

Hypereosinophiles Syndrom (HES) nach Leber-Transplantation

W. Aulbert¹, C. Breuer¹, J. Oh¹, A. Briem-Richter², R. Kobbe¹, R. Ganschow³

¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

² Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung pädiatrische Hepatologie und Lebertransplantation, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

³ Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn

Hintergrund

Das Hypereosinophile Syndrom (HES) ist definiert als mindestens zweimalig nachweisbare Bluteosinophilie $> 1500/\mu\text{l}$ oder eosinophile Gewebsinfiltration assoziiert mit Symptomen sowie Bluteosinophilie bei gleichzeitigem Ausschluss sekundärer Ursachen [1]. Hypereosinophile Syndrome sind im Kindesalter selten [2] und lassen sich in primäre (klonal oder idiopathisch) und sekundäre (reaktive) Formen (s. Abb. 3) unterteilen. Bislang sind keine Fälle von neu aufgetretenem HES nach Leber-Transplantation im Kindesalter beschrieben.

Kasuistik

Ein Junge (12 J.) stellte sich nach Leber-Transplantation vor elf Jahren bei extrahepatischer Gallengangatresie unter intensiver Immunsuppression (CsA 2 x 60 mg, Everolimus 2 x 0,75 mg täglich) mit Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Kopfschmerzen seit drei Monaten vor. Retrospektiv bestanden die Symptome seit einer Norovirusinfektion. Die körperliche Untersuchung war bis auf ein blasses Hautkolorit und eine milde Splenomegalie unauffällig. Laborchemisch fielen erhöhte Transaminasen (max. GOT 75 U/l, GPT 70 U/l) sowie im Blutbild eine ausgeprägte und konstant nachweisbare Eosinophilie von 20 % (2196/ μl) auf. Breite Diagnostik zum Ausschluss bekannter Ursachen einer sekundären Eosinophilie ergab unauffällige Befunde. Im Knochenmark zeigte sich eine deutliche Eosinophilie ohne Dysmorphiezeichen (s. Abb. 1). Im Biopsat der Ösophagusschleimhaut fielen intraepithelial vermehrt eosinophile Granulozyten auf. Angesichts einer unauffälligen Leberbiopsie vor vier Monaten (Banff-Score 1/9) sowie der bereits intestinal nachgewiesenen eosinophilen Gewebsinfiltration wurde auf eine erneute Leberbiopsie verzichtet.

