04-4263
15. Schwaab J, Knut M, Haferlach C, et al. Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes. *Ann Hematol* 2015;94:233-238. DOI:10.1007/s00277-014-2221-y
16. Prochorec-Sobieszek M, Nasilowska, et al. Chronic eosinophilic leukemia with erythroblastic proliferation and the rare translocation t(8;9)(p22;p24) with PCM1-JAK2 fusion gene: a distinct clinical, pathological and genetic entity with potential treatment target? *Leuk Lymphoma* 2012;53:1824-1827. DOI:10.3109/10428194.2012.661856
17. Zaliova M, Moorman AV, Cazzaniga G, et al. Characterization of leukemias with ETV6-ABL1 fusion. *Haematologica* 2016;101:1082-1093. DOI:10.3324/haematol.2016.144345
18. Schwaab J, Umbach R, Metzgeroth G, et al. KIT D816V and JAK2 V617F mutations are seen recurrently in hypereosinophilia of unknown significance. *Am J Hematol* 2015;90:774-777. DOI:10.1002/ajh.24075
19. Cross NCP, Hoade Y, Tapper WJ, et al. Recurrent activating STAT5B N642H mutation in myeloid neoplasms with eosinophilia. *Leukemia* 2019;33:415-425. DOI:10.1038/s41375-018-0342-3
20. Patel AB, Franzini A, Leroy E, et al. JAK2 ex13InDel drives oncogenic transformation and is associated with chronic eosinophilic leukemia and polycythemia vera. *Blood* 2019;134:2388-2398. DOI:10.1182/blood.2019001385

21. Legrand F, Renneville A, MacIntyre E, et al. The Spectrum of FIP1L1-PDGFR α -Associated Chronic Eosinophilic Leukemia: New Insights Based on a Survey of 44 Cases. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:e1-e9. DOI:10.1097/MD.0b013e3182a71eba
22. Pardanani A, D'Souza A, Knudson RA, et al. Long-term follow-up of FIP1L1-PDGFR α -mutated patients with eosinophilia: survival and clinical outcome. *Leukemia*. 2012;26:2439-2441. DOI:10.1038/leu.2012.162
23. Metzgeroth G, Schwaab J, Naumann N, et al. Treatment-free remission in FIP1L1-PDGFR α -positive myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia after imatinib discontinuation. *Blood Adv* 2020;4:440-443. DOI:10.1182/bloodadvances.2019001111
24. Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. *Blood* 2014;123:3574-3577. DOI:10.1182/blood-2014-02-555607

10 Aktive Studien

Für Patienten mit MLN-Eo und *FGFR1* Rearrangement existieren Phase I/II-Studien mit Pemigatinib (INCB054828). Eingeschlossen werden Patienten die nicht geeignet sind für eine allogene SZT oder mit Rezidiv nach allogener SZT oder anderer Vortherapien (Zentren: Aachen, Jena, Mannheim).

In Ermangelung von nationalen/internationalen Studien zur Epidemiologie, Versorgungssituation und Prognose existieren für diese sehr seltenen Entitäten mehrere zum Teil miteinander verzahnte Register:

Deutschlandweites Register für seltene myeloische Neoplasien
Ansprechpartner/Kontakt: Prof. Dr. med. Andreas Reiter

11 Therapie - Protokolle

- [MLN-Eo, klonaler Eosinophilie und Hypereosinophiles Syndrom \(HES\) - Therapieprotokolle](#)

13 Zulassungsstatus

- [MLN-Eo, klonaler Eosinophilie und Hypereosinophiles Syndrom \(HES\) - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

15 Links

European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): <https://ecnm.meduniwien.ac.at/>

16 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Georgia Metzgeroth
Universitätsklinikum Mannheim
Medizinische Klinik III
Hämatologie und Intern. Onkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
g.metzgeroth@medma.uni-heidelberg.de

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

PD Dr.med. Jeroen Goede

Medizinische Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital Winterthur
Brauerstr. 15
8401 Winterthur
jeroen.goede@ksw.ch

Prof. Dr. med. 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

Prof. Dr. med. Peter Valent

Medizinische Universität Wien
Klinikum für Innere Medizin I
Währinger Gürtel 18 - 20
A-1090 Wien
peter.valent@meduniwien.ac.at

17 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).