



Chronische Eosinophilenleukämie, nicht weiter spezifiziert (CEL, NOS)

Stand: September 2020

Durch kontinuierliche Forschung und zielgerichtete Untersuchungen von Blut und Knochenmark ergeben sich verschiedene diagnostische Empfehlungen für Patienten mit nicht weiter spezifizierter chronischer Eosinophilenleukämie (CEL, NOS).

Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	obligat
Chromosomenanalyse	Heparin	obligat
FISH	EDTA oder Heparin	obligat
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	obligat



Definition und Merkmale der chronischen Eosinophilenleukämie (CEL, NOS)

Die nicht weiter spezifizierte chronische Eosinophilenleukämie (CEL, NOS) ist durch eine klonale Eosinophilie charakterisiert und wird den myeloproliferativen Neoplasien (MPN) zugeordnet. Es ist eine sehr seltene und aggressive Erkrankung, bei der die klonale Proliferation eosinophiler Vorläuferzellen eine Erhöhung der Eosinophilen im peripheren Blut, Knochenmark und peripheren Gewebe bewirkt. Eine leukämische Infiltration oder die Freisetzung von Zytokinen, Enzymen oder anderen Proteinen der Eosinophilen können zu Organschäden von z.B. Herz, Lunge, Haut, Gastrointestinaltrakt oder dem zentralen Nervensystem führen.

Klassifikation der Eosinophilenleukämie

Diagnose-Kriterien nach WHO 2017:

1. Eosinophilie (Eosinophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$)
2. Die WHO Kriterien für eine BCR-ABL1-positive CML, eine BCR-ABL1-negative atypische CML, PV, ET, PMF, CNL oder CMML sind nicht erfüllt
3. Es liegt kein PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 Rearrangement vor und keine Fusion von PCM1-JAK2, ETV6-JAK2 oder BCR-JAK2
4. Der Blastenanteil liegt bei <20% im peripheren Blut und Knochenmark. AML definierende und blastenunabhängige Aberrationen (inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22), t(8;21)(q22;q22)) sollten ausgeschlossen werden
5. Es liegt eine klonale zyto- oder molekulargenetische Veränderung vor oder der Blastenanteil ist $\geq 2\%$ im peripheren Blut oder $\geq 5\%$ im Knochenmark

Die Diagnose einer chronischen Eosinophilenleukämie (CEL, NOS) wird meistens durch den Ausschluss anderer hämatologischer Neoplasien, die eine Eosinophilie aufweisen können, gestellt. Ausgeschlossen werden hierbei Neoplasien, die ein Philadelphia-Chromosom bzw. eine BCR-ABL1 Fusion, ein **PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 Rearrangement**, oder eine PCM1-JAK2, ETV6-JAK2 oder BCR-JAK2 Fusion aufweisen. Laut WHO zeigt die CEL, NOS eine Eosinophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$ im peripheren Blut und einen Blastenanteil von <20% im peripheren Blut und Knochenmark. Zudem ist für die Diagnose entweder die Klonalität einer zyto- oder molekulargenetischen Veränderung oder eine Erhöhung der Blastenzahl von $\geq 2\%$ im peripheren Blut oder von $\geq 5\%$ im Knochenmark notwendig. Hierbei ist zu beachten, dass Mutationen in z.B. TET2, ASXL1 und DNMT3A bei älteren Menschen ohne Assoziation zu einer hämatologischen Neoplasie auftreten können (siehe **CHIP in der Hämatologie**) und daher für einen Klonalitätsnachweis kritisch betrachtet werden sollten.

