

Klonale T-Zell-Populationen finden sich vermehrt bei kardialer Beteiligung von Hypereosinophilen Syndromen (HES)

Arndt F¹, Tang SM¹, Schlitt M², Brüggemann M², Merten C³, Moosig F¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Vaskulitiszentrum & Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, II Medizinische Klinik und Poliklinik

³Vaskulitiszentrum & Herzzentrum der Segeberger Kliniken, Bad Segeberg

Hintergrund:

- Immunphänotypisch auffällige T-Zell-Populationen wurden als Quelle von IL-5, dem bedeutsamsten Reifungs- und Überlebensfaktor von Eosinophilen Granulozyten beschrieben (1).
- In einem Konsens von 2012 wurde die Verwendung des Begriffes der lymphoiden Variante des Hypereosinophilen Syndroms (L-HES) bekräftigt. Unter dieser Sonderform eines sekundären HES sollen die Patienten summiert werden, bei denen klonale T-Zell-Populationen als einzige mögliche Ursache des HES identifiziert werden konnten (2)
- Klonale T-Zell-Populationen wurden bei Hypereosinophilem Syndrom (HES) mit einer stark schwankenden Prävalenz von 14 bis 71% nachgewiesen (3).
- Klonale T-Zell-Populationen konnten auch im peripherem Blut von Patienten mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; Churg-Strauss-Syndrom) nachgewiesen werden. Mittels PCR-Analyse gelang der Nachweis, dass Lymphozyten der klonal expandierten T-Zell-Population in das entzündete Gewebe übertreten (4).

Hypothesen:

- Der Ausschluss oder Nachweis klonal expandierter T-Zell-Populationen (positiv; im weiteren TCR +) könnte hilfreich sein bei der Differenzierung zwischen EGPA und anderen HES.
- Nach dem Übertritt ins Gewebe könnten die klonal expandierten T-Zell-Populationen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung nehmen. Dadurch könnten klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen TCR+ und TCR- Patienten bestehen.

Zusammenfassung und Diskussion:

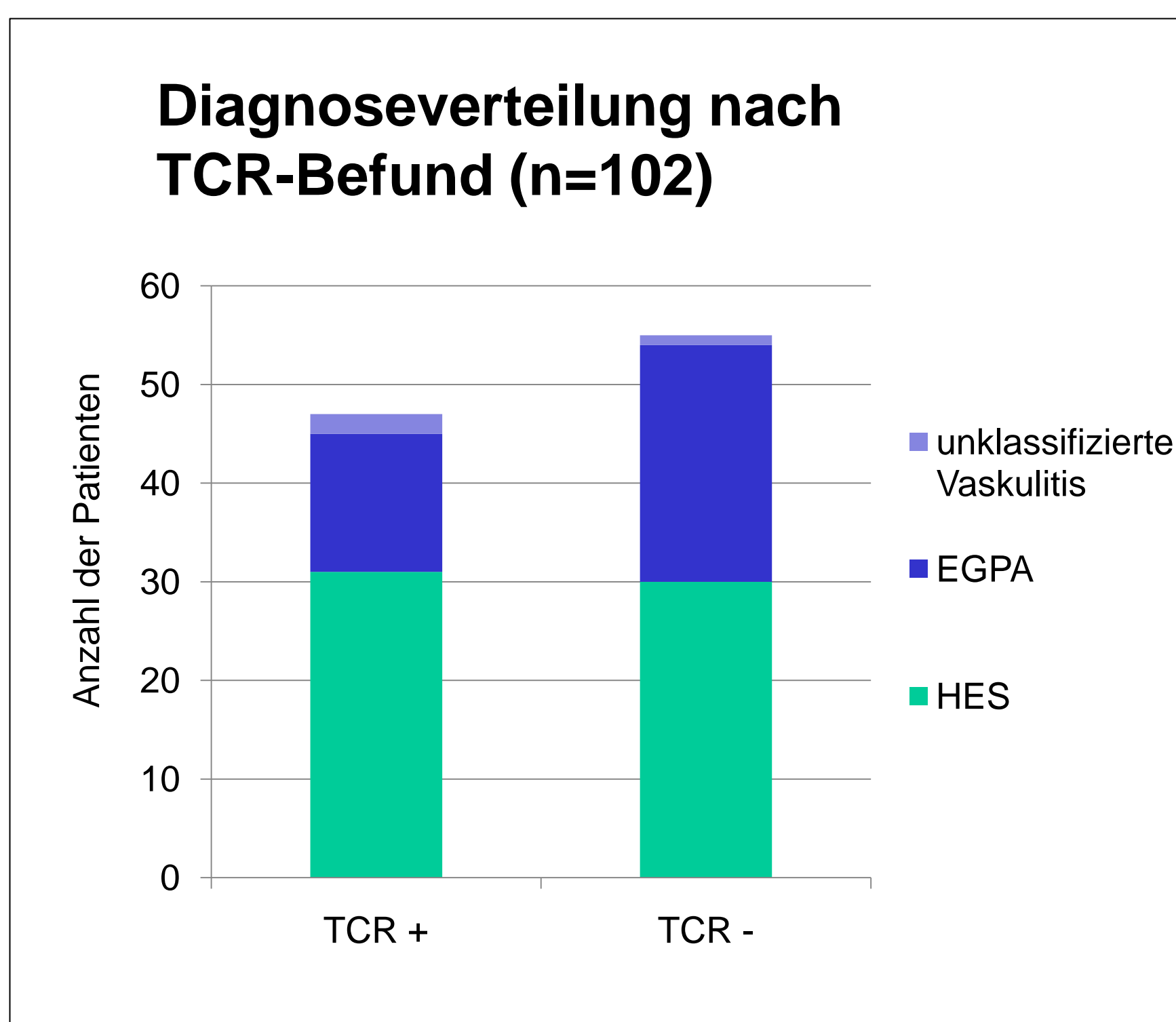
- Mittels PCR-Analyse lassen sich klonale T-Zell-Populationen bei EGPA und HES mit gleicher Prävalenz nachweisen
- die Methode eignet sich nicht, um zwischen beiden Krankheitsentitäten zu unterscheiden
- Die Patienten ohne Asthma finden sich vermehrt in der TCR+ Gruppe
- Patienten mit kardialer Beteiligung finden sich vermehrt in der TCR+ Gruppe
- Weitere Untersuchungen sollten klären, ob diese Zellen auch im Myokard nachzuweisen sind und ob sie einer Population zugehören, die Einfluss auf den Verlauf einer Myokarditis nimmt

Ergebnisse:

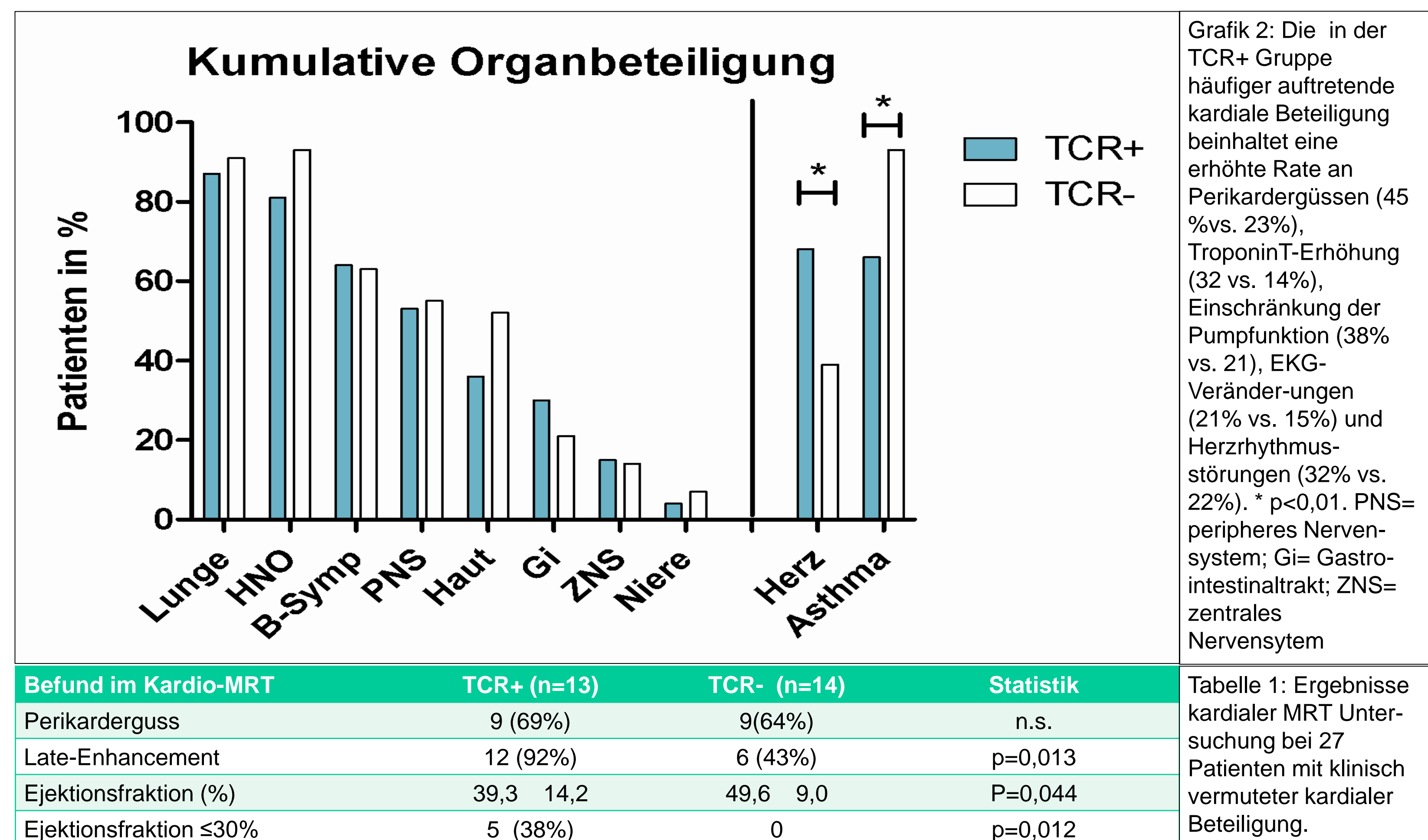
188 Patienten zur weiteren Abklärung bei Hypereosinophilie/ V.a. EGPA

115 Patienten mit Eosinophilie > 1500/µl

102 Patienten mit Eosinophilie > 1500/µl, Organdysfunktion und Kompletter Diagnostik



Grafik 1: Die Diagnosehäufigkeiten in den Gruppen TCR + und TCR- unterscheiden sich nicht signifikant. Ein klonales TCR-rearrangement (TCR+) findet sich bei 47 von 102 Patienten (46%) der Gesamtgruppe. 14 von 38 Patienten mit EGPA (37%) und 31 von 61 Patienten mit HES (51%) sind TCR + (p=0,22).

