



AWMF-Register Nr.	025/020	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Lymphknotenvergrößerung

Die Abklärung von Lymphknotenschwellungen im Kindes- und Jugendalter beinhaltet die Differenzialdiagnosen häufiger und sehr seltener Erkrankungen, die nach ätiologischen Gesichtspunkten aufgelistet sind. Der menschliche Körper beinhaltet ca. 600 Lymphknoten. Als Antwort auf einen immunologischen Stimulus können der Blut- und Lymphfluss etwa um das 25fache und die Größe der Lymphknoten um das etwa 15fache zunehmen.

Tabelle 1: Ursachen für Lymphknotenschwellungen im Kindes- und Jugendalter

1. Infektionen

Bakterien:

Häufige bakterielle Infektionen: Strepto-, Staphylokokken
Nichttuberkulöse Mykobakteriosen (NTM/MOTT)
Tuberkulose (v.a. Lymphknotentuberkulose)
Bartonellose (Katzenkratzkrankheit)
Lues
Brucellose
Yersinien (Lymphadenitis mesenterialis)
Tularämie (Hasenpest; in Deutschland selten)
Zervikale Aktinomykose
Chlamydien

Viren:

EBV, CMV oder HSV
HIV, Masern-, Rötelnvirus (auch nach Impfungen)
reaktiv bei anderen Virusinfektionen (z. B. der oberen Luftwege)

Pilze:

Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose.

Parasiten:

Toxoplasmose, Leishmaniose, Trypanosomen, Mikrofilarien.

2. Maligne Erkrankungen

Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphom, Metastasen solider Tumoren.

3. Lymphoproliferative Erkrankungen

Posttransplant lymphoproliferative diseases (PTLD) M. Castleman.

4. Immunologische Erkrankungen

Hämophagozytische Lymphohistiozytosen (HLH), Langerhans-Zell-Histiozytosen (LCH), Rosai-Dorfman-Syndrom (Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie, SHML), Kawasaki-Syndrom, Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses (SLE), juvenile idiopathische Arthritis (JIA), periodisches Fieber, Aphthen, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA), Sarkoidose, autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom (ALPS) als Folge eines FAS-Defektes), Immundefekte

5. Stoffwechselerkrankungen (Auswahl)

Speicherkrankheiten (z. B. M. Gaucher, M. Niemann-Pick), M. Tangier.

6. Medikamenteneinnahme (Auswahl)

z. B. Phenytoin, Hydralazin, Procainamid, Isoniazid, Allopurinol, Dapsone.

Aufgrund der Häufigkeit folgt die differenzialdiagnostische Analyse nicht dieser ätiologischen Auflistung, sondern kombiniert **anamnestische Daten** und **klinische Untersuchungsbefunde** mit **Laborergebnissen, Bildgebung** sowie der **Reaktion auf therapeutische Interventionen** (Diagnose ex juvantibus). Diese von pragmatischen Gesichtspunkten geprägte Vorgehensweise beinhaltet die Beantwortung einiger Kardinalfragen (*Tab. 2, Abb. 1*).

