



AWMF-Register Nr.	013/084	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Dermatosen bei dermalen Lymphostase

- S1 Leitlinie

Joachim Dissemond¹, Finja Jockenhöfer¹, Anya Miller², Günter Kurzhals³, Shahrouz Noori⁴, Stefanie Reich-Schupke⁵, Martin Schlaeger⁶, Erich Schubert⁷, Markus Stücker⁵, Tobias Weberschock^{8,9}, Hans Wilfried Jungkunz^{7,10}

- 1: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen
2: Praxis Die Hautexperten, Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Phlebologie, Berlin
3: Praxis Dres. Kurzhals, Dermatologie, Venerologie, Phlebologie, Wangen/Allgäu
4: Ordination Dr. Noori, Dermatologie, Venerologie, Wien
5: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Venenzentrum der Dermatologischen und Gefäßchirurgischen Kliniken, Ruhr-Universität Bochum
6: Praxis Dr. Schlaeger, Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Oldenburg
7: ehem. Klinik Sanaderm für Dermatologie, Allergologie, Phlebologie, Lymphologie, Bad Mergentheim
8: Arbeitsgruppe EbM Frankfurt, Institut für Allgemeinmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main
9: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main
10: Praxis Dr. Jungkunz, Dermatologie, Venerologie, Phlebologie, Allergologie, Proktologie, Friedberg/Hessen

Federführende Fachgesellschaft:
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Hans Wilfried Jungkunz

Praxis Dr. med. Jungkunz, Dermatologie, Venerologie, Phlebologie, Allergologie,
Proktologie, Friedberg/Hessen

Haingraben 11

61169 Friedberg, Germany

E-Mail-adresse: leonjoshua@aol.com

Tel.: +49 172 4071101

Fax: +49 6031 770717

Zusammenfassung

Das Ziel dieser S1-Leitlinie ist es, aktuelles Wissen über dermatologisch relevante Krankheitsbilder bei lokal begrenzter dermalen Lymphostase an allen Lokalisationen des Hautorgans zu vermitteln, um diese frühzeitig zu erkennen, diagnostisch zu sichern und gezielt zu behandeln. Wann immer möglich, sollte diese Therapie anhand klar definierter Algorithmen stadiengerecht erfolgen. Die im klinischen Alltag häufig auftauchenden differentialdiagnostischen und therapeutischen Fragen lassen eine aktuelle Leitlinie notwendig erscheinen.

Diese Leitlinie fokussiert auf Patienten jeglichen Alters und Geschlechts mit Hautveränderungen, die im kausalen Zusammenhang mit dermalen Lymphostase stehen. In konkreten Handlungsempfehlungen werden die Diagnostik und Differentialdiagnostik der verschiedenen Manifestationsformen bei gleichzeitig auftretender dermatologischer Komorbidität wie beispielsweise atopische Dermatitis, Psoriasis vulgaris, Acne inversa, Urtikaria, Kontaktekzeme sowie ihre Therapien unter Berücksichtigung besonderer Risiken veranschaulicht. Für die Abgrenzung und Behandlung häufiger therapierelevanter Kofaktoren und Komorbidität wird auf mehrere andere hierfür relevante aktuelle Leitlinien verwiesen.

Schlüsselwörter: Dermale Lymphostase, lymphostatische Fibrosklerose, dermatologische Komorbidität

Einleitung

Die vorliegende Leitlinie fokussiert auf die Diagnostik und Therapie von Krankheitsbildern, die sich bei Patienten mit lokal begrenzter, teils gering ausgeprägter dermalen Lymphostase finden. Um Erkrankungen des Lymphgefäßsystems der Haut, synonym als dermale Lymphangiopathie oder Lymphostase bezeichnet, richtig einordnen und verstehen zu können, ist es essentiell, sich auch mit ihren Folgen in den verschiedenen Schichten der Haut auseinanderzusetzen. Die dermatologischen Veränderungen sind bei allen Formen der Lymphangiopathie ähnlich und unabhängig von der Ursache zu finden. Der Grad der Veränderungen ist allerdings abhängig von der Größe der betroffenen Region, dem Ausmaß und der Bestandsdauer des lymphatischen Schadens [1]. Die dermale Lymphostase ist hierbei lediglich ein Teil der Lymphangiopathie und sollte immer auch im Gesamtkontext lymphologischer Erkrankungen gesehen werden. Für die Diagnostik und Therapie des Lymphödems sollte daher die Leitlinie der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen (GDL) zu den Lymphödemem beachtet werden [2].

Zielgruppen der Leitlinie

Anwender

Das Ziel dieser Leitlinie ist es, Therapeuten und Ärzte dabei zu unterstützen, verschiedene dermatologisch relevante Krankheitsbilder auch bei lokal begrenzter dermalen Lymphostase an allen Lokalisationen des Hautorgans frühzeitig zu erkennen, diagnostisch zu sichern und gezielt zu behandeln. Wann immer möglich sollte diese Therapie anhand klar definierter Algorithmen stadiengerecht erfolgen.

Patienten

Die Leitlinie fokussiert auf Patienten jeglichen Alters und Geschlechts mit Hautveränderungen die im kausalen Zusammenhang mit dermalen Lymphostase insbesondere bei gleichzeitiger dermatologischer Komorbidität stehen. Die mit Rosazea assoziierten Formen wie Morbus Morbihan, Blepharophym, Metophym, Gnatophym, Otophym oder Rhinophym befinden sich außerhalb des Geltungsbereichs dieser Leitlinie. Näheres hierzu findet sich in der Leitlinie Rosazea der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG, AWMF Registernummer 013-065) [3].

Verfahren zur Konsensbildung

Die aus den Experten J. Dissemond, F. Jockenhöfer, A. Miller, G. Kurzhals, S. Noori, S. Reich-Schupke, M. Schlaeger, E. Schubert, M. Stücker, T. Weberschock, H.-W. Jungkunz zusammengesetzte Gruppe hat im Umlaufverfahren die vorliegende Leitlinie erarbeitet. Die Interessenkonflikte wurden vorab von dem Koordinator der Leitlinie Dr. Jungkunz mit dem Standardformular der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. (AWMF) vom 08.02.2010 erhoben.

