

Klinische Charakterisierung von Patienten mit Hypereosinophilem Syndrom (HES) an einem Rheumatologischen Zentrum

Arndt F¹, Holle JU¹, Lamprecht P¹, Moosig F¹

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

Hintergrund:

- Patienten mit Hypereosinophilem Syndrom (HES) können auf Grund rheumatischer Beschwerden sowie der klinischen Überlappung zur Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) einem Vaskulitiszentrum zur diagnostischen Abklärung zugewiesen werden.
- Von der größten multizentrischen, retrospektiven Analyse ist einerseits berichtet, dass das klinische Erscheinungsbild des HES abhängig ist von der Spezialisierung der Einrichtung. Andererseits weist die Vielzahl der zur Therapie eingesetzten Substanzen darauf hin, dass das therapeutische Ansprechen von HES Patienten sehr unterschiedlich ist, bzw. unzureichend untersucht. (1)

Hypothesen:

1. Die Patienten mit HES, die in einem Vaskulitiszentrum diagnostiziert werden, weisen ein spezielles Verteilungsmuster der betroffenen Organe auf.
2. Das medikamentöse Ansprechen könnte sich daher vom dem von anderen Autoren beobachteten Ansprechen unterscheiden.
3. Das Verteilungsmuster der betroffenen Organe sowie Laborparameter können zur Abgrenzung gegenüber der EGPA herangezogen werden.
 - Hierbei sollten insbesondere die ACR-Kriterien der EGPA (früher CSS) von 1990 (2), die klinischen Manifestation und der Antineutrophilen cytoplasmatische Antikörper-Status (ANCA) analysiert werden

Methoden:

- Sechszwanzig konsekutive Patienten (Jan 2009 bis Sept. 2012) mit Hypereosinophilem Syndrom wurden klinisch und laborchemisch charakterisiert.
- Einschlusskriterien waren: periphere Hypereosinophilie >1500/µl, eosinophiler Gewebeschaden, Ausschluss sekundärer Ursachen (entspricht Chusid-Kriterien) (3) sowie der fehlende Beweis einer granulomatösen (Histologie) oder vaskulitischen Gewebeschädigung (Histologie, Klinik: Purpura, Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagie)
- Das Kollektiv wurde dann bezüglich der klinischen und laborchemischen Charakteristika mit einer Kohorte von Patienten mit EGPA (Churg-Strauss-Syndrom) aus unserem Zentrum verglichen (n=150) (4)
- Um das klinische Ansprechen der medikamentösen Therapie zu untersuchen wurde der Verlauf der Prednisolondosierung erhoben und das Aktivitätsstadium der Erkrankung in 4 Schweregrade unterteilt: 1.) keine Krankheitsaktivität, 2.) nur Sinusitis und/ oder Asthma, 3.) Arthralgien, Myalgien, Haut, B-Symptomatik, (im weiteren geringe systemische Erkrankung) 4.) Beteiligung von Herz, Nieren, Lunge, Gastrointestinaltrakt., peripheres und zentrales Nervensystem (im weiteren schwere systemische Erkrankung).
- Statistik: Daten sind angegeben als Mittelwert ± SEM. Verwendete Tests: Mann-Whitney und exakter Test nach Fisher

Ergebnisse:

1: Die Basisparameter der Patienten mit HES ähneln denen der Patienten mit EGPA - aber der ANCA hilft zu differenzieren

Erhobene Charakteristika bei Erstvorstellung an unserem Zentrum	HES Kohorte (n=76)	EGPA Kohorte (n=150)	Statistik
Geschlecht weiblich/ männlich (%)	61/39	50/50	n.s.
Alter bei Diagnose	51.2±1.3	49.1±1.2	n.s.
Monate zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung	37.5±5.5	49.7±6.1	n.s.
Monate zwischen Asthma Erstmanifestation und Diagnosestellung	129.5±19.7	111.6±10.8	n.s.
Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm/h)	23.4±2.7	24.4±1.9	n.s.
C-reactive protein (CRP) (mg/dl)	0.8±0.2	2.5±0.8	n.s.
Kreatinin(mg/dl)	0.9±0.04	0.9±0.02	n.s.
Eosinophile /nl	1.3±0.3	1.1±0.2	p=0.037
Erhöhtes IgE (n=46)†	37 (80%)	n.a.	n.d.
ANCA+†	10 (13%)	45 (30%)	p=0.005
Rheumafaktor (RF-IgM) †	22 (29%)	n.a.	n.d.
Antinukleäre Antikörper (ANA) †	34 (46%)	n.a.	n.d.
Positive Autoantikörper gesamt †	52 (68%)	n.a.	n.d.
1. Asthma bronchiale †	66 (87%)	139 (93%)	n.s.
2. Peak Eosinophilie > 10% der Leukozyten †	100%	89%	n.d.
3. Periphere Neuropathie †	35 (46%)	115 (77%)	p<0.001
4. Nicht fixierte pulmonale Infiltrate †	48 (63%)	87 (58%)	n.s.
5. Nasennebenhöhlen-Affektion †	58 (76%)	115 (77%)	n.s.
6. Gewebeseosinophilie †	54 (71%)	94 (63%)	n.s.
≥ 4 ACR-Kriterien (aus 1.-6.)	63 (83%)	100%	n.d.
Allergie	46 (61%)	63 (42%)	p=0.01

