

## 3.6 Mit Eosinophilie assoziierte Dermatosen

von <[Gottfried Wozel](#)>

### Inhalt

Einleitung: Der eosinophile Granulozyt  
 Einteilungsprinzip eosinophiler Erkrankungen  
 Reaktive Eosinophilie  
 Eosinophile pustulöse Follikulitis (EPF)  
 Langerhanszell-Histiozytose (eosinophiles Granulom)  
 Eosinophile Fasziitis (Shulman-Syndrom)  
 Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (Job's-Syndrom)  
 Angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie  
 Eosinophile Zellulitis (Wells-Syndrom)  
 Hypereosinophilie-Syndrom (HES)  
 Diagnostische Schritte bei Eosinophilie

Der eosinophile Granulozyt (e.G.) erfüllt wichtige Regulationsfunktionen, hat jedoch bei bestimmten Erkrankungsgruppen pathogenetische Relevanz und erfüllt konsekutiv durch seine Akkumulation in Blut oder Gewebe eine diagnostische Indikatorfunktion. Er wird wie der neutrophile Granulozyt im Knochenmark gebildet, reift dort und gelangt anschließend in die Blutzirkulation. Nach einer Halbwertszeit von ungefähr 18 Stunden wandert der e.G. schließlich in das Gewebe. Dort beträgt seine weitere Lebensdauer etwa 8-12 Tage, wird jedoch von der Präsenz eosinophiler Zytokine/Chemokine determiniert. Der reife e.G. ist in der Regel rund und hat einen Durchmesser von etwa 12-15µm. Der Kern ist überwiegend zweigeklappt. Der e.G. enthält charakteristische Granula, die lysosomale Enzyme und Peroxidasen enthalten (sog. **kleine Granula**) und die **spezifischen Granula**, die für die Färbeeigenschaften des Eosins bei e.G. verantwortlich sind. Die spezifischen Granula enthalten 4 basische Proteine (Gleich 1992:

- Major Basic Protein (MBP)
- Eosinophiles Kationisches Protein (ECP)
- Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN)
- Eosinophile Peroxidase (EPO)

Die basischen Proteine erfüllen Aufgaben in der Abwehr. Andererseits können aktivierte e.G. mit gleichen Mechanismen erhebliche Gewebeschädigungen im Organismus auslösen (z.B. beim Hypereosinophilie-Syndrom). Die bekannten **Charcot-Leyden-Kristalle** mit ihrer bipyramidalen Struktur zeigen Lysophospholipase-Aktivität und verkörpern ca. 7-10% des Gesamtproteingehaltes eines e.G. Funktionell teilt der e.G. Eigenschaften mit dem polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten. Bei Gesunden beträgt die Zahl der e.G. zwischen 50 und 500/mm<sup>3</sup>; eine Eosinophilie liegt vor, sofern die Zahl 500/mm<sup>3</sup> überschritten wird (>50% der gesamten Leukozyten im Differentialblutbild). Etwas willkürlich wird der Grad einer peripheren Eosinophilie als **„mild“** (absolute Eosinophilenzahl 0,5-1,5x10<sup>9</sup>/l), **„moderate“** (1,5-5x10<sup>9</sup>/l) oder **„schwer“** (>5x10<sup>9</sup>/l) bezeichnet. Der früher genutzte Begriff **„Hypereosinophilie“** (>1.500/mm<sup>3</sup>) ist gegenwärtig lediglich in der Bezeichnung für das Hypereosinophilie-Syndrom (HES) erhalten geblieben. Molekulargenetische

Erkenntnisse der letzten Jahre haben die Einteilungsprinzipien eosinophiler Erkrankungen erheblich verändert (Gotlib 2004, Tefferi 2005, Gotlib 2006, Fletcher 2007).

#### Literatur

Fletcher S, Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Cur Opin Hematol* 2007; 14:37-42.

Gleich GJ, Adolphson CR, Leiferman KM. Eosinophils. In: *Inflammation – Basic Principles and Clinical Correlates* (second edition). Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R (eds.). Raven Press. New York 1992; p 663-700.