Finanzierung

Die Leitlinie wurde ehrenamtlich vom Leitliniengremium erstellt. Eine finanzielle Förderung der Arbeit durch Sponsoren erfolgte nicht. Die Autoren der Leitlinie erhielten dafür keinerlei finanzielle Zuwendungen. Interessenkonflikterklärung im Anhang.

Implementierung

Die Implementierung dieser Leitlinie erfolgt primär über die Publikation auf der Homepage der AWMF, im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG) sowie über das Sonderreferat Lymphologie des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen e.V.

Gültigkeit, Aktualisierung

Diese Leitlinie ist gültig bis zum 25.07.2022. Über den Leitlinienkoordinator Herrn Dr. Jungkunz kann aufgrund von Änderungsbedarf durch zum Beispiel neue Sachverhalte oder wissenschaftliche Daten die Notwendigkeit einer früheren (Teil-) Aktualisierung kommuniziert und im Autorenteam beschlossen werden. Die Planung einer Fortschreibung wird spätestens 12 Monate vor Ablauf der Leitlinie durch den Leitlinienkoordinator begonnen.

Definition und Krankheitsbezeichnungen

Der Begriff Dermatosen bei dermalen Mikro- und Makro-Lymphostase [1] bezeichnet zwei ätiologisch, dermatohistologisch, klinisch und sonographisch meist klar abgrenzbare Entitäten, die jeweils einzeln oder gemischt im Rahmen lymphatischer Abflussstörungen jeglicher Genese vorkommen und in der Regel eine vergleichbare Basistherapie erfordern.

Morphologisch differenzierte Entitäten

Es existieren morphologisch abgrenzbar verschiedene Entitäten dermatologischer Krankheitsbilder, die mit dermalen Lymphostase einhergehen.

Hier gibt es eine Gruppe von Krankheitsbildern, die dermatohistologisch nachweisbare dilatierte initiale Lymphgefäße (Lymphsinus) des Stratum papillare mit Ausbildung sogenannter Lymphzysten (Lymphzyste = zystisch aufgeweitetes Lymphgefäß; ICD 10: I89.8) und Lymphostase aufweisen. Bei Eröffnung der Lymphzysten spricht man von lymphokutanen Fisteln (ICD 10: I89.8). Das Austreten von Lymphe wird als Lymphorrhö (ICD 10: I89.8) bezeichnet. Durch Mazeration können sekundär Ulzera mit Lymphorrhö entstehen. In der ICD-Klassifikation werden diese seit dem 01.01.2017 auch als lymphogene Ulzera (ICD 10: L97, L98.4) bezeichnet (Tabelle 1) [4-13].

Bei einer weiteren Gruppe von Krankheitsbildern zeigt sich dermatohistologisch eine Kollagenvermehrung (Fibrosklerose) der Haut (ICD 10: L98.9), ohne Beteiligung der Schleimhäute aber mit verdickten und dichter gepackten Kollagenfaserbündeln bei unauffälliger Elastica. Die lymphostatische Fibrosklerose der Haut kann eine, mehrere oder alle Hautschichten von dem Stratum papillare bis zu der Muskelfaszie einbeziehen. Abhängig von der Ausdehnung können Hautadnexe oder Subkutisareale hiervon wie eingemauert erscheinen. Je nach Lokalisation können hautnahe Strukturen wie Muskelfaszien, Sehnen, Bänder und Gelenkkapseln mitbeteiligt sein. Fakultativ wird die lymphostatische Fibrosklerose des Stratum papillare von einer Akanthose und Hyperkeratose der Epidermis beantwortet im Sinne einer lymphostatischen Epidermopathie [1, 4, 7-9, 14-25].

Tabelle 1

Symptome dilatierter initialer Lymphgefäße der Haut in Abhängigkeit von der Manifestationsform.

Manifestation	Symptome
Dermale Lymphzysten (ICD 10: I89.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Zystisch aufgeweitete initiale Lymphgefäße der Haut mit eher stabiler Wandung (darüber Epidermis) imponieren wie stabile Vesikel • meist 1-2 mm breit • genital und axillär meist gruppiert • insbesondere an den Extremitäten auch solitär • nicht-chylöser lymphvaskulärer Reflux: => serös • chylöser lymphvaskulärer Reflux: => milchig • mögliche Fibrosierung: => breitbasige Fibrome
Lymphokutane Fisteln (ICD 10: I89.8)	dermale Lymphzysten mit defekter Wandung
Lymphogenes Ulcus (ICD 10: L 97, L 98.4)	Ulcus nach vorbestehender lymphokutaner Fistel
Lymphorrhoe (ICD 10: I89.8)	kontinuierlicher Ausfluss von Lymphe aus lymphokutanen Fisteln oder lymphogenem Ulcus nicht-chylös: serös chylös: milchig

Ätiopathogenese

Bei den verschiedenen morphologischen Entitäten führt eine dermale Lymphangiopathie, die morphologisch durch Dilatation dermalen Lymphgefäße (Tabelle 1) gekennzeichnet ist, zu dermalen Lymphostase. Die eigentliche Ursache für diese dermale Lymphangiopathie besteht in einer anlagebedingten oder erworbenen Abflussstörung des Lymphgefäßsystems außerhalb und/oder innerhalb des Hautorgans. Das primäre Lymphödem ist durch lymphovaskuläre Fehlbildungen bedingt. Sekundäre Lymphödeme entstehen gerade in westlichen Ländern oft iatrogen beispielsweise im Rahmen der Therapie von Neoplasien nach Lymphonodektomie und/ oder Radiatio.