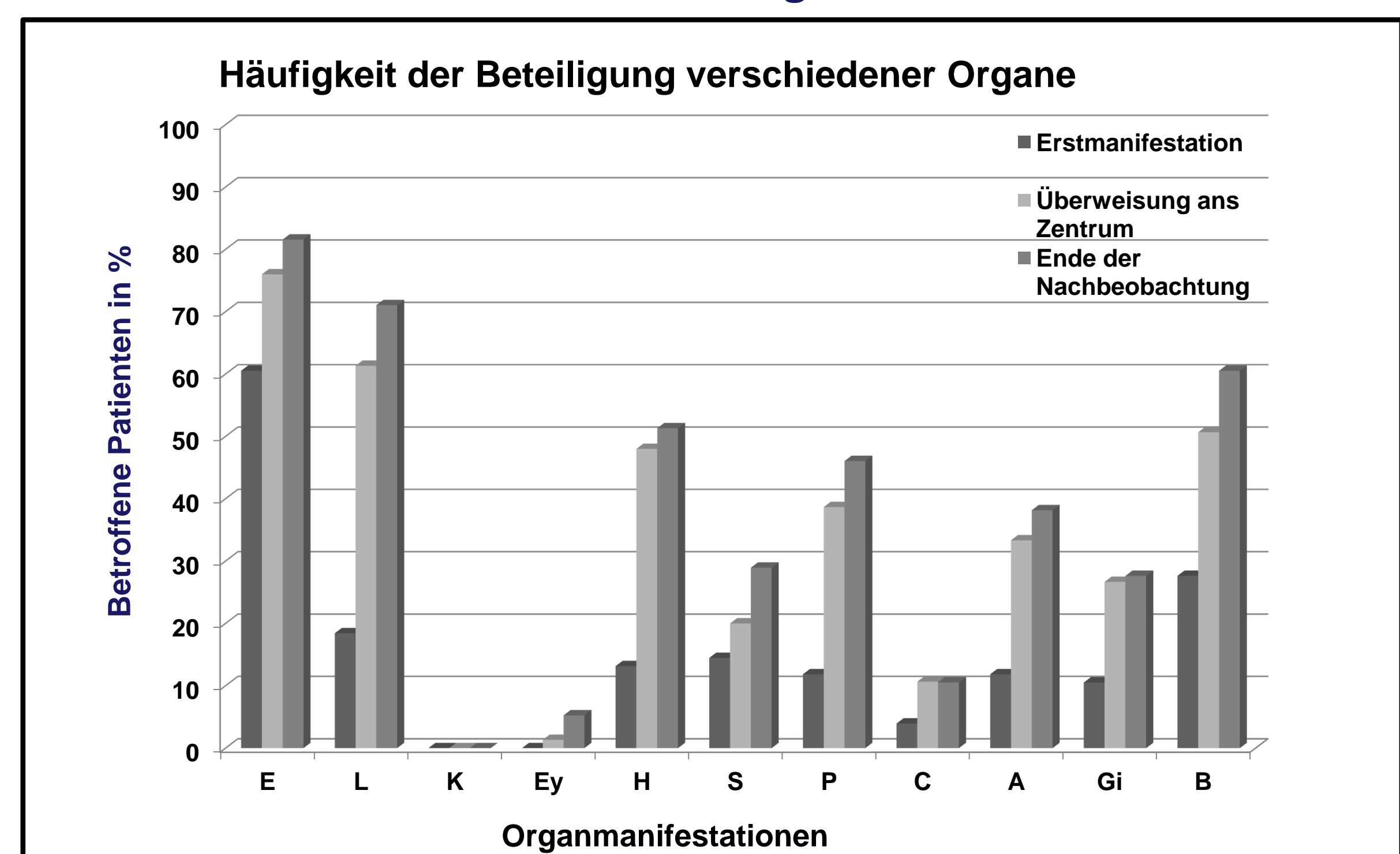
†: = Vorbefunde mit eingeschlossen; n.a.= nicht erhoben; n.d.= nicht bestimmt; n.s.= nicht signifikant