Gotlib J, Cools J, Malone JM, et al. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukaemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004; 103:2879-91.

Gotlib J, Cross NCP, Gilliland DG. Eosinophilic disorders: Molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19:535-69.

Simon D, Braathen LR, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody therapy in eosinophilic diseases. *Pathobiol* 2005; 72:287-92.

Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes is a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1201-14.

Tefferi A. Modern diagnosis and treatment of primary eosinophilia. *Acta Haematol* 2005; 114:52-60.

Tefferi A, Patnaik M, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006; 133:468-92.

Wozel G. *Dapson – Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinischer Einsatz*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1996, New York.

Wozel G. Eosinophile Dermatosen. *Hautarzt* 2007; 58:347-60.

### Einteilungsprinzip eosinophiler Erkrankungen

Es werden gegenwärtig 3 Haupterkrankungsgruppen bzw. Krankheitsbilder unterschieden (Gotlib 2006):

- Reaktive Eosinophilie
- Klonale Eosinophilie
- Idiopathische Eosinophilie: Hypereosinophilie-Syndrom (HES)

Unter **reaktiver Eosinophilie** werden alle Zustände zusammengefasst, bei denen die e.G. kurzfristig oder persistierend in Erscheinung treten, jedoch immer in Assoziation mit einer nachweisbaren Erkrankung **nicht-klonalen** Ursprungs und unter Ausschluss eines HES. Am häufigsten sind hier **parasitäre, allergische** (einschließlich unerwünschter Wirkungen von Medikamenten), **entzündliche** und **neoplastische** Erkrankungen vertreten. Auch die dermatologischen Krankheitsbilder, die häufig oder persistierend mit einer Eosinophilie einhergehen, sind dieser Gruppe zuzuordnen.

**Klonale Eosinophilie** und **idiopathische Eosinophilie (HES)** werden als **primäre Eosinophilieformen** den sekundären (reaktiven) gegenüber gestellt. Krankheitsbilder mit klonaler Eosinophilie sind überwiegend hämatologische Neoplasien oder myelodysplastische/myeloproliferative Erkrankungen, die entweder klinisch-pathologisch oder durch zytogenetische/molekulare Charakteristika definiert sind (z.B. Re-Arrangement der Gene des Platelet-Derived Growth Factor (PDGFR)  $\alpha$  und  $\beta$ , FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Fusion) (Cools 2003). Die zytogenetischen Auffälligkeiten

machen eine hämatologisch-onkologische Diagnostik erforderlich (z.B. Interphase-FISH). Wichtige Krankheitsbilder sind in Tab. 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Krankheitsbilder mit klonaler Eosinophilie**

|  |
|--|
| Akute myeloische und lymphoblastische Leukämie   |
| Molekular-definierte chronische myeloische Erkrankungen:<br>z.B. eosinophile Erkrankungen mit PDGFRA*- oder PDGFRB*-Re-Arrangements  |
| Klinisch-pathologisch-definierte Syndrome: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myelodysplastische Syndrome</li> <li>• Myeloproliferative Syndrome</li> </ul> Klassisch (z.B. Polycythaemia vera)<br>Atypisch (z.B. chronische eosinophile Leukämie) |

(\*PDGFR=Platelet-Derived Growth Factor Receptor(s))

### Reaktive Eosinophilie

Krankheitsbilder mit reaktiver Eosinophilie können zwanglos in **Entitäten mit häufiger Eosinophilie** (Tab. 2) und **charakteristische Dermatosen mit persistierender Eosinophilie** unterteilt werden. Bei ersterer Gruppe von Erkrankungen wirken Eosinophilie-induzierende Zytokine (z.B. Eotaxine, IL-5) phasenweise ein; deshalb ist die Eosinophilie meist nur mäßig ausgeprägt. Beispielhafte Erkrankungen sind die atopische Dermatitis, die Dermatitis herpetiformis Duhring, das bullöse Pemphigoid, die Prurigo pigmentosa (Wozel 1996) u.a. Auch die unterschiedlichen pharmakologischen Substanzklassen, die häufig eine Eosinophilie induzieren, sind einer reaktiven Eosinophilie zuzuordnen (z.B. Fumarsäureester) (Tab. 3). Weltweit stehen darüber hinaus die parasitären Erkrankungen (z.B. Trichinose, Filariasis, Toxokariosis) als Ursache einer sekundären Eosinophilie an erster Stelle. Dermatosen mit persistierender Eosinophilie zeichnen sich in initialen bzw. unbehandelten aktiven Krankheitsphasen durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Eosinophilie aus. Eine Blut- bzw. Gewebeeosinophilie ist hier so typisch, dass sie teilweise in der Krankheitsbezeichnung ihren Niederschlag fand.