Die Lymphangiopathie führt zu einer Stase der lymphpflichtigen Lasten in der Haut. Besonders relevante lymphpflichtige Lasten sind Plasmaproteine und das Ultrafiltrat aus dem Blutkreislauf. Hierbei handelt es sich um Flüssigkeit, die durch die Druckultrafiltration aus den arteriellen Schenkeln der Blutkapillaren zunächst in das Interstitium gelangt. Der früheren Lehrmeinung nach, das lediglich ca. 10% des Ultrafiltrats als lymphologische Wasserlast (Nettoultrafiltrat) anzusehen sind, stehen neuere Erkenntnisse gegenüber, die darauf hinweisen, dass ein größerer Anteil beziehungsweise nahezu das gesamte Ultrafiltrat zunächst von den Lymphgefäßen aufgenommen werden [26]. Das Zusammenspiel zwischen der proteinreichen Lymphostase und der Entstehung der Fibrosklerose über eine inflammatorische Kaskade ist letztendlich nicht abschließend geklärt und wird kontrovers diskutiert. Hierzu gehören komplexe, metabolische Vorgänge im betroffenen Gewebe, die durch mehrere Komponenten bedingt sind. So kommt es u.a. durch die Aktivierung von Fibroblasten zu einer erhöhten Kollagensynthese mit reaktivem Anstieg verschiedener Matrixmetalloproteinasen (MMP) und resultierender Aktivierung von Umbauvorgängen im Gewebe, wie beispielsweise von subkutanem Fettgewebe in sklerotisiertes Bindegewebe [27-29]. Diese funktionellen Veränderungen verursachen einen erhöhten osmotischen und interstitiellen Druck. Zudem überwiegen zunehmend pro-oxidative Stoffwechselprozesse, die durch einen vermehrten Purinabbau bei regionalen Hypoxie- und Reperfusionsphasen mit kritischen Sauerstoffwerten im Gewebe über die Xanthinoxidoreduktase zu der beschleunigten Bildung von reaktiven Sauerstoff-Species (ROS) führen. Gemeinsam mit der gesteigerten Degradation von Lipiden im Rahmen der Lipidperoxidation resultiert ein enormer oxidativer Stress, der den sekundären Gewebeumbau begünstigt [27, 30-33].

Hinweise für eine gesteigerte reaktive Inflammation können oft über pathologische serologische Parameter von C-reaktivem Protein (CRP), Leukozytenzahl und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) gemessen werden.

Zu weiterführenden Aspekten hinsichtlich der Ätiologie des Lymphödems verweisen wir auf bereits bestehende Leitlinien [1, 2, 8-10, 14-20, 22, 34-44].

Manifestationsformen

Manifestation der dermatologischen Krankheitsbilder bei dermalen Lymphostase folgt dem Ausmaß der Lymphangiopathie, die lokal begrenzt, einseitig, bzw. einseitig betont auftreten kann (s. auch S2k Leitlinie zu den Lymphödem der GDL) [2].

Epidemiologie

Klinisch präsentiert sich die lymphostatische Fibrosklerose des Hautorgans mit Lokalisation an den Zehen bei einem Lymphödem der Füße mit einem positiven Stemmer-Zeichen, welches über eine verdickte Hautfalte beziehungsweise ausgeprägte Induration/Papillomatose über dem 2. Zehenrücken definiert ist.

Nach Pannier et al. lassen sich verschiedene Grade des Stemmer-Zeichens unterscheiden [45]:

Grad 0: normale Hautfalte

Grad 1: verdickte Hautfalte zwischen 0,5 cm und 1 cm

Grad 2: verdickte Hautfalte >1 cm

Grad 3: zusätzlich ausgeprägte Induration und/oder Papillomatose

Lediglich die Symptome bei Grad 3 sind für dermale Veränderungen relevant. Umfassende epidemiologische Untersuchungen zu Dermatosen bei dermalen Lymphostase liegen bisher nicht vor. Eine verlässliche epidemiologische Studie wurde bisher lediglich zu der Prävalenz des Stemmerschen Zeichens durchgeführt. Dabei handelt es sich allerdings lediglich um einen Einzelaspekt an nur einer Lokalisation. Die beiden oben genannten morphologischen dermatohistologisch nachweisbaren Entitäten können jedoch am gesamten Integument vorkommen. Die Autoren schlussfolgerten aus den Ergebnissen der Bonner Venenstudie, dass die Prävalenz des Beinlymphödems in der erwachsenen Bevölkerung, repräsentiert durch das Stemmer-Zeichen Grad 2-3 in 1,8% und Grad 1 in 14%, hoch ist, Frauen geringfügig häufiger betroffen sind und die Prävalenz mit dem Lebensalter und zunehmender Grade der chronischen venösen Insuffizienz (CVI) steigt [45].

Klinik und Leitsymptome

Die klinischen Manifestationsformen der lymphostatischen Fibrosklerose des Hautorgans (LFSH) sind durch Induration mit verminderter tangentialer Verschieblichkeit im Seitenvergleich bei Ausschluss anderer dermatologischer Krankheitsbilder gekennzeichnet. Durch klinische Inspektion fällt die initiale LFSH ohne Komorbidität meist durch asymmetrische, ohne Therapie irreversible Volumenvermehrung auf, gegebenenfalls mit Kalibersprüngen, vertieften Hautfalten, in Abhängigkeit von der Lokalisation durch „Kantenbildung“ wie beispielsweise Mamma, Bauchschürze, Fettlappen der Extremitäten am Vorfuß mit V-förmiger Fibrosklerose im Zehenzwischenraum 1 oder 2. Es kann auch zu der Manifestation einer Papillomatosis cutis lymphostatica [25] unter Prädilektion der distalen Extremitäten kommen. Entscheidend in der klinischen Diagnostik der LFSH, gerade bei lokal eng begrenzten und gering ausgeprägten Veränderungen jedweder Lokalisation, sind die Palpation einer Konsistenzvermehrung der Haut durch Pinzettengriff („verbreiterte Hautfalte“) und die Ermittlung einer eingeschränkten tangentialen Verschiebung der Haut über der Muskelfaszie. Zudem wird von einigen Patienten über Spannungsschmerzen, je nach Ausbreitung der LFSH über Bewegungsschmerz berichtet, der nach einer längeren Aufwärmphase zwar nachlässt, aber insgesamt zu einer verminderten Belastbarkeit und raschen Ermüdung führt. Bei Bewegung der Betroffenen im Wasser sind diese Symptome meist deutlich geringer ausgeprägt. Dermale Lymphzysten und lymphokutane Fisteln können durch Inspektion und/oder histopathologisch (dilatierte, initiale Lymphgefäße des Stratum papillare) diagnostiziert werden (Tabelle 1) [12, 22, 25, 36, 38, 40, 43, 46, 47].