Lässt sich weder die Klonalität durch den Nachweis einer zyto- oder molekulargenetischen Veränderung beweisen noch eine Erhöhung der Blastenzahl nachweisen, ist die Diagnose eines idiopathischen hypereosinophilen Syndroms (HES) zu stellen. Das idiopathische hypereosinophile Syndrom zeichnet sich durch eine für ≥ 6 Monate andauernde Eosinophilenzahl von $\geq 1,5 \times 10^9/L$ aus, für die keine zugrundeliegende Ursache nachgewiesen werden kann. Zudem liegen Anzeichen für die Involvierung von Organen und deren Dysfunktion vor. Ohne diese Anzeichen sollte die Bezeichnung idiopathische Hypereosinophilie verwendet werden. Eine Eosinophilie kann auch durch die vermehrte Freisetzung von T-Zell assoziierten Zytokinen bewirkt werden. Daher sollte das Vorliegen aberranter T-Zellen ausgeschlossen werden.

Differentialdiagnostik der chronischen Eosinophilenleukämie



Hypereosinophilie



Ausschluss reaktiver Ursachen

Eosinophilie-assoziierte myeloische/lymphatische Neoplasie
Eosinophilie und Rearrangement von **FIP1L1, PDGFRB, FGFR1** oder **PCM1-JAK2**

Nachweis eines **FIP1L1-PDGFRB-R** (FISH, RT-PCR)
oder
Nachweis der Beteiligung von **PDGFRB, PDGFRB, FGFR1** oder **JAK2** (FISH)

Nachweis klonaler DNA- oder molekularer Veränderungen und/oder
Nachweis im Blut: $\geq 2\%$ - $< 20\%$
Nachweis im KM: $\geq 5\%$ - $< 20\%$

CEL, NOS

Mit Eosinophilie-assoziierte myeloische Neoplasie nach WHO Klassifikation

Nachweis Entitäts-definierender genetischer Veränderung (z. B. **BCR-ABL1, KIT D81 inv(16)** oder **t(16;16); CBFB-MYH11**)



Aberranter T-Zell Immunphänotyp und/oder
in vitro Produktion des Zytokins

Lymphoproliferative Variante des HES (T-Zell-assoziiertes HES)



Idiopathische Hypereosinophilie
(Fehlen jeglicher Aberration)

Idiopathisches Hypereosinophileres Syndrom
(Fehlen jeglicher Aberration, Organschäden nachweisbar)



ithmus und Differentialdiagnostik bei Vorliegen einer Hypereosinophilie, adaptiert nach Reiter & Gotlib 2017.

Chronische Eosinophilenleukämie: Diagnostik

Zytomorphologie

Durch den Nachweis einer Eosinophilie stellt die Zytomorphologie bei der Diagnostik der chronischen Eosinophilenleukämie (CEL, NOS) eine zentrale Rolle dar. Zudem kann sie zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen, die ebenfalls eine Eosinophilie bewirken können, beitragen.

Immunphänotypisierung

Für die chronische Eosinophilenleukämie, nicht weiter spezifiziert, ist kein spezifischer Immunphänotyp beschrieben. Dennoch ist die Immunphänotypisierung für den Ausschluss einer T-Zell assoziierten Eosinophilie von Bedeutung.

Chromosomenanalyse

Es sind keine spezifischen Chromosomenaberrationen für die Eosinophilenleukämie beschrieben. Die Chromosomenanalyse kann jedoch für den Klonalitätsnachweis durch den Nachweis zytogenetischer Veränderungen von Bedeutung sein und ermöglicht dadurch die Abgrenzung zu einem idiopathischen hypereosinophilen Syndrom (HES). Es finden sich verschiedene numerische und strukturelle Chromosomenveränderungen, die auch für andere myeloische Neoplasien beschrieben sind. Hierzu zählen beispielsweise die Trisomie 8, die Monosomie 7, ein Isochromosom 17q, 13q- und 20q-Deletionen und Veränderungen von Chromosom 1. Auch komplexe Karyotypen können auftreten (Morisa et al. 2020, Swerdlow et al. 2017).

Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)

Bei der Diagnostik der chronischen Eosinophilenleukämie wird die FISH-Analyse besonders zum Ausschluss des Vorliegens spezifischer **Rearrangements von PDGFRA, PDGFRB, JAK2 und FGFR1** genutzt. Aufgrund der hohen Anzahl von Partnergenen eignet sich die FISH-Analyse zum Ausschluss dieser Rearrangements besser als die Molekulargenetik. Zudem kann sie als ergänzende Methode zur klassischen Chromosomenanalyse verwendet werden, um gezielt bestimmte Fragestellungen zu beantworten.

Molekulargenetik

Die Molekulargenetik dient bei der Diagnostik der chronischen Eosinophilenleukämie, nicht weiter spezifiziert (CEL, NOS) zum Klonalitätsnachweis molekulargenetischer Veränderungen und ermöglicht dadurch die Abgrenzung zu einem idiopathischen hypereosinophilen Syndrom (HES). Mittels Next-Generation-Sequencing ist hierbei eine schnelle und parallele Untersuchung mehrerer Gene möglich. Zu den beschriebenen Mutationen bei der Eosinophilenleukämie zählen Mutationen in den Genen *ASXL1*, *IDH1*, *IDH2*, *TP53*, *SRSF2*, *SH2B3*, *STAT5B*, *KDM6A*, *TET2*, *JAK2*, *SETBP1*, *SF3B1*, *EZH2*, *CBL* und *NF1* (Morisa et al. 2020, Reiter & Gotlib 2017). Bei älteren Menschen können Mutationen jedoch ohne Assoziation zu einer hämatologischen Neoplasie auftreten. Lassen sich bei Abwesenheit von Anzeichen einer hämatologischen Neoplasie und Fehlen einer Zytopenie Mutationen mit einer Mutationslast von $\geq 2\%$ in Genen nachweisen, die typischerweise in myeloischen Neoplasien mutiert sind, liegt eine klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (**CHIP in der Hämatologie**) vor. Die am häufigsten betroffenen Gene sind hierbei *TET2*, *ASXL1* und *DNMT3A* (Steenma 2018). Daher sollten diese Gene für den Klonalitätsnachweis bei der Diagnostik der chronischen Eosinophilenleukämie kritisch betrachtet werden.

Prognose und Therapie bei der chronischen Eosinophilenleukämie

Für die chronische Eosinophilenleukämie, nicht weiter spezifiziert (CEL, NOS) ist eine ungünstige Prognose beschrieben. In einer Kohorte mit 10 Patienten lag das mediane Gesamtüberleben bei 22,2 Monaten. Von den 10 Patienten zeigten 5 eine Transformation in eine akute Leukämie nach einem Median von 20 Monaten (Helbig et al. 2012). Laut WHO sind eine Splenomegalie, Blasten im peripheren Blut oder eine erhöhte Blastenzahl im Knochenmark, zytogenetische Aberrationen und dysplastische Merkmale in anderen myeloischen Zelllinien mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.

Es besteht kein standardisiertes Behandlungsprotokoll für Patienten mit chronischer Eosinophilenleukämie. Bei einigen Patienten kann Hydroxyurea zur Kontrolle von Leukozytose, Eosinophilie und Splenomegalie eingesetzt werden. Außerdem ist auch die Behandlung mit Steroiden, entweder in Kombination mit Hydroxyurea oder als Einzeltherapie beschrieben. Zudem konnten positive Ergebnisse unter Verwendung von Interferon- α bei Patienten erzielt werden, die kein Ansprechen auf andere Therapien, wie z.B. Prednison und/oder Hydroxyurea, zeigten. Für jüngere und körperlich fitte Patienten sollte eine Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden (Helbig et al. 2012, Morisa et al. 2020, Swerdlow et al. 2017).

Da die CEL, NOS eine sehr seltene Entität darstellt und die Diagnose teilweise schwer zu stellen ist, umfassen bisherige Studien lediglich eine kleine Anzahl an Patienten. Daher lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt über genaue Prognosefaktoren und Behandlungsstrategien keine klare Aussage treffen.

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/hypereosinophilie-und-mastozytose/chronische-eosinophilenleukaemie-cel-nos.html#referenzen>