Sie sind angesichts ihres klinischen, aber vor allem histologischen Korrelates eigenständige Entitäten, die differenzialdiagnostische Relevanz besitzen (Wozel 2007). Sechs charakteristische dermatologische Krankheitsbilder mit reaktiver Eosinophilie sollen herausgestellt werden.

**Tabelle 2: Dermatologische Erkrankungen mit häufiger Eosinophilie (alphabetisch gelistet)**

- Allergische Exantheme/Vaskulitis allergica
- Atopische Dermatitis
- Bullöses Pemphigoid/Herpes gestationes
- Dermatitis herpetiformis Duhring
- Epidermolysis bullosa hereditaria
- Erythema exsudativum multiforme/Erythema nodosum
- Erythema toxicum neonatorum
- Hereditäres angioneurotisches Ödem
- Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger
- Kollagenosen (Dermatomyositis, Periarteriitis nodosa)

- Naevoxanthoendotheliom
- Pautrier-Woringer-Syndrom
- Pfeifer-Weber-Christian-Syndrom
- Prurigo pigmentosa
- Skabies
- Sulzberger-Garbe-Syndrom
- Urtikaria/Quincke-Ödem/Urtikaria-Vaskulitis

**Tabelle 3: Eosinophilie-induzierende Medikamente (Auswahl)**

- Acetylsalicylsäure
- Allupurinol
- Antibiotika (z.B. Penicillin, Ampicillin)
- Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin)
- Azathioprin
- D-Penicillamin
- Fumarsäure-Ester
- Goldpräparate
- Isoniazid
- Nicht-steroidale Antirheumatika (z.B. Indometacin)
- Zytostatika (z.B. Bleomycin, Methotrexat)

### **Eosinophile pustulöse Follikulitis (EPF)**

Synonym: Ofuji's Follikulitis

Klinisch ist die EPF durch follikulär gebundene Pusteln und/oder erythematöse Papeln gekennzeichnet, die durch zentrifugale Ausbreitung zu polyzyklisch konfigurierten und indurierten Plaques zusammenfließen können. Im Zentrum lässt sich teils eine Rückbildung beobachten. Häufig sind Gesicht, oberer Rücken und die Streckseiten der Extremitäten befallen. Nach Rückbildung bzw. Abheilung wird teils eine postinflammatorische Hyperpigmentierung beobachtet. Der Pustelinhalt ist steril. Eine periphere Eosinophilie kommt in bis zu 35% aller Fälle vor (Ellis 2004). Infolge klinischer Beobachtungen einer Assoziation der EPF mit HIV-Infektionen, bei Kindern (3.-10. Monat) oder in Kombination mit malignen Lymphomen (T- und B-Zell-Lymphom) wird teilweise die Einteilung in ‚klassische‘, ‚infantile‘ oder ‚**Malignom-assoziierte**‘ EPF genutzt. Für den Kliniker ist dies didaktisch hilfreich („daran denken“). Ätiologie und Pathogenese der EPF sind ungeklärt. Auch bestimmte Medikamente wie Carbamazepin, Allupurinol, Minozyklin u.a. sollen das Krankheitsbild auslösen können (Ziemer 2005).