Schweregrad und Verlauf

Der Schweregrad der Erkrankung hängt von der Lokalisation und Ausdehnung der einzelnen Läsionen ab. Unbehandelt zeigen sich die Verläufe der dermatologischen Krankheitsbilder bei dermalen Lymphostase chronisch-progredient [7, 20, 22, 25, 40].

Komplikationen

Durch Eintrittspforten, Hautrhagaden beispielsweise durch Tinea, häufig auch kleinste Verletzungen, die ggf. im Rahmen einer Neuropathie nicht wahrgenommen werden, können pathogene Keime eindringen. Häufig handelt es sich hierbei um β -hämolisierende Streptokokken, Staphylokokken und/oder gramnegative Erreger. Es wird vermutet, dass dies oft durch eine direkte Verbindung zu dermalen Lymphgefäßen über lymphokutane Fisteln beziehungsweise eine herabgesetzte lokale Immunabwehr bei lymphostatischer Fibrosklerose geschieht. Klinisch können Erysipale, Mykosen und andere Hautinfektionen als häufig beobachtete Komplikationen resultieren.

Erysipale können sich bei diesen Patienten oft rezidivierend zeigen. [48]. Bei chronisch-rezidivierendem Verlauf kommt es in der Folge zu symptomarmen, mitigierten Verläufen. Diese Erysipale sind auch bei lokal eng begrenzter und gering ausgeprägter dermalen Lymphostase möglich und verschlechtern die Lymphangiopathie, wodurch ein Circulus vitiosus mit stetigem Progress resultieren kann. Dermatologische Komorbidität wie beispielsweise atopische Dermatitis, Psoriasis vulgaris oder Lichen ruber planus kann durch die lymphostatische Fibrosklerose des Hautorgans beziehungsweise die physikalischen Effekte der Kompressionstherapie potentiell getriggert werden [49]. Ohne frühzeitige Therapie kann die Beteiligung hautnaher Strukturen wie Muskelfaszien, Sehnen, Bänder und Gelenkkapseln je nach Lokalisation zu Schmerzen, Funktionseinschränkungen und Aggravierung bestehender Enthesiopathien führen. Hieraus kann eine Reduktion der Mobilität resultieren, möglicherweise bis hin zu einer Invalidität mit Einschränkung der Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit, sozialen Teilhabe, Haushaltsführung und der Selbstversorgung. Häufig entstehen auch psychische Folgeerkrankungen, die einer weiteren interdisziplinären Behandlung bedürfen. Durch eine verzögerte, falsche oder gar ausbleibende Diagnosestellung entstehen hohe vermeidbare Kosten durch zu spät beginnende, unzureichende oder ausbleibende Therapie, nicht zielführende Konsultation vieler verschiedener Fachdisziplinen, eine hohe Anzahl an Krankenhausaufenthalten und rezeptierter Medikamente [8, 9, 18, 20].

Da diese Leitlinie insbesondere auf schwierig zu diagnostizierende, eher lokal begrenzte Krankheitsbilder bei dermalen Lymphostase mit gleichzeitig auftretender dermatologischer Komorbidität fokussiert, sollte für die Komplikationen des Lymphödems die entsprechende Leitlinie der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen (GDL) beachtet werden [2].

Prognose

Durch konsequente und adäquate Therapie lässt sich eine Verringerung der Progredienz beziehungsweise eine langsame Reversibilität der dermatologischen Krankheitsbilder bei dermalen Lymphostase sowie eine Vermeidung der resultierenden Komplikationen erreichen [8, 18, 20, 22, 23].

Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose der LFSH wird klinisch aufgrund der beschriebenen Leitsymptome gestellt und durch die apparativen diagnostischen Verfahren wie Hochfrequenzhautsonographie und Hochfrequenzduplexsonographie bestätigt. Diese apparativen Verfahren dienen auch der Objektivierung der Manifestation in den verschiedenen Hautschichten sowie der Verlaufskontrolle. Durch Messung mittels Cutometer oder Durometer besteht eine weitere Möglichkeit für die Quantifizierung der Induration. Eine Objektivierung der Flächenausdehnung der LFSH kann analog zu einem modifizierten Rodnan-Skin-Score (mRSS) erfolgen. Es sollte bei Manifestation an den unteren Extremitäten auch eine Duplexsonographie der Venen für den Ausschluss von Refluxen oder Okklusionen durchgeführt werden. Allerdings steht eine CVI in keinem direkten kausalen Zusammenhang mit der LFSH. Zudem sollten vor der Planung einer Kompressionstherapie, Kontraindikationen wie beispielsweise eine kritische Ischämie oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden [50]. Die Durchführung einer Hautbiopsie ist bei nicht eindeutigen Befunden beziehungsweise klinischem Verdacht auf gleichzeitiges Vorliegen einer weiteren Ursache der Induration wie beispielsweise Muzinosen oder Neoplasien indiziert. Bei der Durchführung einer Hautbiopsie ist auf eine ausreichende Tiefe der Biopsie zu achten. Hier sollte jedoch zusätzlich bedacht werden, dass es durch die Biopsie im vorgeschädigten Gewebe zu einer Progredienz der Lymphangiopathie und Wundheilungsstörungen kommen kann [9, 20, 22, 51].

