

Komplette Remission eines idiopathischen hypereosinophilen Syndroms unter Imatinib

D. Wolf
G. Gastl
H. Rumpold

Complete remission of a hypereosinophilic syndrome by imatinib

Anamnese und klinischer Befund: Ein 47-jähriger Patient mit einem seit über 20 Jahren bekannten hypereosinophilen Syndrom (HES) wurde nach unzureichendem Therapieansprechen auf Hydroxyurea zur weiteren Therapieoptimierung vorgestellt. Er fühlte sich im Großen und Ganzen wohl, klagte jedoch über in letzter Zeit zunehmende neurologische Beschwerden (Gangataxie, Erinnerungslücken und Dysarthrie).

Untersuchungen: In der Knochenmarksuntersuchung bestätigte sich die Diagnose des hypereosinophilen Syndroms. Jedoch ließ sich mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) keine insertionselle Deletion 4q12 mit Bildung des Fusionsgens FIP1L1-PDGFRRA nachweisen. In der Kernspintomographie zeigte sich ein Mitbefall des ZNS im Sinne einer granulomatösen Vaskulitis.

Therapie und Verlauf: Trotz fehlenden Nachweises des FIP1L1-PDGFRRA-Fusionsgens erfolgte ein Therapieversuch mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib. Hierunter normalisierte sich die Zahl der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut und im Knochenmark. Die neurologische Symptomatik zeigte sich ebenfalls deutlich gebessert.

Folgerungen: Imatinib stellt beim hypereosinophilen Syndrom auch bei fehlendem Fusionsgen eine wirksame Therapieoption dar.

History and admission findings: A 47-year-old man with a hypereosinophilic syndrome (HES), which has been known for 20 years, was admitted to our department due to insufficient therapeutic response to hydroxyurea. In general, the patient felt well, but reported increasing neurological problems, such as ataxia, memory deficits and dysarthria.

Investigations: Bone marrow assessments corroborated the diagnosis of a HES. However, we were not able to detect the insertional deletion 4q12 with concomitant fusion of the FIP1L1 to the PDGFRA locus. Magnetic resonance imaging (MRI) indicated a granulomatous vasculitis, which was most likely due to the hematologic malignancy.

Treatment and course: Despite negativity for the FIP1L1-PDGFRRA fusion gene, therapy was started with the tyrosine kinase inhibitor Imatinib. This led to a rapid normalization of eosinophilic granulocytes in the peripheral blood as well as in the bone marrow. In addition, the neurologic symptoms substantially improved.

Conclusion: Imatinib provides a potent therapeutic option in FIP1L1-PDGFRRA negative patients suffering from HES.

Institut

Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Universität Innsbruck

Korrespondenz

Dr. Dominik Wolf · Department für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin
Universität Innsbruck · Anichstraße 35 · A-6020 Innsbruck · Tel.: 0043/512/50481385
· Fax: 0043/512/50428685 · E-Mail: dominik.wolf@uibk.ac.at

eingereicht: 16.6.2004 · akzeptiert: 12.8.2004

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-831852

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:2104–2106 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Das hypereosinophile Syndrom (HES) ist durch eine länger als 6 Monate bestehenden Vermehrung von eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut ($>1,5 \times 10^9$ /Liter Blut) und im Knochenmark und damit einhergehender Organdysfunktion gekennzeichnet. Die klinische Präsentation variiert von einer asymptomatischen Eosinophilie bis zu lebensbedrohenden Organkomplikationen (z.B. endomyokardiale Fibrose oder schwere restriktive Lungenveränderungen). HES mit myeloproliferativen Charakteristika werden derzeit in der WHO-Klassifikation als chronische eosinophile Leukämie (CEL) eingeordnet, wobei für diese Zuordnung die Klonalität der Erkrankung (Nachweis des FIP1L1-PDGFR α -Fusionsgens) oder alternativ eine Blastenvermehrung ($>2\%$ im Blut oder 5–19% im Knochenmark) vorliegen muss. Die nicht-klonalen Hypereosinophilien werden, wenn nicht anders erklärbar (z.B. als reaktive Eosinophilie bei parasitären oder onkologischen Erkrankung) als idiopathisches HES klassifiziert (1). Die hier vorgestellte Kasuistik stützt die Annahme, dass eine Vielzahl anderer genetischer Ereignisse bei HES zu einer konstitutiven Aktivierung von Tyrosinkinasen führen kann.

