



**Verständnis
komplexer lymphatischer Anomalien**

**Leitfaden für
Patienten und Familien**

Was sind komplexe lymphatische Anomalien?

Komplexe lymphatische Anomalien (Complex Lymphatic Anomalies, CLAs) sind eine Gruppe seltener Erkrankungen, die durch abnormes Wachstum lymphatischer Gefäße gekennzeichnet sind, die multiple Organsysteme, wie Lunge, Milz, Weichgewebe und Knochen betreffen können.

Komplexe lymphatische Anomalien umfassen:

- Gorham-Stout-Krankheit (Gorham Stout Disease, GSD)
- Generalisierte lymphatische Anomalie (Generalized Lymphatic Anomaly, GLA)
- Kaposiforme Lymphangiomatose (Kaposiform Lymphangiomatosis, KLA)
- Lymphatische Anomalie der zentralen sammelnden lymphatischen Gefäße (Central Conducting Lymphatic Anomaly, CCLA)

Die Krankheiten der komplexen lymphatischen Anomalien weisen sowohl gemeinsame als auch einzigartige Merkmale auf. Zusätzlich beeinträchtigen individuelle Krankheiten die Patienten auf unterschiedliche Weise, und selbst Patienten mit derselben Diagnose weisen unter Umständen unterschiedliche Symptome auf Grundlage der betroffenen Körperstelle auf.

Was ist das lymphatische System?

Das lymphatische System ist ein Netzwerk aus Bahnen oder Gefäßen, die Lymphflüssigkeit aus dem gesamten Körper ableiten und diese Flüssigkeiten wieder in die Hauptvenen im Brustkorb zurückführen bzw. abscheiden.

Periphere lymphatische Gefäße sind in den Extremitäten klein und werden in Richtung des Herzens immer größer. Lymphatische Gefäße verfügen über Spezialzellen (lymphatische Endothelzellen) und Klappen, um den Lymphfluss in Richtung des Herzens aufrechtzuerhalten.

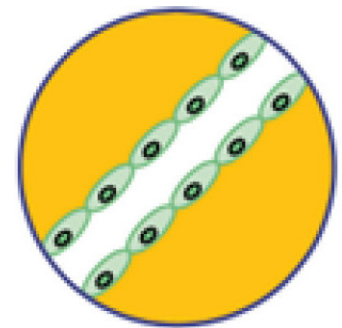
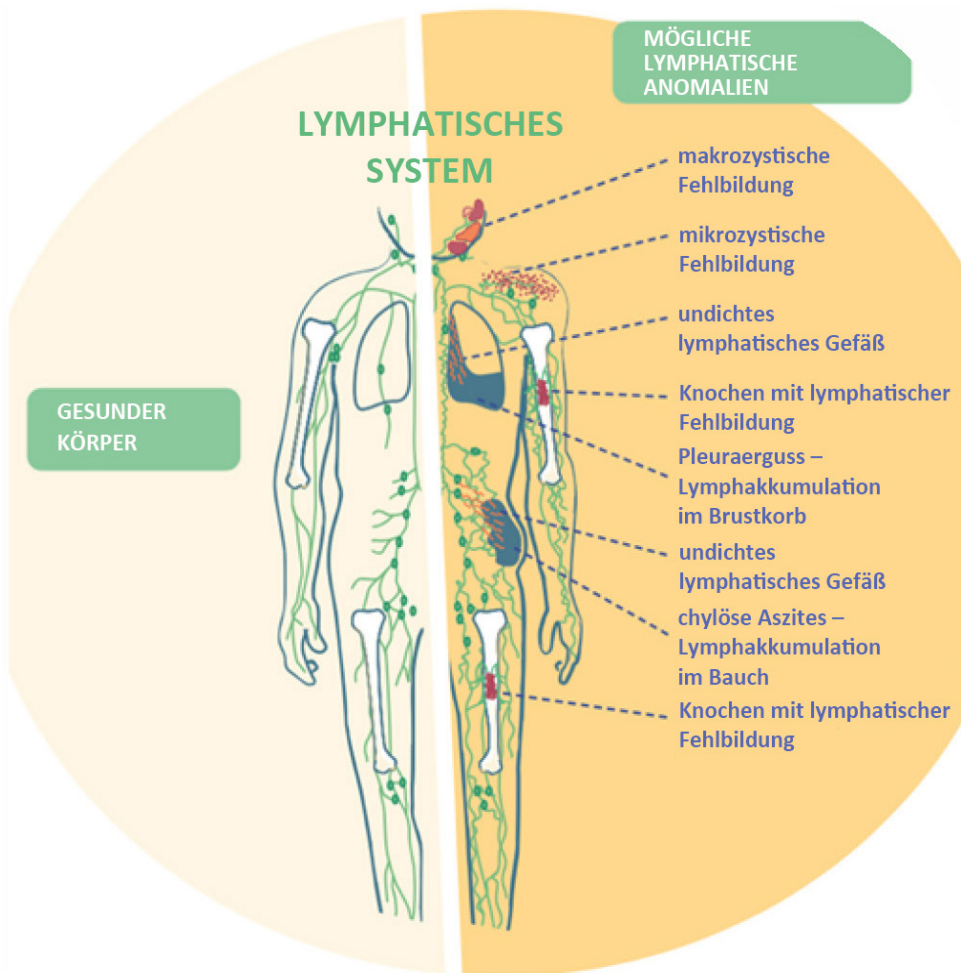
Das wichtigste Ziel oder die wichtigste Funktion des lymphatischen Systems lautet wie folgt:

- Aufrechterhaltung der Flüssigkeitsspiegel im Körper
- Resorption der Fette aus dem Verdauungstrakt
- Bekämpfung von Infektionen

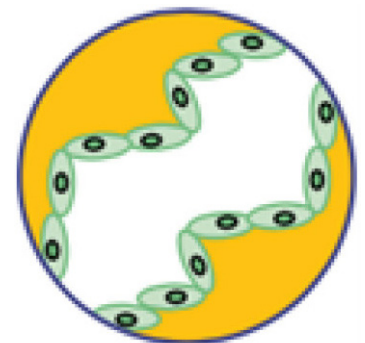
Wichtige Teile, aus denen sich das lymphatische System zusammensetzt, sind folgende:

- Lymphe: klare Flüssigkeit, die weiße Blutzellen enthält, um Gifte und Abfallstoffe zu beseitigen
- Lymphatische Gefäße: kleine Bahnen (Gefäße), die Lymphe durch den gesamten Körper befördern
- Lymphatische Endothelzellen: Spezialzellen, welche die lymphatischen Gefäße zur Erhaltung ihrer Struktur auskleiden, und Klappen, um die Bewegung der Lymphe in eine Richtung aufrechtzuerhalten

Ein hilfreiches Video auf [YouTube](#) beschreibt das lymphatische System



normales lymphatisches Gefäß



lymphatische Fehlbildung

Lymphatische Fehlbildungen entstehen durch abnormes Wachstum der lymphatischen Gefäße

Welche Rolle spielt die Genetik bei komplexen lymphatischen Anomalien?

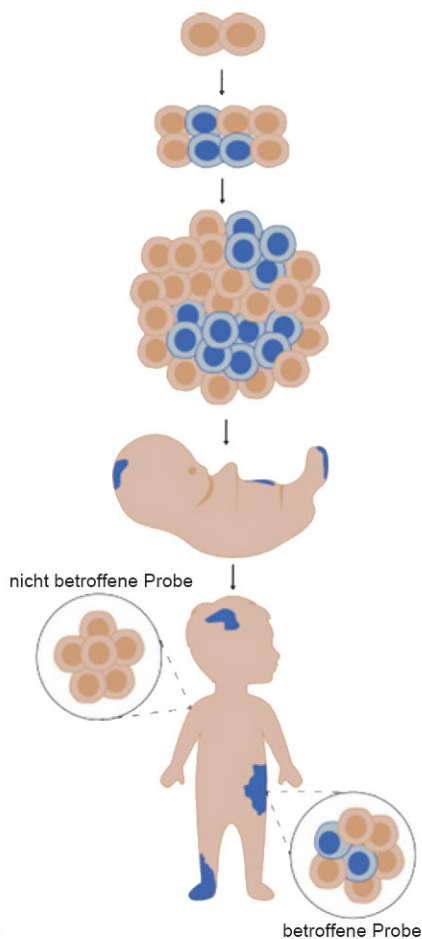
Vermutlich wird die Mehrheit der komplexen lymphatischen Anomalien durch Veränderungen in den Genen, die pathogene Varianten (früher Mutationen genannt) heißen, verursacht. Nicht bei allen Patienten kann jedoch eine Ursache identifiziert werden. Diese pathogenen Genvarianten können in somatischen Zellen (Mosaik) oder Keimzellen vorkommen.