Zur Behandlung werden topische Glukokortikosteroide und/oder eine UV-B-Therapie als Mittel der Wahl angesehen, die in der Regel innerhalb eines Zeitraumes von 2-6 Wochen zur Verbesserung führen. Unter den topischen Medikamenten finden besonders bei Kindern zunehmend auch Calcineurininhibitoren Anwendung. Bei ungenügender Wirksamkeit stehen systemische Glukokortikosteroide, Dapson u.a. zur Verfügung.

#### Literatur

Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis – a comprehensive review of treatment options. Am J Clin Dermatol 2004; 5:189-97.

Ziemer M, Böer A. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy – not a distinctive inflammatory disease of the skin. *Am J Dermatopathol* 2005; 27:443-55.

## **Langerhanszell-Histiozytose (eosinophiles Granulom)**

**Synonym: lokalisierte Form der Histiozytosis X**

Die Langerhanszell-Histiozytose ist eine seltene Erkrankung, der drei klinische Verlaufsformen zugeordnet werden:

- **Lokalisierte Langerhanszell-Histiozytose (eosinophiles Granulom)**
- **Abt-Letterer-Sive-Syndrom (akuter Verlauf mit Multiorganbefall)**
- **Hans-Schüller-Christian-Syndrom (chronischer Verlauf, Exophthalmus, Diabetes insipidus, Knochenbefall)**

Die lokalisierte Variante – das **eosinophile Granulom** – ist die häufigste Form aller Langerhanszell-Histiozytosen (60-70%) und tritt unilokulär (50-75%) oder multilokulär bevorzugt am Knochen auf. Wichtig ist die Kenntnis eines möglichen Hautbefalls, der auch isoliert – also ohne Knochenbefall – unter verschiedenen klinischen Bildern auftreten kann: Seborrhoide Dermatitis, braune bis rote Knötchen oder Papeln teilweise mit Krustenbildung, ulzerierende nässende Herde bevorzugt intertriginös oder nichtheilende Ulzera (Imanka 2004, Azouz 2005). 80% der Patienten sind jünger als 10 Jahre.

Histologisch ist ein ausgeprägtes Infiltrat von Langerhanszellen und e.G. nachweisbar. Die früher durchgeführte elektronenmikroskopische Untersuchung zum Nachweis von **Birbeck-Granula** wurde in den letzten Jahren zu Gunsten der verfügbaren immunhistochemischen Methoden abgelöst.

Zur Therapie werden bei den meist umschriebenen Läsionen die operative Entfernung (z.B. Kürette, Resektion), Applikation von intraläsionalen Glukokortikosteroiden oder radiologische Verfahren bei Befall von Knochen empfohlen. Auch systemische Glukokortikosteroide, Photochemotherapie und weitere Medikamente wie Etoposid, Thalidomid oder Vinblastin wurden eingesetzt. Spontanheilungen sind möglich.

### Literatur

Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, et al. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol* 2005; 35:103-15.

Imanka A, Tarutani M, Itoh H, et al. Langerhans cell histiocytosis involving the skin of an elderly woman: a satisfactory remission with oral prednisolone alone. *J Dermatol* 2004; 31:1023-6.

## **Eosinophile Fasziitis (Shulman-Syndrom)**

Die eosinophile Fasziitis ist ein seltenes, sklerodermiformes Krankheitsbild, das im Kindheitsalter überwiegend (ca. 75%) beim weiblichen Geschlecht, im Erwachsenenalter dagegen bei beiden Geschlechtern gleich häufig auftritt. Patienten zwischen der 2. und 6. Lebensdekade sind am häufigsten betroffen, obwohl auch Erkrankungen schon im 1. Lebensjahr bekannt geworden sind.

Das klinische Bild zeigt meist einen akuten Beginn mit teigiger Schwellung der Haut besonders der Extremitäten, später in etwa 40% auch am Rumpf. Im Verlauf kommt es allmählich zu einer subkutanen Sklerosierung sowie zur Ausbildung von

Beugekontrakturen, dem sog. Pseudo-Orangenhautphänomen und dem Karpaltunnelsyndrom. Von den insgesamt 8 von Shulman angegebenen Kriterien erscheinen 5 besonders wichtig:

- Eosinophilie
- Fehlende primäre viszerale Beteiligung
- Fehlende Raynaud-Symptomatik
- Hypergammaglobulinämie
- Typischer histologischer Befund

Obwohl die Eosinophilie kein krankheitsspezifischer Prozess ist, sind weitere diagnostische Kriterien (BSG-Erhöhung, außergewöhnliche körperliche Belastung vor Krankheitsbeginn, gutes Ansprechen auf Glukokortikosteroide) noch unspezifischer. Im Gegensatz zur progressiven Sklerodermie fehlt dagegen neben dem Raynaud-Phänomen auch eine Sklerodaktylie.