Kasuistik

Anamnese

Bei dem 47-jährigen Patienten bestand seit mehr als 20 Jahren eine Hypereosinophilie, die bisher lediglich mit Hydroxyurea behandelt worden war. Darunter kam es jedoch nur zu einer Reduktion, nicht aber zu einer kompletten Normalisierung der Eosinophilenzahl. Anamnestisch waren ferner eine arterielle Hypertonie (mit Lisinopril und Hydrochlorothiazid gut kontrolliert) sowie eine zweimalige transitorisch ischämische Attacke (TIA) bekannt. Zudem nahm der Patient Clopidogrel und Alprazolam. Anamnestisch waren keine weiteren Organmanifestationen festzustellen. Der Patient wurde uns zur erneuten Evaluation des bekannten HES bei nicht zufriedenstellendem Therapieansprechen unter Hydroxyurea zugewiesen.

Körperlicher Untersuchungsbefund

Der Patient befand sich in gutem Allgemein- und Ernährungszustand (Körpergröße 180cm, Körpergewicht 80 kg). Er fühlte sich in Großen und Ganzen wohl, gab jedoch in letzter Zeit zunehmende neurologische Beschwerden an (Gangataxie, Erinnerungslücken und Dysarthrie). Eine B-Symptomatik lag nicht vor, ferner bestand kein Blutungshinweis. Herz- und Lungenbefund waren ohne Auffälligkeiten. Die Milz war ca. 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Der restliche abdominelle Befund war unauffällig.

Klinisch-chemische Untersuchungen

Im initialen Blutbild zeigte sich eine deutliche Vermehrung der Eosinophilen auf $8,5 \times 10^9$ /l Blut. Die Knochenmarksaspiration ergab das typische Bild eines HES mit massiver Vermehrung eosinophiler Zellen (85%). In der Knochenmarksstanze zeigte sich bei einer Zellularität von 65% ebenfalls eine massive Vermehrung eosinophiler Zellen (80%) ohne Vermehrung CD34 positiver Blasten (immunhistochemisch quantifiziert). Somit ergab sich nach Ausschluss einer parasitären bzw. allergischen Erkrankung das Bild eines HES. Die IL5-Spiegel im Serum waren nicht messbar; es ließen sich auch keine erhöhten IgE-Werte



Abb.1 PCR Ergebnisse der long-distance PCR. SM = Größenstandard, 1 = gesunder Proband, 2 = Patientenprobe vor Therapie, 3 = ein Jahr nach Therapie, 4 = zwei Jahre nach Therapie, 5 = no template-Kontrolle, 6 = genomische DNA EOL-1.

nachweisen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie bei den nachfolgenden KM-Punktionen bestand ein zytogenetisch normaler männlicher Karyotyp (46 XY).

Ergänzende Untersuchungen

In einer Kernspintomographie (MRT) zeigten sich multiple kleine embolische Defekte in beiden Hemisphären, sowie linksseitig in der Ponsregion. Die MR-Angiographie ergab zudem eine deutliche Elongation der intrazerebralen Gefäße (A carotis interna, A. basilaris und A. vertebralis beidseits), vereinbar mit einer granulomatösen Vaskulitis im Rahmen des HES. Eine Liquorpunktion wurde nicht durchgeführt.

Molekularbiologie

Der Nachweis der FIP1L1-PDGFR α -Fusion auf isolierter genomischer DNA aus Knochenmarksaspiraten des Patienten wurde mittels Long-distance-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) geführt. Unter Verwendung der Primer für PDGFR α -F4 und Flt1L1-R1 (3) konnte in den DNA-Proben des Patienten weder zum Zeitpunkt der Diagnose (85% eosinophile Zellen) noch zu späteren Zeitpunkten die spezifische Translokation detektiert werden (Abb.1). Als interne Positiv-Kontrolle diente genomische DNA einer FIP1L1-PDGFR α positiven Zelllinie (EOL-1) (4).