Erworbene somatische Variante oder Mutation:

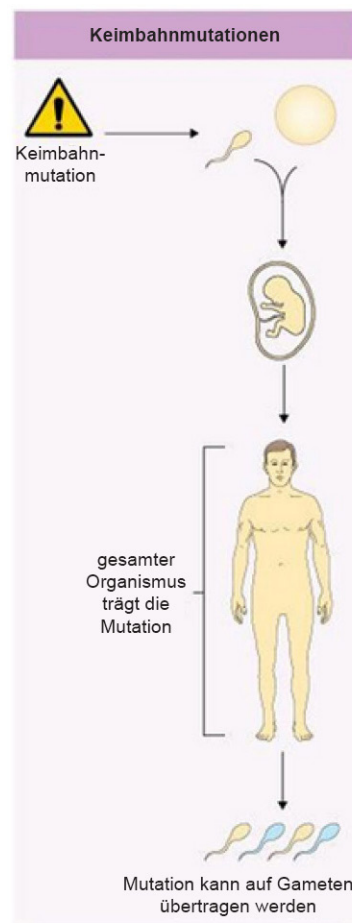
Eine Veränderung in der DNA, die nach der Empfängnis, d. h. der Befruchtung der Eizelle durch Spermia, auftritt. Die erworbenen pathogenen somatischen Varianten können in jeder beliebigen Körperzelle vorkommen, mit Ausnahme der Keimzellen (Spermia und Eizelle), und werden daher **nicht an Kinder weitergegeben**.

Keimbahn- (oder vererbte) Variante oder Mutation:

Eine Genveränderung in der körpereigenen Fortpflanzungszelle (Eizelle oder Spermia), die in die DNA einer jeden Körperzelle der Nachkommen eingebaut wird. Pathogene Keimbahnvarianten **werden von den Eltern an die Kinder weitergegeben**.



Erworbene somatische Variante



Keimbahnmutation

Welche Krankheiten werden als komplexe lymphatische Anomalien angesehen?

Generalisierte lymphatische Anomalie

Die generalisierte lymphatische Anomalie, früher als Lymphangiomatose bezeichnet, zeichnet sich durch lymphatische Fehlbildungen aus, die auch Weichgewebe, Knochen und Organe wie die Milz umfassen, wobei die Krankheit in mehr als einer Körperstelle auftritt.

Die generalisierte lymphatische Anomalie kann schon bei der Geburt vorhanden sein, wird aber häufiger im Kindes- oder Erwachsenenalter identifiziert. Die generalisierte lymphatische Anomalie kann zu einer abnormen Flüssigkeitsansammlung im Bereich von Herz oder Lunge oder im Bauch führen (jeweils perikardialer, pleuraler oder peritonealer Erguss). Sie kann auch zu einem Verlust von Lymphflüssigkeit durch die Därme (Eiweißverlustenteropathie) und zu einer geringen Anzahl von infektionsbekämpfenden Zellen führen.

Knochenkrankheiten treten häufig auf und betreffen verschiedene Knochen des axialen (Kopf und Oberkörper) und appendikulären (Extremitäten) Skeletts. Die Rippen sind bei der generalisierten lymphatischen Anomalie die am häufigsten betroffene Stelle, gefolgt von der Wirbelsäule. Eine Knochenbeteiligung bei der generalisierten lymphatischen Anomalie umfasst üblicherweise nicht die äußere harte Schicht des Knochens (kortikaler Knochen) und führt nur selten zum progressiven Verschwinden des Knochens. Knochenbrüche aufgrund dieser Erkrankung kommen nur selten vor.

Die generalisierte lymphatische Anomalie wird vermutlich durch somatische pathogene Varianten im *PIK3CA*-Gen verursacht.



Gorham-Stout-Krankheit

Die Gorham-Stout-Krankheit, englisch vanishing bone disease genannt, zeichnet sich durch progressiven Verlust der harten äußeren Oberfläche (Kortex) des Knochens aus. Die Gorham-Stout-Krankheit kann schnell fortschreiten, aber sich auch spontan stabilisieren. Sie geht üblicherweise über die ursprüngliche Krankheitsstelle hinaus und befällt naheliegende Knochen, und sie tritt viel häufiger an Kopf, Hals, Rücken und Brustkorb (axiales Skelett) auf.