Sonographie (20 MHz-Haut- und 5 bis 18 MHz-Duplex)

Die Hochfrequenzhautsonographie beziehungsweise -duplexsonographie dient bei palpatorisch ähnlichen Befunden mit Hautinduration und verminderter tangentialer Verschiebung der Haut der Differenzierung zwischen Flüssigkeitsansammlung und LFSH mit gleichzeitiger Objektivierung der Hautschichtendicke. Eine exakte Verlaufsbeurteilung in loco ipse wie beispielsweise die Reduktion der Dicke des Coriums ist möglich. In der Studie

von Noori et al. wurde gezeigt, dass die in der 18 MHz-Farbduplexsonographie dargestellten, echodichten Formationen gut mit Fibrosklerosezonen den jeweils betroffenen Hautschichten in der Dermatohistologie korrelieren [22]. Insgesamt gelang der Nachweis in allen Hautschichten von dem Stratum papillare bis hin zu der Muskelfaszie. Am häufigsten konnte eine Verbreiterung des Coriums bei gleichzeitigem Fehlen eines sehr echoarmen subcorialen Bandes, welches in loco ipse sano kontralateral regelhaft vorhanden war, nachgewiesen werden. Dieses entsprach histologisch der normalen weichen faserarmen Subcutisschicht. Wenn sich im Verlauf unter konsequenter Kompressionstherapie dermatohistologisch eine Regression der corialen Fibrosklerose und direkt darunter eine normale weiche Subcutis zeigte, entsprach dies sonographisch einer Verschmälerung des echodichten Coriumbandes, das wie bei Normalbefunden nach unten scharf und glatt begrenzt gegenüber dem sehr echoarmen Band der oberen Subcutis erschien [22,23]. Somit erlaubt neben dem dermatohistologischen auch der sonographische Nachweis der Fibrosklerose des Hautorgans bei Ausschluss anderer Ursachen der Fibrosklerose einen hinreichend sicheren und patientenschonenden Nachweis der LFSH [22, 23].

Mit der Hochfrequenzhautsonographie ist gleichzeitig eine Verbreiterung des echodichten Epidermisbandes bei einer lymphostatischen Epidermopathie mit dem dermatohistologischen Korrelat einer Akanthose und Hyperkeratose darstellbar. Freie Flüssigkeit ist in der Hochfrequenz-Farbduplexsonographie durch die Darstellung echoloser Formationen bis auf 0,1 mm Durchmesser bei Abwesenheit von Farbcodierung detektierbar. Eine sichere Differenzierung zwischen freier Flüssigkeit durch Lymphostase oder anderer Herkunft ist ohne weitere klinische Parameter nicht möglich. Jedoch bieten dermale Lymphzysten, die dilatierten initialen Lymphgefäße des Stratum papillare mit subepidermaler Zystenbildung der Haut entsprechen, regelhaft ein typisches Bild. Unter einem echodichten Band von 0,1-0,2 mm, welches einer dünnen Epidermisschicht entspricht, findet sich ein echoloser Raum von 2-4 mm Breite und 1-3 mm Tiefe. Ebenso gut darstellbar sind Lymphozelen, die durch Austritt von Lymphe in die Subkutis nach Lymphkollektorenläsionen entstehen. Subkutan zeigt sich eine rundovaläre nahezu echolose Formation mit sehr wenigen Binnenechos im Zentrum [22, 52]. In dem gleichen Untersuchungsgang und in Echtzeit ist die Diagnostik von häufig therapierelevanter Komorbidität, insbesondere von CVI und peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) möglich. Die Praktikabilität der kutanen Sonographie im Klinikalltag wird dennoch weiterhin kontrovers diskutiert [53].

Dermatohistopathologische Untersuchung

In der dermatohistopathologischen Untersuchung finden sich typischerweise dilatierte Lymphgefäße mit zystischer Aufweitung. In der jeweils betroffenen Hautschicht findet sich regelhaft eine sehr kompakte Kollagenstruktur mit verdickten, dichter gepackten Kollagenfaserbündeln und Einmauerung von Adnexen. Je tiefer die LFSH in die Subkutis reicht, umso mehr zeigt sich hier die gleiche, sehr kompakte Kollagenstruktur. Die Darstellung von wenig subkutanem Fettgewebe mit ebenfalls sehr kompakter Kollagenstruktur in den Septen markiert weniger ausgeprägte LFSH beziehungsweise Übergangszonen. Regelhaft ist die Elastikafärbung unauffällig. LYVE-1 (Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor, HA Receptor) ist der erste bisher charakterisierte Hyaluronsäurerezeptor, der spezifisch von Lymphgefäßen exprimiert wird [54, 55]. D2-40 ist ein Antikörper-Klon, der ursprünglich durch Immunisierung mit dem onkofetalen Antigen M2A gewonnen wurde. Später wurde festgestellt, dass dieser Antikörper mit lymphatischem Endothel, aber nicht mit vaskulärem Endothel reagiert. Im Western Blot und ELISA konnte schließlich gezeigt werden, dass der D2-40-Antikörper mit hoher Spezifität an Podoplanin bindet [56]. Neuere Untersuchungen beschreiben Podoplanin/ D2-40 darüber hinaus als sensitiven und spezifischen Marker für maligne Mesotheliome [57, 58]. Perivaskuläre und periadnexiellen Infiltrate mit Lymphozyten, Histiozyten und Eosinophilen in der papillären, retikulären Dermis und Subkutis fehlen meist. Als Nachweis von Zysten und Fisteln finden sich dilatierte Lymphgefäße mit subepidermaler Vesikelbildung. Bei der cutanen Papillomatose ist die oben beschriebene Fibrose führend [59].

Weitere Bildgebung in speziellen Einzelfällen

- Bei Patienten mit gelenknaher, tiefer LFSH mit Verdacht auf lymphostatische Enthesio- oder Arthropathie ist bei Fragen nach Gelenkbeteiligung gegebenenfalls ein MRT indiziert.
- Bei Bedarf kann zusätzlich eine radiologische Nachweisteknik des gestörten Lymphabstroms, die sogenannte Funktionslymphszintigraphie/ Isotopenlymphographie, durchgeführt werden. Über die verminderte Aufnahme eines subkutan (dorsum manus oder pedis) injizierten, radioaktiv markierten Humanalbumins in die axillären oder inguinalen Lymphknoten wird auf eine Funktionsminderung des Lymphgefäßsystems einer Extremität rückgeschlossen [2, 5, 43]. Lymphangiopathien an anderer Lokalisation als den Extremitäten beispielsweise bei lokal begrenzter oder gering ausgeprägter dermalen Lymphostase der Extremitäten

sowie Patienten mit Einschränkungen der Muskel-/Gelenkpumpe entziehen sich dem Nachweis.