Laborchemisch findet sich eine periphere Eosinophilie in ca. 60%-80% der Patienten sowie in ca. 70% eine Hypergammaglobulinämie und in ca. 80% eine erhöhte BSG. ANA-Titer und Rheumafaktoren sind in der Regel negativ (Antic 2006).

Therapie der ersten Wahl bei eosinophiler Faszitis sind systemische Glukokortikosteroide in mittlerer Dosierung (z.B. Initialdosis 1mg/kg Körpergewicht Prednisolon bzw. Äquivalente), die mittelfristig zum Einsatz kommen. Etwa 60-90% der Patienten sprechen auf diese Therapie an. Bei ungenügender Wirksamkeit kommen D-Penicillamin, immunmodulatorische Systemtherapeutika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat, Chloroquin, Hydroxychloroquin), extrakorporale Photopherese/Photochemotherapie und Interferon- $\alpha$  mit wechselndem Erfolg zum Einsatz.

#### Literatur

Antic M, Lautenschlager S, Itin PH. Eosinophilic fasciitis 30 years after – What do we really know? *Dermatology* 2006; 213:93-101.

## Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (HIES)

### Synonym: Job's-Syndrom

Dieses eher seltene Krankheitsbild gehört zu den Immundefizienz-Syndromen und ist gekennzeichnet durch die Trias:

- Rezidivierende Hautinfektionen überwiegend durch Staphylokokken
- Pneumonien bzw. Bronchopneumonien
- Hohe Serum-IgE-Spiegel

Klinisch tritt das Hyperimmunglobulin-E-Syndrom meist im frühen Lebensalter auf und ist hinsichtlich Hautbeteiligung durch Ekzemmorphe – ähnlich dem atopischen Ekzem – rezidivierende mukokutane Candidosen oder andere opportunistische Infektionen gekennzeichnet (Grimbacher 2005). Angesichts der bestehenden Immundefizienz ist das HIES jedoch durch eine wesentlich breitere klinische Symptomatik gekennzeichnet (DeWitt 2006) (Tab. 4).

Laborchemisch fällt in etwa 93% der Patienten eine periphere Eosinophilie (>2 Standardabweichungen oberhalb der Norm) sowie in 97% eine Erhöhung des Se-

rum-IgE-Spiegels (>2000 U/ml bzw. 10-fach im Vergleich zu altersgematchten Gesunden) auf.

Die Therapie des HIES ist gegenwärtig unbefriedigend und erfordert in der Regel ein multidisziplinäres Vorgehen. Letztlich kommen Infektprophylaxe und symptomatische Behandlungsstrategien zum Einsatz. Erfahrungen mit peripherer Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation liegen vor.

**Tabelle 4: Klinische Manifestationen des HIES**

|               |  |
|---------------|--|
| Haut          | Vesikopustulöse eosinophile Läsionen, atopische Dermatitis-ähnliche Ekzemreaktionen, vergrößertes Hautrelief, Follikulitis, Abszesse, Candidosen |
| Lunge         | Pneumonien, Lungenabszesse, Zystenlunge  |
| Skelettsystem | Skoliose, Osteopenie, Osteoporose, gehäufte Frakturen, Gaumenspalte u.a.   |
| Zähne         | Verzögertes Zahnwachstum   |
| Allgemein     | Häufige opportunistische Infektionen unterschiedlicher Erreger   |

#### Literatur

DeWitt CA, Bishop AB, Buescher LS, et al. Hyperimmunglobulin E syndrome: two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:855-65.

Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005; 203:244-50.

### Angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie

Es ist bis heute nicht geklärt, ob der besonders in Japan bekannte **Morbus Kimura** und die angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie identische Krankheitsbilder sind. Wahrscheinlich ist die letztere eine lokalisierte Variante des Morbus Kimura (Chong 2006). Befallen werden bevorzugt Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Klinisch stehen solitäre oder multiple plateauartig abgegrenzte angiomatöse hautfarbene kutan-subkutane Tumoren im Vordergrund, seltener auch bullöse Veränderungen. Erkrankt sind vorwiegend Kopf- und Halsregion, weniger die Extremitäten. Die derb-elastischen oder weichen Knoten sind mit der Haut verwachsen, jedoch auf der Unterlage verschiebbar.

Als wichtigster Laborbefund fällt bei Morbus Kimura ausnahmslos eine ausgeprägte Eosinophilie auf, die bei der angiolymphoiden Hyperplasie mit Eosinophilie dagegen nur in etwa 20% beobachtet wird.

Histologisch charakteristisch sind vaskuläre Veränderungen mit Endothelzellschwellung und -proliferation sowie ein ausgeprägtes perivaskuläres Infiltrat aus Lymphozyten, Histiocyten und vor allem eosinophile Granulozyten. Zur Therapie sind eine Reihe unterschiedlicher Verfahren und Substanzklassen mit wechselndem Erfolg eingesetzt worden (Tab 5). Gesicherte Daten mittels randomisierter kontrollierter klinischer Studien fehlen.

**Tabelle 5: Therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung der angiolymphoiden Hyperplasie mit Eosinophilie:**

- Glukokortikosteroide
- Nicht-steroidale Antiphlogistika
- Pentoxifyllin
- Retinoide
- Intraläsionale Chemotherapeutika (Bleomycin, 5-Fluorouracil, Vinblastin)
- Operative Entfernung
- Lasertherapie
- Radiatio

Literatur

Chong WS, Thomas A, Goh CL. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two disease entities in the same patient. Case report and review of the literature. Int J Dermatol 2006; 45:139-45.

**Eosinophile Zellulitis (Wells-Syndrom)**

Dieses von Wells 1971 erstmals charakterisierte und nach ihm benannte Syndrom tritt vorwiegend bei erwachsenen Patienten auf. Das Krankheitsbild entwickelt sich meist innerhalb von 2-3 Tagen und macht sich durch eine akute, überwiegend juckende Dermatitis oder schmerzhaft ödematöse Schwellungen uni- oder multilokolar bemerkbar. Bei längerem Verlauf können infiltrierte Erytheme mit zentraler Rückbildung und annulärer Umwandlung entstehen oder es zeigen sich persistierende urtikarielle Eruptionen. Die klinischen Bilder erinnern teils an Skabies oder insektenstichähnliche Reaktionen bis hin zur Blasenbildung. Bevorzugt werden die Extremitäten befallen.

Gewöhnlich sprechen die Veränderungen nicht auf eine antibiotische Behandlung an. Der Verlauf ist chronisch schubweise, spontane Remissionen sind möglich. Klinische Allgemeinerscheinungen und Ko-Morbidität unterschiedlichster Genese lassen sich inkonstant nachweisen.

Laborchemisch ist bei ca. 50% der Patienten mit eosinophiler Zellulitis in aktiven Krankheitsphasen eine periphere Eosinophilie nachweisbar, zum Teil auch eine Leuko- und Thrombozytose. Histologisch finden sich deutliche Eosinophilen-Infiltrate mit Degranulation, die zu den charakteristischen sogenannten Flammenfiguren (flame figures) führen, in denen auch Major Basic Protein (MBP) mittels indirekter Immunfluoreszenz nachweisbar ist (Peters 1983). In den meisten Fällen ist die DIF negativ. Die Ätiologie ist ungeklärt; auch Medikamente werden als Auslöser diskutiert (Moossavi 2003, Boura 2006).