Symptome, die durch die Gorham-Stout-Krankheit verursacht werden, hängen vom Ausmaß des Verlusts der äußeren harten Schicht des Knochens (kortikaler Knochen) und dessen Stelle im Körper ab. Brüche aufgrund der Krankheit (pathologische Brüche), die Ansammlung von Flüssigkeit im Bereich von Herz und Lunge (perikardialer und pleuraler Erguss) bei Zustand von Rippenbefall, Austritte von zerebraler Spinalflüssigkeit aufgrund einer Schädelbasisverletzung und neurologische Symptome einschließlich Paralyse sind alle berichtet worden.

Die Gorham-Stout-Krankheit wird wahrscheinlich durch somatische pathogene Varianten im *KRAS*-Gen verursacht.



Kaposiforme Lymphangiomatose

Die kaposiforme Lymphangiomatose ist eine komplexe lymphatische Anomalie mit Merkmalen von sowohl unkontrolliertem Zellwachstum (Neoplasie) als auch Fehlbildung. Die kaposiforme Lymphangiomatose gilt als aggressiver Subtyp der generalisierten lymphatischen Anomalie und weist Merkmale auf, die sich sowohl mit generalisierter lymphatischer Anomalie als auch mit lymphatischer Anomalie der zentralen sammelnden lymphatischen Gefäße überlappen. Einzigartige Merkmale von kaposiformer Lymphangiomatose umfassen die Anwesenheit von Spindelzellen, schnelles und progressives Wachstum und erhebliche Blutungen (Hämorrhagie).

Zusätzlich ist ein Brustkorbbefall bei der kaposiformen Lymphangiomatose sehr viel üblicher. Marker zur Diagnose der kaposiformen Lymphangiomatose umfassen erhöhte Blutspiegel von Angiopoietin 2 (Ang2), einem Protein, das am Wachstum der Endothelzellen beteiligt ist.

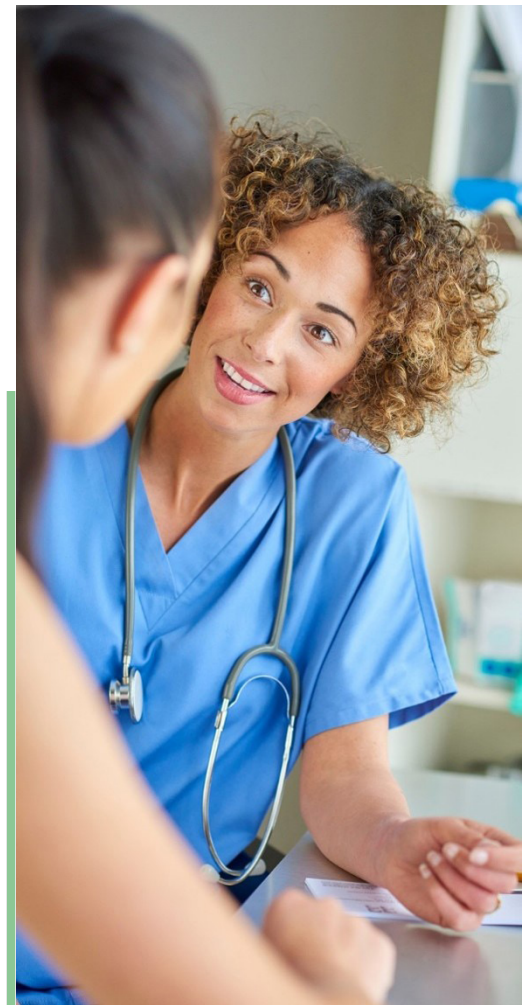
Die kaposiforme Lymphangiomatose wird vermutlich durch somatische pathogene Varianten entweder im *NRAS*-, *CBL*- oder *HRAS*-Gen verursacht.