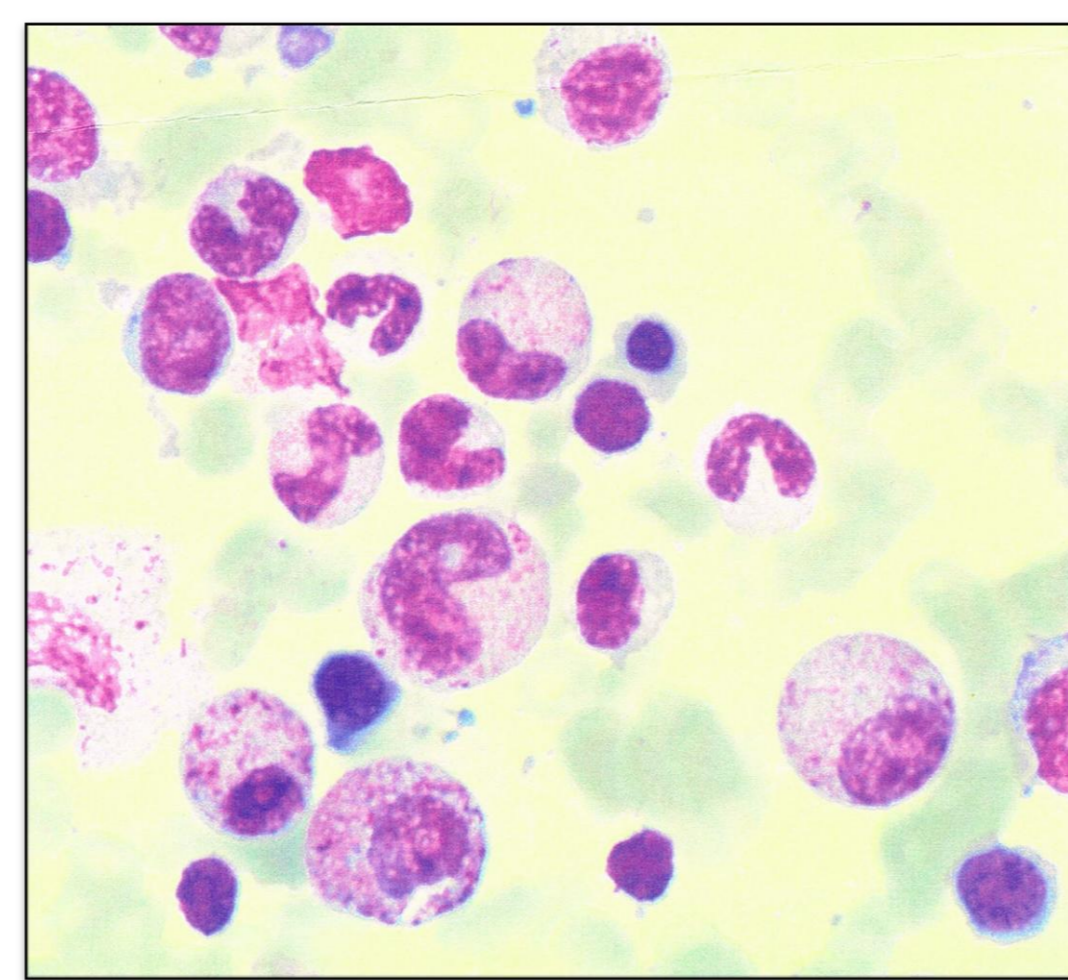


Abbildung 1: Im Knochenmark deutliche Eosinophilie mit komplettem Reifestatus ohne Atypie.

Therapie

Der Patient erhielt intravenöse Steroidboli (Prednisolon 2 mg/kg) über drei Tage, danach erfolgte die orale Fortführung der Behandlung in reduzierter Dosis. Der Eosinophilie-verniedrigende Effekt der Steroide

zeigte sich rasch. Bereits nach dreitägiger Gabe besserte sich der Allgemeinzustand des Patienten deutlich. Es kam zu einer Normalisierung des Blutbildes (s. Abb. 2) sowie der Transaminasen. Aktuell besteht weiter Steroidabhängigkeit mit einer Dosis von 7,5 mg täglich.