Gewöhnlich sprechen die Veränderungen nicht auf eine antibiotische Behandlung an. Als Therapie kommen in erster Linie systemische und/oder topische Glukokortikosteroide in Frage. Dapson ist ein Medikament der zweiten Wahl. Andere Substanzklassen sind mit wechselndem Erfolg eingesetzt worden: Interferon- $\alpha$ -2a, Griseofulvin, Tetrazykline, Antihistaminika, Azathioprin. Spontanheilungen sind bekannt.

Literatur

Boura P, Sarantopoulos A, Lefaki I, et al. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) as a cutaneous reaction to the administration of adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:839-40.

Moossavi M, Mehregan DR. Wells' syndrome: a clinical and histopathologic review of seven cases. *Int J Dermatol* 2003; 42:62-7.

Peters MS, Schroeter AL, Gleich GJ. Immunofluorescence identification of eosinophil granule major basic protein in the flame figures of Wells' syndrome. *Br J Dermatol* 1983; 109:141-8.

### **Hypereosinophilie-Syndrom (HES)**

Das HES fasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammen, die durch verschiedene Organmanifestationen einschließlich Hautbeteiligung gekennzeichnet sind (Wilkins 2005, Gotlib 2006, Fletcher 2007). Übereinstimmend gelten die Kriterien:

- Persistierende periphere Eosinophilie von  $>1.500/\mu\text{l}$  für  $> 6$  Monate
- Ausschluss einer reaktiven oder klonalen Eosinophilie
- Ausschluss einer T-Zell-Population mit aberrantem Phänotyp/abnormalem Zytokinmuster
- Nachweis einer Schädigung durch Organbeteiligung

Für Verläufe, bei denen die ersten drei Kriterien zutreffen, jedoch zum Zeitpunkt der Diagnostik (noch) keine Organschädigung nachweisbar ist, wurde der Begriff „**idiotypische Hypereosinophilie**“ vorgeschlagen.

Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt zwischen dem 3. und 5. Lebensjahrzehnt; Kinder und Jugendliche sind selten betroffen. Es besteht eine starke Dominanz des männlichen Geschlechts (ca. 90%).

Das klinische Bild wird sowohl durch Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme, Fieber u.a. geprägt als auch durch einen Multiorganbefall, der sich je nach Befallsmuster in einer sehr unterschiedlichen Symptomenvielfalt äußern kann (z.B. Beteiligung von Herz, Nervensystem, oberen Luftwegen). An der Haut werden korrespondierend sehr unterschiedliche Veränderungen beobachtet, die klinisch ein breites Spektrum von entzündlichen Dermatosen imitieren: Erythematöse Flecke, Papeln, Ulzerationen, Blasen, Nekrosen, Purpura-ähnliche Läsionen und Hyperpigmentierungen. Auch pruriginöse und lichenoide Eruptionen, knotige bzw. plattenartige Infiltrate sowie urtikarielle Exantheme bzw. Urtikaria werden beschrieben.

Die klinischen Verläufe sind breit gefächert; asymptomatische Verläufe treten ebenso auf wie schwerer lebensbedrohlicher Multiorganbefall. Weniger als 50% der HES-Patienten erreichen ein 10-Jahres-Überleben.

Ziel der Therapie des HES ist es, die Anzahl der Eosinophilen in Blut und Gewebe wirksam zu senken, um Organschäden durch Freisetzung der eosinophilen Granula (z.B. MBP, ECP, EDN, EPO) oder Zytokine zu verhindern (Gotlib 2004, Tefferi 2005, Tefferi 2006). Therapien der ersten Wahl sind **systemische Glukokortikosteroide** (1mg/kg/d) als Monotherapie oder in Kombination mit **Hydroxyurea** (2x 500mg/kgKG/d). Als Therapie der zweiten Wahl ist **Interferon-alpha** (1-3 Mio. IE 3x/Wo) anzusehen. Der Einsatz des BCR-ABL-Tyrosinkinaseinhibitors **Imatinib** ist vor allem bei klonaler Eosinophilie, aber auch bei steroidresistentem HES angezeigt und wird nach derzeitiger Auffassung bei HES als Therapie der dritten Wahl ange-

sehen. In Tab. 6 sind weitere Substanzklassen aufgeführt, die bei therapierefraktären Fällen zum Einsatz kommen.