- Die MRT-Lymphangiographie kommt für die morphologische Darstellung der Lymphgefäße einschließlich der Beurteilung der dargestellten Strukturen unter Einsatz von subkutan injiziertem Kontrastmittel wie Gadoteridol in Betracht. In einem kleinen Kollektiv wurde diese Methode erfolgreich für die prä- und postoperative Darstellung des Lymphsystems bei Patienten mit mikrochirurgischen Eingriffen der Lymphgefäße eingesetzt. Bei einigen Patienten kann so eine lympho-kutane Fistel mit kutaner Lymphorrhö bestätigt werden. Mittels MRT-Lymphangiographie kann hierbei das zuführende Lymphgefäß sowie die Kontrastmittelextravasation nach extrakorporal exakt nachgewiesen werden [60].
- Die indirekte Lymphographie dient der Darstellung der morphologischen Veränderungen an einem Lymphgefäßsegment. Ein für diese Indikation zugelassenes Kontrastmittel steht derzeit in Deutschland nicht zur Verfügung [2, 43].
- Die Fluoreszenzmikrolymphographie gibt Informationen über die Morphologie der initialen Lymphgefäße [2].
- Die Indocyaningrün (ICG) Fluoreszenzlymphographie ist derzeit experimentell. Nach subkutaner Injektion bindet ICG an Albumin, welches wiederum über die Lymphgefäße drainiert wird. Der lymphatische Drainageweg wird unter exzitatorischer Belichtung mit einer Infrarotkamera beobachtet. Die maximale Einsehtiefe liegt bei circa 2 cm. Die Transitzeiten bis zu der Drainage in die Leiste korrelieren bei Gesunden mit der Funktionslymphszintigraphie [2].
- Die klassische, ölige Lymphographie ist heute als obsolet und unzweckmäßig anzusehen, da sie die Lymphgefäße schädigt [2, 43].

Laborchemische Untersuchungen

- Bei dilatierten, initialen Lymphgefäßen des Stratum papillare mit subepidermaler Zystenbildung der Haut, gibt eine laborchemische Untersuchung des Zysteninhalts Auskunft über einen nicht-chylösen (Proteingehalt von Lymphe >1 g/100 ml) oder chylösen lymphvasculären Reflux (Proteingehalt von Lymphe >1 g/100 ml).
- Bei dem Verdacht auf eine Kollagenose kann die Bestimmung entsprechender Autoantikörper wie ANA und ENA sinnvoll sein. Zudem sollte ein

Differentialblutbild für die Abklärung einer Eosinophilie zum Ausschluss eines Shulman Syndroms erfolgen.

Meist sind laborchemische Untersuchungen in der Diagnostik jedoch nicht wegweisend. Der klinische Befund steht für die Diagnose im Vordergrund.

Differentialdiagnosen

Bei klinischem Verdacht auf eine der relevanten Differentialdiagnosen, sollte die entsprechende spezifische Diagnostik veranlasst werden [1-4, 8, 10, 12, 18, 20-22, 24, 42, 51, 61-63]. Die Differentialdiagnosen unterscheiden sich nach Lokalisation und Manifestationsform (Abbildung 1) und können auch als gleichzeitig auftretende dermatologische Komorbidität relevant sein.

- *LFSH:*

Kollagenosen: Progressive systemische Sklerodermie, Shulman-Syndrom, Mixed connective tissue disease/ Sharp Syndrom, circumscribed Sklerodermie/ Morphea.

Pseudosklerodermien/ Muzinosen: Sklerödem/ Scleroedema adultorum Buschke, diffuses und prätibiales Myxödem, Lichen myxödematosus/ Skleromyxödem, akrale persistierende papulöse Muzinose, fokale kutane Muzinosen.

Andere: Angioödem, genitaler und extragenitaler Lichen sclerosus et atrophicus, Graft-versus-host-Erkrankung, Dermatomyositis, Pannikulitis, Morbus Sudeck, calcifiziertes Hämatom, maligne und benigne Tumore, oberflächliche Venenthrombose (OVT), postthrombotisches Syndrom (PTS), Oedema indurativum bei Lues und Granuloma inguinale.

- *LFSH mit Epidermopathie:*

Verrucae vulgares, Kontaktekzem, aktinische Keratosen, Psoriasis vulgaris, atopische Dermatitis, Lichen ruber verrucosus.

- *Lymphvasculärer Reflux des Stratum papillare* (dermale Lymphzysten, lymphokutane Fisteln mit chylöser oder nicht chylöser Lymphorrhoe, Ulcus cruris, Lymphangioma circumscriptum):

Spannungsblasen bei kardialen Ödemen, Bullosis diabeticorum, bullöse Autoimmundermatose, Herpes simplex recidivans in loco, Fibrome, Virusakanthome.

- *Lymphvasculärer Reflux in der Subkutis (Lymphozelen):*

Subkutane LFSH, Lipom, vergrößerte Lymphknoten, kutane Metastasen.