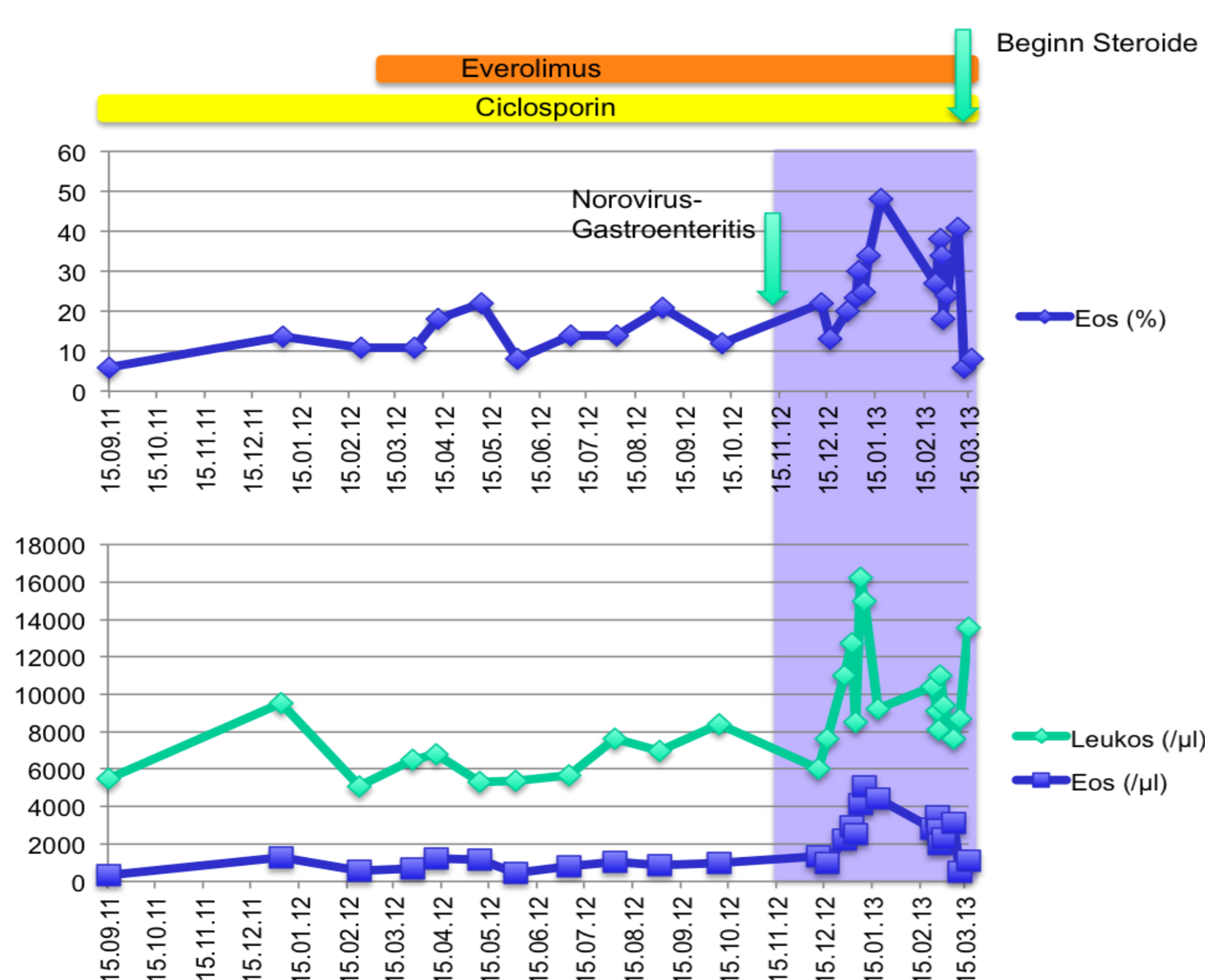


Abbildung 2: Verlauf des Blutbildes (eosinophile Granulozyten und Leukozyten)

Klinische Präsentation des HES

Patienten mit HES können sich mit einer Vielzahl von verschiedenen, oftmals unspezifischen Symptomen präsentieren; auch ein schleichender Beginn mit nur zufällig festgestellter Eosinophilie ist möglich. In Fallberichten pädiatrischer Patienten mit HES sind Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Erbrechen, Dyspnoe, Husten, Myokarditis, Hautausschlag und Juckreiz sowie neurologische Symptome beschrieben.

Pathophysiologie des HES

Eosinophile Granulozyten entstehen aus multipotenten, hämatopoietischen Vorläuferzellen und differenzieren, migrieren und adhären unter dem Einfluss von Zytokinen, die vor allem von T-Lymphozyten und Mastzellen stammen (IL-3, IL-5 und GM-CSF). Das sekundäre HES entsteht durch die Überproduktion eosinophilo-poietischer Zytokine, das primäre HES durch klonale Proliferation myeloischer Vorstufen oder Stammzellen. Folge ist der Schaden verschiedenster Organe durch eosinophile Infiltration mit Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und vasoaktiven Substanzen aus den Granula eosinophiler Granulozyten.