**Tab. 6: Therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung des HES bei Versagen der Therapie der 1. bis 3. Wahl (Auswahl)**

- Vincristin
- Cyclophosphamid
- Busulfan
- Methotrexat
- Chlorambucil
- Etoposid
- Cytarabin

Der monoklonale Antikörper **Alemtuzumab** ist gegen das Oberflächenantigen CD52 gerichtet, das u.a. auf B- und T-Lymphozyten, aber auch auf eosinophilen Granulozyten exprimiert wird. Therapeutische Berichte über Alemtuzumab bei refraktärem HES sind hoffnungsvoll (Sefcick 2004). Die beiden Interleukin-5-Antagonisten **Mepolizumab** und **SCH55700** sind bislang wie Alemtuzumab eine experimentelle Therapieform des HES und unterliegen damit bis auf Mepolizumab einer **Off-Label-Anwendung** (Klion 2004, Simon 2005). Mepolizumab wurde ab Juli 2004 als sogenanntes ‚Orphan drug‘ zur Behandlung des HES durch die Europäische Zulassungsbehörde EMEA eingestuft.

#### Literatur

Klion AD, Law MA, Noel P, et al. Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin-5 antibody SCH55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004; 103:2939-41.

Sefcick A, Sowter D, DasGupta E, et al. Alemtuzumab therapy for refractory hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2004; 124:558-9.

Wilkins HJ, Crane MM, Copeland K, et al. Hypereosinophilic syndrome: An update. *Am J Haematol* 2005; 80:148-57.

### Diagnostische Schritte bei Eosinophilie

Im Allgemeinen werden Patienten **mit Hauterscheinungen** in der Dermatologie vorgestellt. Wird bei diesen Patienten eine periphere Eosinophilie festgestellt, sind alle reaktiven (sekundären) Eosinophilieformen durch **subtile Anamnese, klinische Untersuchungen** und **weiterführende Diagnostik** hinsichtlich allergischer, parasitärer, entzündlicher und neoplastischer Ursachen auszuschließen. Bei den dargestellten Dermatosen mit persistierender Eosinophilie ist immer eine **histologische** Untersuchung zur Diagnosesicherung notwendig. Die Mehrzahl aller Eosinophilie-assoziierten dermatologischen Erkrankungen ist mit diesem Vorgehen diagnostisch zweifelsfrei abzuklären.

Ungleich komplizierter ist die seltene Konstellation von **peripherer Eosinophilie, unspezifischen Hauterscheinungen** und **fehlendem Nachweis** von dermatologischen Erkrankungen mit häufiger Eosinophilie sowie der Dermatosen mit persistierender Eosinophilie.

Bei Zusammentreffen dieser Gegebenheiten ist die Durchführung einer Knochenmarkbiopsie **ohne zeitliche Verzögerung** angezeigt, um eine primäre Eosinophilie (z.B. Leukämien, myeloproliferative Erkrankungen) sowie das HES auszuschließen bzw. nachzuweisen. Bei Verdacht einer klonalen Eosinophilie ist die weiterführende Behandlung durch einen Hämatologen/Onkologen notwendig (z.B. zytogenetische Knochenmarkanalysen, molekulare Analysen, Nachweis von Genfusionen). Lassen sich keine klonalen Ursachen finden, bleibt als Ausschlussdiagnostik der dringende Verdacht auf das Vorliegen eines idiopathischen HES. In diesem Fall ist nach eosinophil-induzierten Organschäden zu fahnden (z.B. Troponin T-Bestimmung, Echokardiographie, bildgebende Verfahren einschließlich Funktionsdiagnostik der Lunge und anderer Organe). Eine interdisziplinäre Kooperation ist in jedem Fall zweckmäßig.

#### Literatur

Fletcher S, Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Cur Opin Hematol* 2007; 14:37-42.

Wozel G. Eosinophile Dermatosen. *Hautarzt* 2007; 58:347-60.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)