Therapie und Verlauf

Nach erneuter Bestätigung der Diagnose wurde trotz fehlenden Nachweises des FIP1L1-PDGFR α -Fusionsgens eine Imatinib-Therapie (100mg/d) begonnen. In der Folge ging die Zahl der peripheren eosinophilen Granulozyten rasch zurück (Abb.2) die Hyperzellularität im Knochenmark normalisierte sich (initial 65%, nach 6 Monaten 20%). In den folgenden Punktionen nach 17 und 21 Monaten bestand das Bild einer Remission. Aufgrund des guten initialen Ansprechens wurde nach 9 Monaten die Imatinib-Dosis reduziert (1×100 mg/Woche), jedoch nach neuerlichem Anstieges der absoluten Eosinophilenzahl nach 18 Monaten intensiviert (100mg/d).

Diskussion

Die vorgestellte Kasuistik zeigt, dass das Prinzip einer „targeted therapy“ mit Imatinib neben seiner bekannten Wirksamkeit in der Behandlung der CML auch bei HES eine hohe Effektivität besitzt. In zirka 50% der Fälle sind HES/CEL durch das FIP1L1-PDGFR α -Fusionsgen charakterisiert (3). Interessanterweise ließ sich bereits bei 4 von 9 Patienten mit einem Therapieansprechen auf Imatinib kein Fusionsgen nachweisen. Der hier präsentierte Pa-

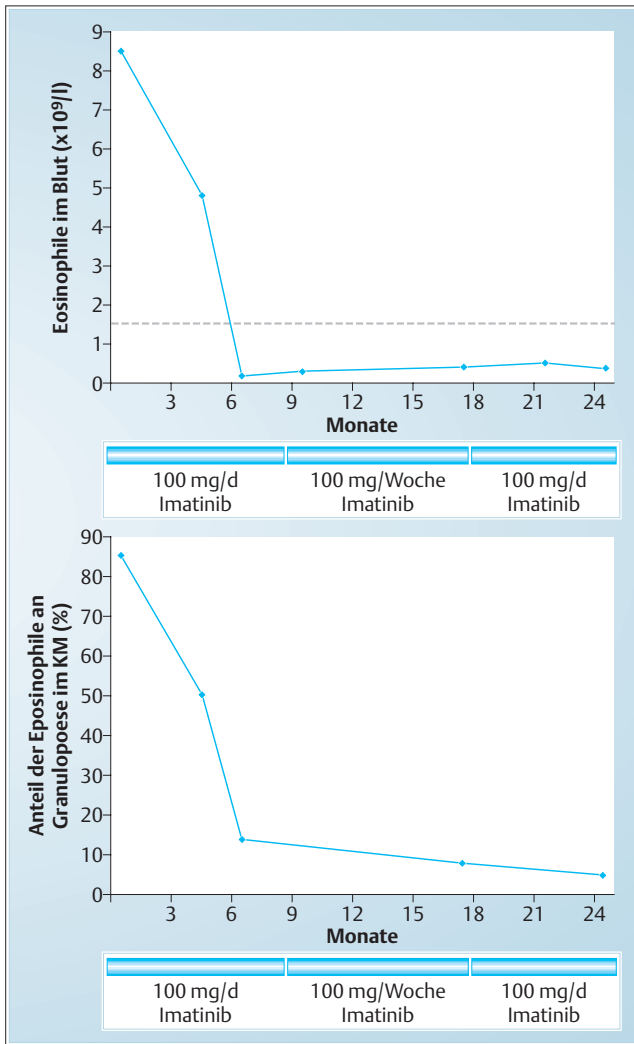


Abb. 2 Verlauf der peripheren Eosinophilenwerte und des Eosinophilenanteils im KM unter Imatinib-Therapie. Links: Verlauf der Eosinophilenzahl im peripheren Blut des Patienten. Der eingezeichnete Schwellenwert entspricht dem Grenzwert von $1,5 \times 10^9$ Eosinophilen/l Blut, der für die Diagnose des HES/CEL bedeutsam ist. Rechts: Prozentualer Anteil der eosinophilen Granulozyten im Knochenmarkspirat.