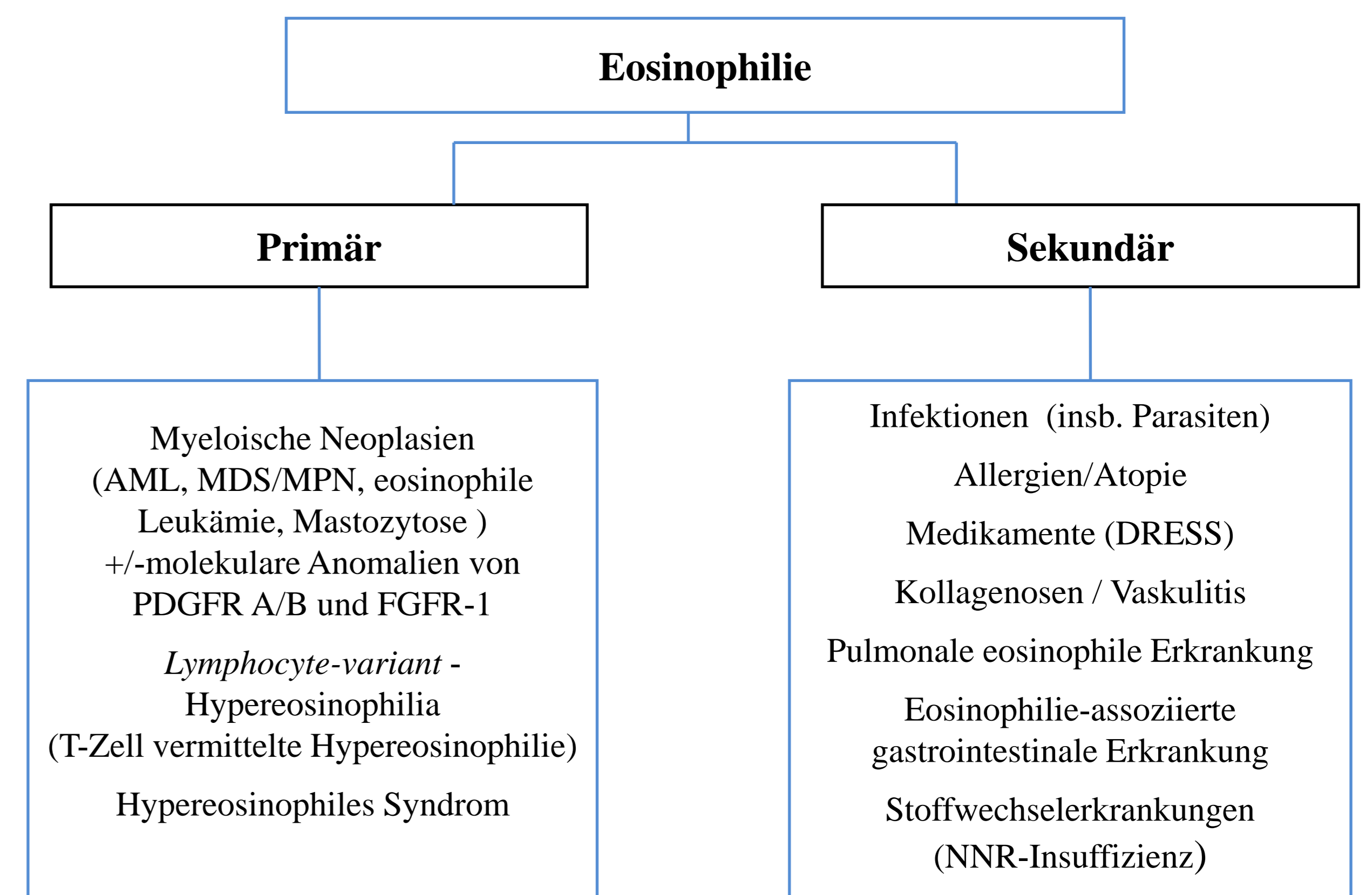


Abbildung 3: Differentialdiagnose der Eosinophilie nach [3]

Diagnostik bei Verdacht auf HES

Zum Ausschluss einer sekundären, polyklonalen Hypereosinophilie sollten die möglichen Differentialdiagnosen abgearbeitet werden (s. Abb.3). Zum Ausschluss klonaler Veränderungen muss nach einer Knochenmarksuntersuchung aufgrund der therapeutischen Relevanz die molekulare Untersuchung des *Platelet Derived Growth Factor Receptor A/B* (PDGFRA/B) sowie die Suche nach klonalen Rearrangements im T-Zell-Rezeptor (TCR)-Gen erfolgen.

Zusammenfassung

Bei pädiatrischen Patienten mit HES werden Steroide in der Literatur empfohlen und zeigen einen guten Therapieerfolg mit Rückgang der Eosinophilie und Besserung des klinischen Allgemeinzustands. Nach dem Ausschluss sekundärer Ursachen müssen auch klonale Veränderungen bedacht werden.