Lymphatische Anomalie der zentralen sammelnden lymphatischen Gefäße

Die lymphatische Anomalie der zentralen sammelnden lymphatischen Gefäße zeichnet sich durch erweiterte und dysfunktionale lymphatische Gefäße im Oberkörper aus, die zu einem Rückfluss der lymphatischen Flüssigkeit in die Gewebe führen. Die Fehlfunktion wird teilweise durch eine Fehlbildung der lymphatischen Klappen in den großen lymphatischen Gefäßen verursacht.

Patienten werden oft mit lymphatischer Flüssigkeit im Bereich der Lunge (chylöser Erguss), überschüssiger abdominaler Flüssigkeit (Aszites) und Austritt von Lymphflüssigkeit durch die Därme (Eiweißverlustenteropathie) sowie Schwellungen an Beinen und Füßen vorgestellt.

Die lymphatische Anomalie der zentralen sammelnden lymphatischen Gefäße wird vermutlich durch sowohl pathogene Keimbahnvarianten in *EPHB4* und *MDF1C* als auch somatische pathogene Varianten in mehreren verschiedenen Genen verursacht.



Die folgende Tabelle stellt jede Krankheit einer komplexen lymphatischen Anomalie zusammen mit der alten Terminologie, unterscheidenden Merkmalen und genetischer Korrelation dar.

	Generalisierte lymphatische Anomalie (Generalized Lymphatic Anomaly, GLA)	Gorham-Stout-Krankheit (Gorham Stout Disease, GSD)	Kaposiforme Lymphangiomatose (Kaposiform Lymphangiomatosis, KLA)	Lymphatische Anomalie der zentralen sammelnden lymphatischen Gefäße (Central Conducting Lymphatic Anomaly, CCLA)
Frühere Terminologie	Lymphangiomatose diffuse lymphatische Fehlbildung	Osteolyse	Lymphangiomatose	Lymphangieektasie Anomalie des lymphatischen Kanalsystems
Unterscheidende Merkmale	Krankheit, die mehrere Körperteile betrifft	Progressiver Knochenverlust	Spindelförmige lymphatische endotheliale Zellen, niedrige Thrombozyten, Blutung, hohes Ang2	Abnorme Struktur und Funktion der zentralen lymphatischen Gefäße
Genetik, pathogene Genvarianten	<u>Somatisch:</u> <i>PIK3CA</i>	<u>Somatisch:</u> <i>KRAS</i>	<u>Somatisch:</u> <i>NRAS, CBL, HRAS</i>	<u>Somatisch:</u> <i>ARAF, BRAF, KRAS</i> <u>Keimbahn:</u> <i>PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, HRAS, BRAF, FOXC2, PIEZO1, GBA GBE, Trisomie 21, 22q11.2 Deletion</i>

Was sind die Symptome der komplexen lymphatischen Anomalien?

Obwohl die Symptome zwischen Krankheiten und Personen variieren, sind in nachfolgender Liste die Symptome aufgeführt, die von Patienten mit komplexen lymphatischen Anomalien am häufigsten berichtet werden. Diese Symptome können bei der Erstdiagnose oder während des Fortschreitens der Erkrankung auftreten.

- Husten, Giemen, Kurzatmigkeit
- Schmerzen im Bereich der betroffenen Stellen
- Schwellung im Bereich der betroffenen Stellen
- Knochenbrüche (spontan oder nach leichtem Trauma)
- wiederkehrende Infektion oder respiratorische Erkrankung
- Bauch- oder Beckenschmerzen
- Hautläsionen
- interne Blutungen

Die Symptome variieren je nach betroffener Körperstelle und können zu einzigartigen und spezifischen Schwierigkeiten führen, welche die Lebensqualität stark beeinflussen. Beispiele umfassen Mobilitätsprobleme, Fehlbildung von Knochen und neurologische Probleme, die dauerhaft werden und zu lebenslanger Behinderung führen können.

Wie werden sie diagnostiziert?

Leider ist die Diagnose der komplexen lymphatischen Anomalien üblicherweise kein einfacher Prozess, wobei es bei einigen Patienten Jahre bis zur Diagnosestellung dauern kann. Ein Teil des Problems liegt in der Seltenheit der Krankheiten, aber es können auch Überlappungen mit anderen Krankheiten festgestellt werden, und dann kann es sehr schwierig sein zu bestimmen, welche seltene Krankheit der komplexen lymphatischen Anomalie ein Patient hat.