tient wies in der klassischen Zytogenetik keinerlei chromosomale Aberrationen auf, so dass andere Eosinophilie-assoziierte chromosomale Veränderungen [z.B. $t(5;12)(q31-33;p13)$ mit Fusion des PDGFRB Locus mit TEL (ETV6) und konstitutiver PDGFRB-Aktivierung (2) oder PDGFRB-Fusionen mit anderen Partnergenen (10)] ausgeschlossen werden konnten. Hier scheinen alternative Mechanismen zur konstitutiver Tyrosinkinaseaktivierung und damit Sensitivität gegenüber Imatinib zu führen. Möglicherweise liegen methodische Probleme der PCR zugrunde, wie z.B. Lokalisation der Primer-Bindungsstellen auf der deletierten Sequenz selbst oder alternativ zu weit auseinander liegende Primer, so dass keine erfolgreiche Amplifikation des PCR-Produktes möglich ist. Die Kasuistik zeigt jedoch, dass trotz fehlenden Nachweises des FIP1L1-PDGFRB-Fusionsgens ein Therapieversuch mit Imatinib gerechtfertigt ist. Es kann somit über das Therapieansprechen quasi „funktionell“ die Klonalität mit konstitutiver Tyrosinkinaseaktivierung vermutet werden. Inwieweit höhere Dosen von Imatinib eine effizientere Reduktion

des malignen Klones ermöglichen [wie für die CML gezeigt (5;7)] wird erst nach Erhalt von Daten bezüglich minimalen Resterkrankung unter Imatinib bei CEL mit molekularbiologisch detektierbaren molekularen Markern zu beurteilen sein. Daten von Patienten mit FIP1L1-PDGFRB-positiver CEL zeigen, dass sich unter 400 mg/d Imatinib bei ca. 80% der Patienten eine Negativierung der FIP1L1-PDGFRB-Transkripte erreichen ließ (8). Es stellt sich aber auch hier das bei der CML vieldiskutierte Dilemma (6), inwieweit diese molekular gezielte Therapieform in der Lage sein wird, den leukämischen Klon komplett zu eradizieren. Im Falle eines aggressiven Krankheitsverlaufes sollte bei Vorliegen eines HLA-identen Geschwisterspender der kurative Therapieansatz einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem Patienten diskutiert werden, da wie bei der CML (9) auch bei der CEL (3) das Risiko einer Resistenzentwicklung besteht.

Fazit

Der präsentierte Fall zeigt, dass trotz Negativität des FIP1L1-PDGFRB-Fusionsgens ein Imatinib-Therapieversuch bei Patienten mit hypereosinophilem Syndrom/chronischer eosinophiler Leukämie gerechtfertigt erscheint.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- Bain B, Imbert M, Vardiman JW, Bruning RD, Flandrin G. Chronic eosinophilic leukaemia and the hypereosinophilic syndrome. Lyon, France: IACR Press, In: Jaffe, ES., Harris, NL., Stein, H., Vardiman, JW. eds. World Health Organization of Tumours: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 2001: 29–31
- Bain B. The idiopathic hypereosinophilic syndrome and eosinophilic leukemias. *Haematologica* 2004; 89: 133–137
- Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutok J et al. Tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRB and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1201–1214
- Cools J, Quentmeier H, Huntly BJ, Marynen P, Griffin JD, Drexler HG, Gilliland DG. The EOL-1 cell line as an in vitro model for the study of FIP1L1-PDGFRB-positiv chronic eosinophilic leukemia. *Blood* 2004; 103: 2802–2805
- Cortes J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, Garcia-Manero G, Rios MB, Faderl S et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2003; 102: 83–86
- Goldman J, Apperley J, Kanfer E, Olavarria E, Marin D. Imatinib or transplant for chronic myeloid leukaemia? *Lancet* 2003; 362: 172–173
- Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F, Rios MB et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103: 2873–2878
- Klion AD, Robyn J, Akin , Noel P, Brown M, Law M, Metcalfe DD, Dunbar C et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004; 103: 473–478
- Nardi V, Azam M, Daley GQ. Mechanisms and implications of imatinib resistance mutations in BCR-ABL. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 35–43
- Steer EJ, Cross NC. Myeloproliferative disorders with translocations of chromosome 5q31–35: Role of the platelet-derived growth factor receptor beta. *Acta Haematol* 2002; 107: 113–122