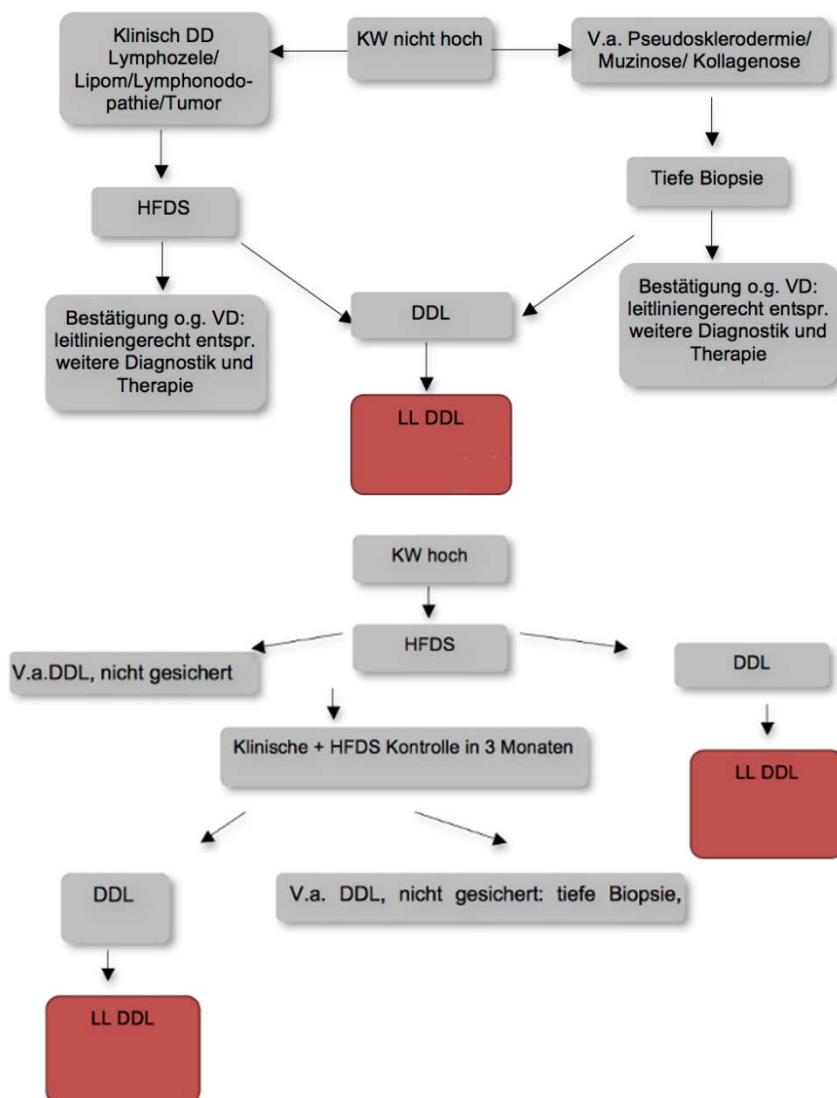
[3-6, 8, 10, 20, 22, 37, 42, 44-47, 52].

Abbildung 1

Differentialdiagnosen dermatologischer Krankheitsbilder bei dermaler Lymphostase (DDL).

Abbildung 1:

Differentialdiagnose (DD) Dermatosen bei dermaler Lymphostase (DDL)



Therapie

Die im Folgenden dargestellten Säulen der Therapie der dermatologischen Krankheitsbilder bei dermalen Lymphostase sind symptomatisch orientiert und sollten kausale Behandlungsoptionen ergänzen (Abbildung 2). Diese Bausteine der Therapie sollten in Abhängigkeit von der Schwere der Lymphangiopathie kombiniert und in ihrer Frequenz und Intensität individuell angepasst werden. Des Weiteren sind die Besonderheiten und Komplikationen (Tabelle 2) der Therapieoptionen zu berücksichtigen. Für die Therapie der Lymphödeme ist der Leitlinie der GDL zu folgen [2, 4, 7-10, 14-22, 37, 43, 45, 62, 63, 64, 65-72].

Säulen der Basistherapie:

- Manuelle Lymphdrainage
- Kompressionstherapie
- Bewegung
- Hautpflege
- Anleitung zum Selbstmanagement

Bisher liegen keine randomisierten kontrollierten Studien über eine erfolgreiche Kausaltherapie der zugrundeliegenden Lymphangiopathie vor, die langfristig eine Besserung der Dermatosen bei dermalen Lymphostase belegen. Ebenso fehlen bislang diese kontrollierten Studien zu der Bewegungstherapie oder Hautpflege von dermatologischen Krankheitsbildern bei dermalen Lymphostase. Dennoch zeigen sich im klinischen Alltag für diese Therapieoptionen gute Behandlungserfolge, so dass auf der Basis von Expertenempfehlungen sowohl Bewegungstherapie als auch Hautpflege durchgeführt werden sollte.

Abbildung 2

Therapie von Dermatosen bei dermalen Lymphostase (DDL) mit dermatologischer Komorbidität