Ärzte könnten für eine Diagnosestellung und medizinische Überwachung eine oder mehrere der folgenden Untersuchungen empfehlen:

- Biopsie
- Knochenaufnahme
- Bronchoskopie
- CT-Aufnahme
- MRT
- Lymphangiogramm
- Übersichtsaufnahme
- Ultraschall
- Röntgen
- Blutuntersuchungen
- genetische Tests

Bildgebende Verfahren

MRT- und/oder CT-Aufnahmen der betroffenen Bereiche als erstes bildgebendes Screening-Verfahren bei Verdacht auf komplexe lymphatische Anomalien. Übersichtsaufnahmen oder Röntgenaufnahmen werden als zweites bildgebendes Verfahren und für die Langzeitüberwachung empfohlen. Zur bildgebenden Darstellung der zentralen Lymphgefäße könnte eine dynamisch kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance lymphangiogram, DCMRL) erforderlich sein.



Bewertung der Laborbefunde

Die Bewertung der Laborbefunde beinhaltet:

- komplettes Blutbild, komplettes Stoffwechselprofil, Koagulationsstudien
- Immuntestung ist ggf. erforderlich

Genetische Testungen

Eine genetische Testung des betroffenen Gewebes ist bei der Identifikation potenzieller kausativer pathogener Genvarianten und als Anleitung der zielgerichteten Therapie erforderlich. Es ist wichtig, daran zu denken, dass

- das betroffene Gewebe aufgrund der Art der somatischen Varianten (nicht in allen Zellen vorhanden) untersucht werden muss
- obwohl das betroffene Gewebe für genetische Tests verwendet werden muss, die Anzahl der Zellen, welche möglicherweise die pathogene Variante tragen, niedrig ist, was den Nachweis der kausalen Varianten erschweren kann; eine steigende Anzahl von Proben kann die Wahrscheinlichkeit positiver genetischer Tests erhöhen
- eine Keimbahntestung sollte bei allen Patienten mit lymphatischer Anomalie der zentralen sammelnden lymphatischen Gefäße und bei den Patienten erwogen werden, wo das Auftreten von komplexen lymphatischen Anomalien als Bestandteil eines Syndroms vermutet wird.

Was ist die Behandlung bei komplexen lymphatischen Anomalien?

Es gibt keinen standardmäßigen Ansatz zur Behandlung von komplexen lymphatischen Anomalien. Die Behandlung zielt oft auf die Reduktion und Linderung der Symptome. Ein multidisziplinärer Team-Ansatz zur Versorgung und Behandlung wird stark empfohlen und ist oftmals erforderlich.

Medikamente, die häufig zur Behandlung von komplexen lymphatischen Anomalien eingesetzt werden, umfassen:

- Sirolimus
- Alpelisib
- Interferon-alfa 2a oder 2b
- Bisphosphonate

Patienten mit komplexen lymphatischen Anomalien, die eine Behandlung mit Sirolimus erhalten, benötigen möglicherweise prophylaktische Antibiotika, um schwere Infektionen (pneumozystische Pneumonie) zu minimieren.

Andere Behandlungen, die nützlich sein können, beinhalten Sklerotherapie oder Embolisation, Operation und lymphovenöse Anastomose.

Ernährung

- Patienten mit chylösen (fetthaltige Lymphflüssigkeit) Ergüssen wird ggf. eine fettarme Ernährung verordnet.
- Patienten, die mit Sirolimus oder Alpelisib behandelt werden, wird ggf. eine kohlenhydratarme Ernährung verordnet, da beide Medikamente dazu neigen, den Blutzucker zu erhöhen.





RESOURCES

Medizinische Zentren

Eine Liste von weltweiten Zentren für Gefäßmedizin, die ggf. auf die Behandlung von komplexen lymphatischen Anomalien spezialisiert sind, befindet sich auf unserer Webseite unter lgdalliance.org.

Unterstützung für Patienten

Eine Liste mit Ressourcen für Patienten, einschließlich unseres Patientenregisters und Selbsthilfegruppen, befindet sich auf unserer Webseite unter lgdalliance.org

Kontakt

LGDA: www.lgdalliance.org or info@lgdalliance.org

LGDA_Europe: www.lgda.eu or info@lgda.eu for European inquiries

Anerkennung

Die Übersetzung des Patientenleitfadens wurde durch die großzügige Unterstützung der Robert & Toni Bader Charitable Foundation ermöglicht.