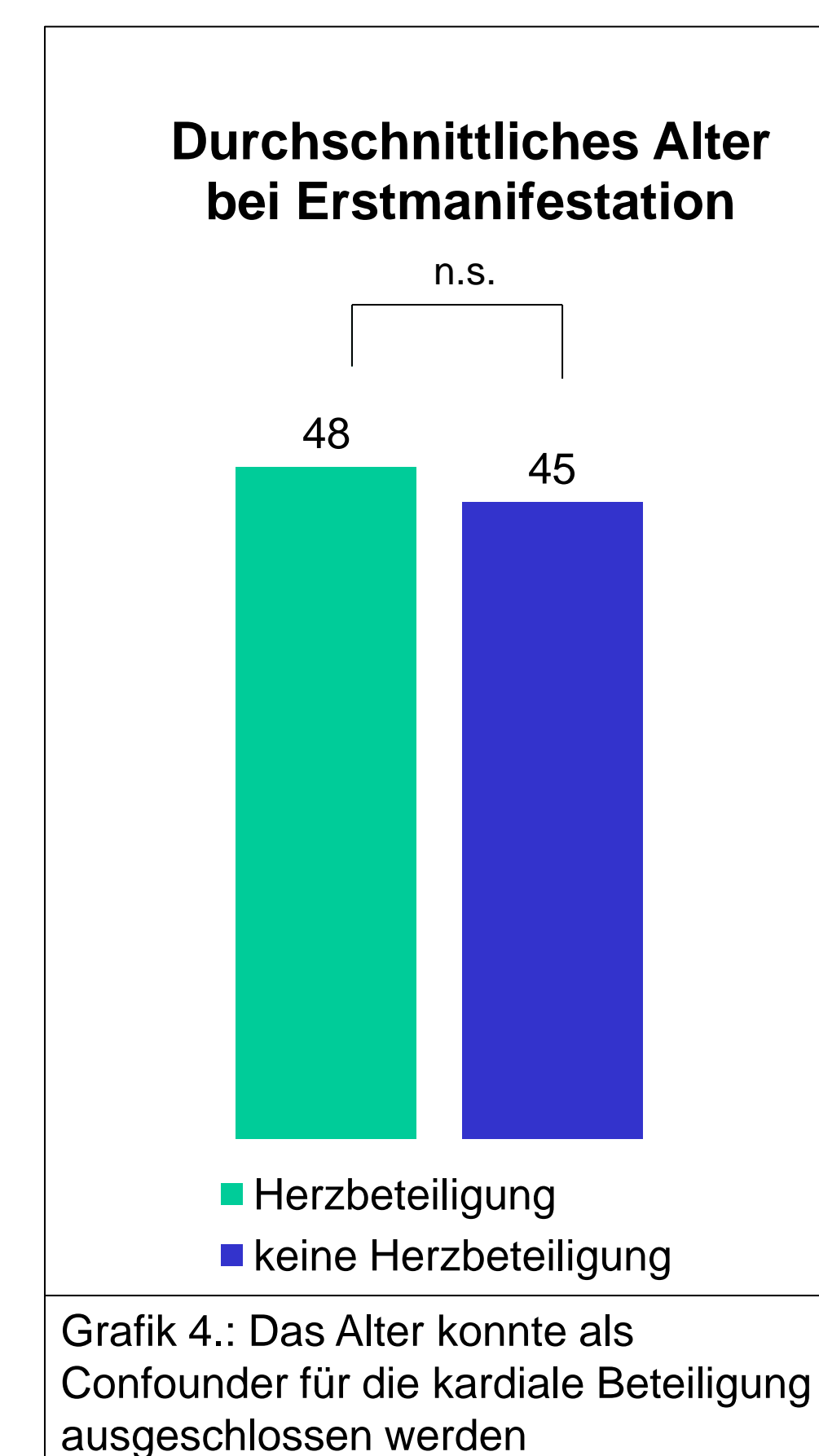


Grafik 2: Die in der TCR+ Gruppe häufiger auftretende kardiale Beteiligung beinhaltet eine erhöhte Rate an Perikardergüssen (45 % vs. 23%), TroponinT-Erhöhung (32 vs. 14%), Einschränkung der Pumpfunktion (38% vs. 21), EKG-Veränderungen (21% vs. 15%) und Herzrhythmusstörungen (32% vs. 22%). * p<0,01. PNS= peripheres Nervensystem; Gi= Gastrointestinaltrakt; ZNS= zentrales Nervensystem

Befund im Kardio-MRT	TCR+ (n=13)	TCR- (n=14)	Statistik
Perikarderguss	9 (69%)	9(64%)	n.s.
Late-Enhancement	12 (92%)	6 (43%)	p=0,013
Ejektionsfraktion (%)	39,3	14,2	49,6
Ejektionsfraktion ≤30%	5 (38%)	0	p=0,012