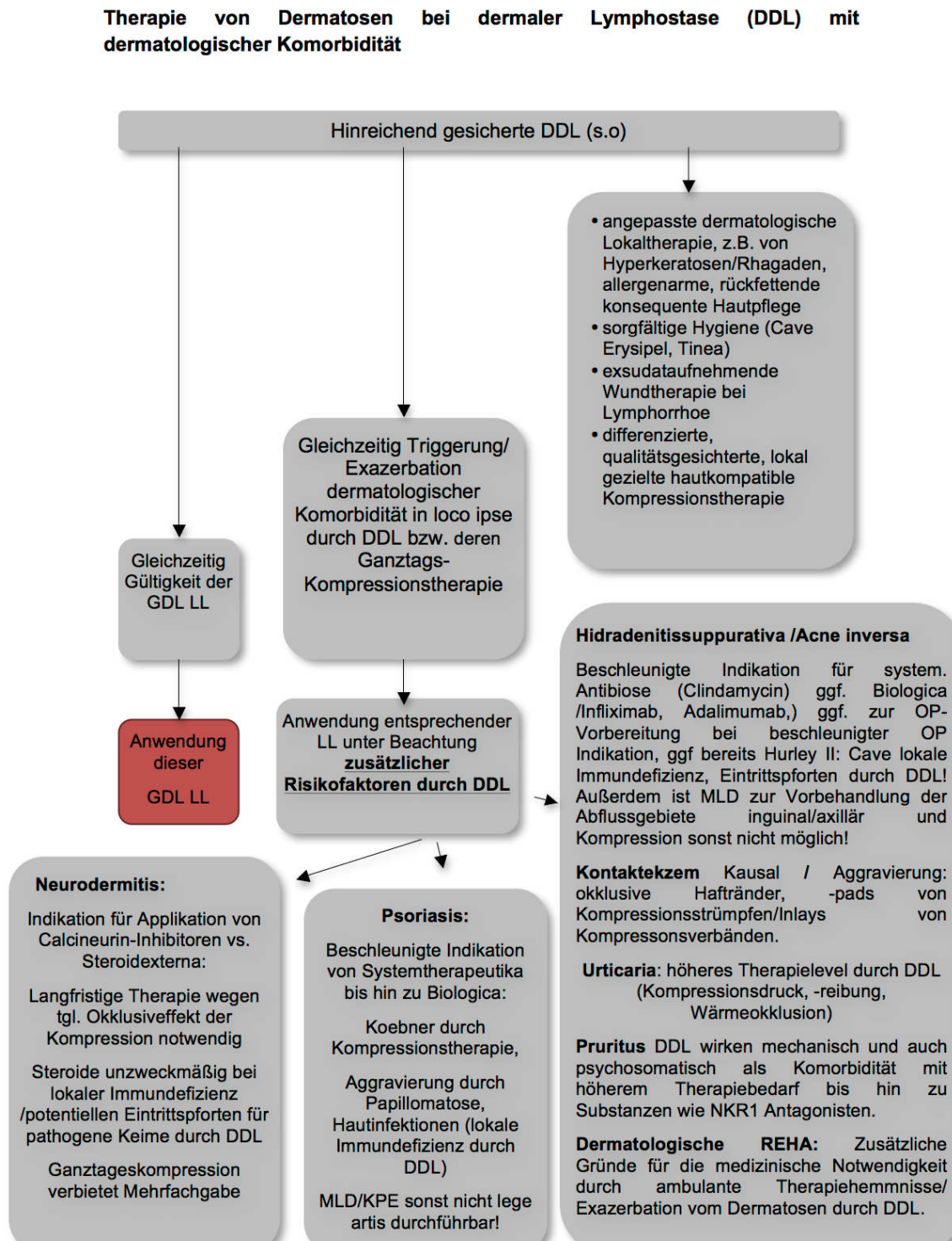


Tabelle 2

Therapieempfehlungen für Dermatosen bei dermalen Lymphostase (DDL) mit besonderen Risiken.

Besondere Risiken	Dermatologische Therapie
<p>Akute und chronische Wunden aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • höherer Infektneigung durch lymphostatische lokale Immundefizienz und • Eintrittspforten für pathogene Keime direkt in gestaute dermale Lymphgefäße bei dermalen Lymphzysten/ lymphocutanen Fisteln/ lymphogenen Ulzera • lymphostatisch bedingte Wundheilungsstörung 	<p>Akute Wunden: Patienten sollten z.B. PVP-Jodlösung nutzen, sofern keine Kontraindikation besteht, alternativ Octenidin oder Polihexanid. Bei allen Wunden besteht eine herabgesetzte Indikationsschwelle für systemische antibiotische bzw. antimykotische Therapien.</p> <p>Erysipel häufig ohne Fieber, bei entsprechenden Entzündungszeichen ohne Penicillinallergie: Penicillin V 1,5 Mega 3-4x tgl. erste Wahl, sonst Clindamycin.</p> <p>Bei DDL mit chronischen Wunden besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für später als sonst diagnostizierte Neoplasien und hier insbesondere Plattenepithelkarzinome [18, 20] besteht, so dass engmaschigere dermatologische Kontrollen empfohlen werden.</p>
<p>Fibrosierende dermale Lymphzysten in den Intertrigines mit erhöhtem Risiko der Erosion und anschließender Infektion</p>	<p>Ablation mittels Erbium:YAG Laser: Die Ablation von Lymphzysten mittels Laser sollte nur nach sorgfältiger Bildgebung erfolgen, welche tiefer im Gewebe liegenden Strukturen Verbindungen zu vorliegenden Zysten haben. Diese Art von Eingriff gehört in die Hände von erfahrenen Spezialisten mit einer ausführlichen Aufklärung vom Patienten, dass durch einen solchen Eingriff durchaus großflächige Wundflächen mit chronischen Wundheilungsstörungen und Lymphorrhoe samt erhöhter Infektionsgefahr geschaffen werden können.</p> <p>Wundverband mit antimikrobiellen Wunddistanzgittern/ Gaze, sobald möglich</p> <p>manuelle Lymphdrainage, lymphologischer Kompressionsverband, später Kompression in flachgestrickter Nahtware, um rasche Rezidive zu vermeiden.</p>

Häufige therapierelevante dermatologische Komorbidität

Nahezu alle inflammatorischen dermatologischen Erkrankungen gehen mit einem Ödem einher und wirken bei Patienten mit dermalen Lymphostase aggravierend. Hier sollte daher die Behandlung der Grundkrankheit in die Therapie der Patienten mit einbezogen werden. Bei den Behandlungen häufig therapierelevanter dermatologischer Komorbidität sollten die bereits vorhandenen dermatologischen, phlebologischen und angiologischen Leitlinien in der besonderen Situation dermalen Lymphostase und ihrer Therapie beachtet werden. Die dermale Lymphostase und deren Therapie erhöht allerdings das Risiko sowie die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender Komplikationen. Somit werden durch diese Komorbiditäten verschiedene Behandlungsoptionen ausgeschlossen, die in anderen Leitlinien empfohlen werden. Die dermale Lymphostase ist deshalb als besonderer Risikofaktor bei der Anwendung dieser Leitlinien zu berücksichtigen (Abbildung 2, Tabelle 2) [4, 73-88].

Prävention

Primäre Prävention: Bei Operationen sollte die Anatomie des Lymphgefäßsystems in die OP-Planung einbezogen werden, um durch eine entsprechende Schnittführung das Risiko irreversibler Lymphgefäßläsionen zu vermeiden, soweit dies das medizinisch notwendige Operationsziel nicht beeinträchtigt.

Sekundärprävention: Früherkennung durch Anamnese, Inspektion, spezifische Palpationstechniken sowie gegebenenfalls die Verifizierung durch Sonographie und/oder Biopsie und die Anwendung der beschriebenen Therapien.

Abkürzungen für Abbildungen (Algorithmen) und Tabellen

DDL	Dermatosen bei dermalen Lymphostase
KW	Klinische Wahrscheinlichkeit auf DDL aufgrund der beschriebenen Leitsymptome (insbesondere Hautinduration mit V.a. LFSH und/oder Hautvesikel/ kleine Ulzera mit V.a. dermalen Lymphzysten/ lymphogene Ulzera)
LL	Leitlinien
V.a.	Verdacht auf
VD	Verdachtsdiagnose
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
GDL	Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen
HFDS	Hochauflösende Farbduplexsonographie
MLD	Manuelle Lymphdrainage
KPE	Komplexe Physikalische Entstauungstherapie