2: Die periphere Neurologische Manifestation unterscheidet die HES Patienten am zuverlässigsten von denen mit EGPA

Krankheitsmanifestationen während der gesamten Nachbeobachtung	HES Kohorte (n=76)	EGPA Kohorte (n=150)	Statistik
HNO-Bereich	62 (82%)	140 (93%)	p=0,023
Nasennebenhöhlen	58 (76%)	115 (77%)	n.s.
Nasae Polypen	34 (44%)	66 (44%)	n.s.
B-Symptome	47 (62%)	117 (78%)	p=0,018
Peripheres Nervensystem (PNS)	35 (46%)	115 (77%)	p<0,001
Mononeuritis multiplex	12 (16%)	84 (56%)	p<0,001
Motorische Neuropathie	20 (26%)	92 (61%)	p<0,001
Lunge (ohne Asthma bronchiale)	54 (71%)	92 (61%)	n.s.
Flüchtige Infiltrate	48 (63%)	87 (58%)	n.s.
Eosinophile Alveolitis	32 (42%)	47 (31%)	n.s.
Alveoläre Hämorrhagie (BAL)	0	15 (10%)	Ausschluss für HES
Gelenke und Muskeln	29 (38%)	92 (61%)	p=0,001
Arthritis/Arthralgien	23 (30%)	77 (51%)	p=0,004
Myalgien	20 (26%)	49 (33%)	n.s.
Myositis	3 (4%)	20 (13%)	n.s.
Haut	23 (30%)	74 (49%)	p=0,007
Erythem	21 (28%)	26 (17%)	n.s.
Purpura	0	52 (34%)	Ausschluss für HES
Herz	39 (51%)	70 (47%)	n.s.
Perikardiale Ergussbildung	23 (30%)	43 (29%)	n.s.
Arrhythmien	16 (21%)	34 (23%)	n.s.
Herz Insuffizienz	19 (25%)	31 (21%)	n.s.
Gastrointestinal trakt	21 (28%)	43 (29%)	n.s.
Niere	0	28 (19%)	P<0,001
Zentrales Nervensystem (CNS)	8 (11%)	23 (15%)	n.s.
Apoplex/ Vasculitis bei Angiographie	7 (9%)/ 0%	13 (9%)	n.s.
Augen	4 (5%)	18 (12%)	n.s.