	Gesamt HES und Vaskulitis (n=102)			HES (n=61)		Statistik	Vaskulitis (n=41)		
	TCR+ (n=47)	TCR- (n=55)	Statistik	TCR+ (n=31)	TCR- (n=30)		TCR+ (n=16)	TCR- (n=25)	Statistik
Geschlecht (m/w)	22/25	24/31	n.s.	14/17	11/19	n.s.	8/8	13/12	n.s.
Alter bei Erstmanifestation	52±13	42±14	p<0,001	50±12	45±11	n.s.	57±14	38±15	p=0,001
Alter bei Erstdiagnose	56±13	46±13	p<0,001	54±12	48±11	n.s.	59±14	42±15	p=0,002
Eosinophilie /µl	5245±4046	6067±5133	n.s.	5004±3598	6214±5346	n.s.	5713±4654	5890±4704	n.s.
ECP	69±62	82±62	n.s.	61±63	79±67	n.s.	78±51	85±55	n.s.
ANCA (%)	5 (11)	12 (21)	n.s.	2 (6)	3 (10)	n.s.	3 (20)	8 (32)	n.s.
pANCA (%)	2 (4)	9 (16)	n.s.	1 (3)	2 (6)	n.s.	1 (6)	7 (28)	n.s.
MPO-ANCA (%)	1 (2)	7 (13)	n.s.	0	0	n.s.	1 (6)	7 (28)	n.s.
cANCA (%)	3 (6)	3 (5)	n.s.	1 (3)	2 (6)	n.s.	2 (13)	1 (4)	n.s.
PR3-ANCA (%)	1 (2)	1 (2)	n.s.	0	0	n.s.	1 (6)	1 (4)	n.s.
Vaskulitis (%)	16 (34)	25 (45)	n.s.				16 (100)	25 (100)	n.d.
Histologisch bestätigt (%)	12 (26)	21 (38)	n.s.				12 (75)	21 (84)	n.s.
Klinisch bestätigt (%)	8 (17)	8 (15)	n.s.				8 (50)	8 (32)	n.s.
Anzahl betroffener Organe	4,3±1,6	4,4±1,6	n.s.	3,9±1,4	3,9±1,6	n.s.	5,1±1,6	4,9±1,4	n.s.
≥ 4 ACR-Kriterien (%)	33 (70)	49 (89)	p= 0,04	20 (65)	25 (83)	n.s.	14 (88)	24 (96)	n.s.
Asthma (%)	31 (66)	51 (93)	p=0,001	20 (65)	28 (93)	p=0,006	11 (69)	23 (92)	n.s.
Herzbeteiligung (%)	32 (68)	22 (39)	p=0,004	20 (65)	12 (40)	p<0,05	12 (75)	10 (40)	p=0,03

Tabelle 2: Basisdaten der Patienten. Bei Anzahl der Eosinophilen und ECP ist der Mittelwert der maximal bestimmten Werte angegeben. Die Anzahl der Organe ist der kumulative Organbefall bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. ECP= Eosinophilen kationisches Protein. Patienten mit Nachweis eines klonalen TCR-rearrangements (TCR+) sind im Mittel 10 Jahre älter bei Erstmanifestation und Erstdiagnose, wobei der Unterschied bei Patienten mit Vaskulitis stärker ausgeprägt und nur dort auch signifikant ist.



Grafik 4.: Das Alter konnte als Confounder für die kardiale Beteiligung ausgeschlossen werden

Methoden:

Nach Einführung der Methode in unserem Zentrum wurden alle Patienten mit Hypereosinophilie im Rahmen der Ursachenabklärung einer T-Zell-Klonalitätsdiagnostik durch Analyse des T-Zell-Rezeptor (TCR) Genumlagerungsprofils mittels standardisierter Konsensus-PCR aus peripherem Blut und/oder Knochenmark unterzogen (5, 6). Als positiv wurde der Nachweis oligoklonaler, klonal er oder monoklonaler TCR-Profile gewertet. Es erfolgte eine standardisierte interdisziplinäre Untersuchung zur Erfassung und Bewertung der Organmanifestationen (7). Die Bestätigung einer Vaskulitis erfolgte Histopathologisch und/oder bei klinisch nachgewiesener alveolärer Hämorrhagie, Glomerulonephritis oder Purpura der Haut. Für die Auswertung wurden nur Patienten einbezogen mit mindestens einmalig dokumentierter Eosinophilie >1500/µl und einem Organschaden bedingt durch Gewebseosinophilie. Sekundäre Ursachen wie Infektionen oder Neoplasien mussten ausgeschlossen sein. Die statistische Auswertung erfolgte über den exakten Fisher-Test bzw. Student-T-Test.