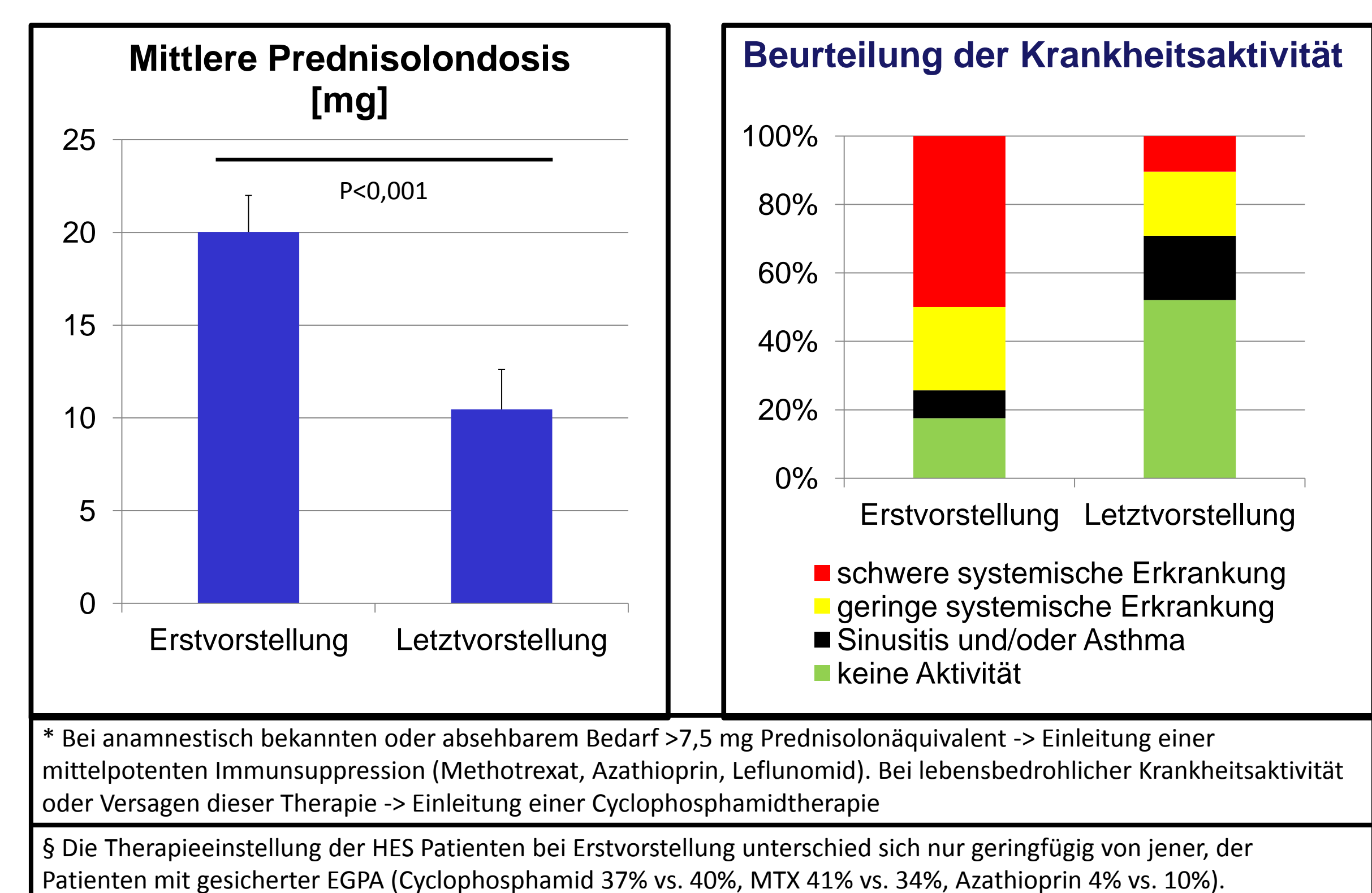
3: Bei keinem Patienten konnte ein myeloproliferatives HES bestätigt werden

4: Die meisten Organmanifestationen entwickeln sich zwischen der Erstmanifestation und der Überweisung in ein Zentrum



Erklärung der Bezeichnung der Organe, die analog der ELK Klassifikation bei EGPA erfolgte: E= HNO Trakt, L= Lunge (außer Asthma), K= Niere, Ey= Auge, H=Herz, S= Haut, P= Periphere Nerven, C= ZNS, A= muskuloskeletal, Gi=Gastrointestinaltrakt, B= B-Symptomatik

5: Der Einsatz von DMARDs* –analog zum Vorgehen bei EGPA(4) – ermöglicht in der Mehrzahl der Patienten eine sichere Reduktion des Prednisolons



* Bei anamnestic bekannten oder absehbarem Bedarf >7,5 mg Prednisolonäquivalent -> Einleitung einer mittelpotenten Immunsuppression (Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid). Bei lebensbedrohlicher Krankheitsaktivität oder Versagen dieser Therapie -> Einleitung einer Cyclophosphamidtherapie

§ Die Therapieeinstellung der HES Patienten bei Erstvorstellung unterschied sich nur geringfügig von jener, der Patienten mit gesicherter EGPA (Cyclophosphamid 37% vs. 40%, MTX 41% vs. 34%, Azathioprin 4% vs. 10%).

Zusammenfassung und Diskussion:

- In unserer HES Kohorte beobachten wir eine Verteilungsmuster der Organschädigung, welches sich sehr weit mit dem bei EGPA überschneidet.
- Eine Mononeuritis multiplex erweist sich als bester Prädiktor für das Vorliegen einer EGPA.
- Ein myeloproliferatives HES scheint bei diesem klinischen Erscheinungsbild selten zu sein
- DMARDs ermöglichen bei den meisten Patienten eine sichere Reduktion des Prednisolons und sind somit häufiger effektiv als in anderen Kohorten beschrieben.(1) Dennoch ist bei einigen Patienten von einem für die Dauertherapie zu hohen Prednisolon-Bedarf auszugehen, so dass die Notwendigkeit für weitere Optimierungsstudien besteht.
- Die hohe Prävalenz von Autoantikörpern wirft die Frage auf, ob diese - oder andere Laborparameter – zusätzliche Entscheidungshilfen darstellen, um Patienten zu identifizieren, die von einer bestimmten Therapie profitieren (z.B. abwartendes Beobachten vs. intensivierte Therapie; DMARDs vs. Hydroxyurea).