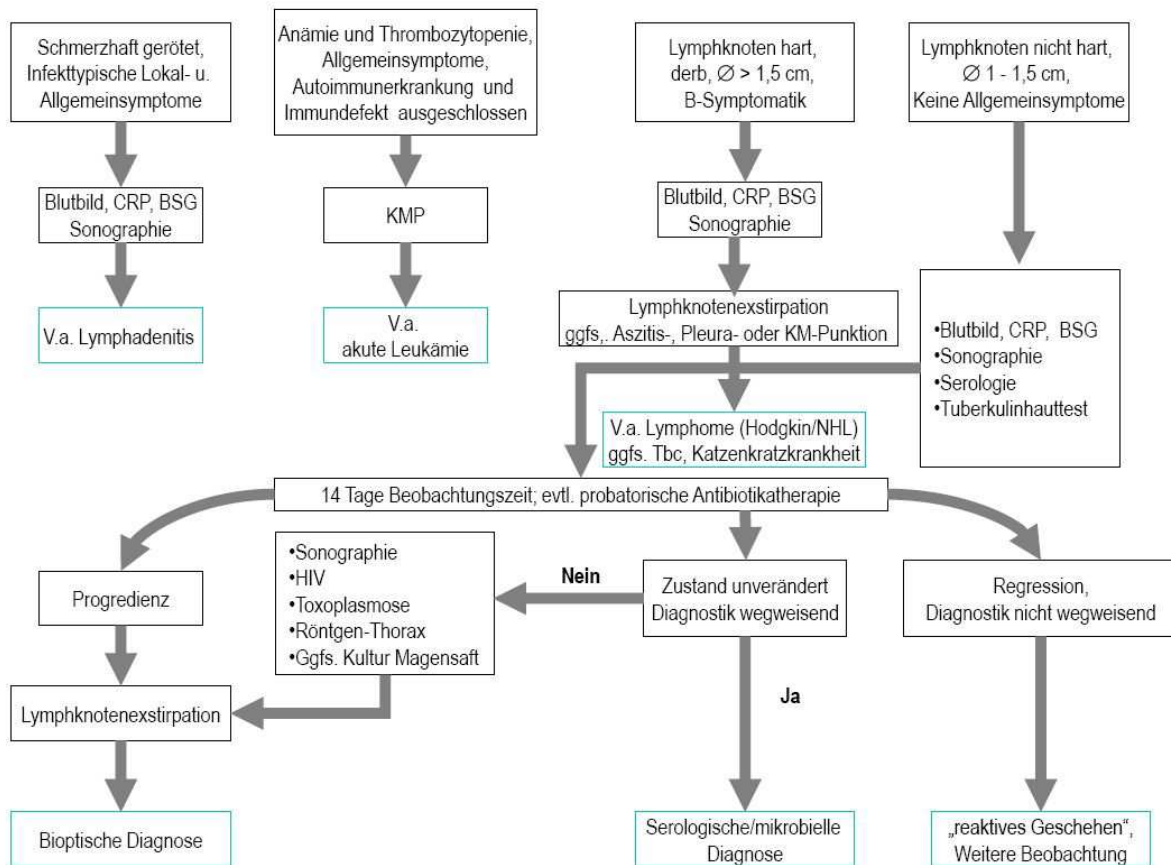
Tabelle 2:**Kardinalfragen zur differenzialdiagnostischen Abklärung von Lymphknotenschwellungen**

1. Handelt es sich um eine eindeutig pathologische Lymphknotenschwellung?
2. Ist die Lymphknotenschwellung im Zeitverlauf progredient?
3. Gibt es Anhaltspunkte für eine infektiöse Ursache?
4. Können wegweisende klinische Zusatzbefunde erhoben werden?
5. Besteht der Verdacht auf eine maligne Ursache?
6. Wo liegen die vergrößerten Lymphknoten? (supraclaviculär = „verdächtig“)
7. Handelt es sich um eine isolierte oder generalisierte Lymphknotenvergrößerung?

Die Unterscheidung alterstypisch (postinfektiöser) tastbarer Lymphknoten von pathologischen Lymphadenopathien ist aufgrund äußerlicher Kennzeichen (*Tab. 3*) möglich, aber im Einzelfall schwierig (siehe Anlage). Bei Vorhandensein einer eindeutig pathologischen Lymphknotenschwellung oder für den Fall, dass eine sichere Unterscheidung zu einem Normalbefund nicht möglich ist, sind unter Berücksichtigung anamnestischer und klinischer Daten in erster Linie Fragen nach infektiösen Ursachen zu stellen, da diese für die meisten der im Kindesalter vorkommenden pathologischen Lymphknotenschwellungen verantwortlich sind. Darüber hinaus sind aber auch Fragen nach anderen zugrunde liegenden Erkrankungen und malignen Systemerkrankungen zu stellen. Sowohl lokale wie auch systemische Infektionen können zu Lymphknotenschwellungen führen (*Tab. 4*). Bei Hinweisen auf eine bakterielle Infektion werden gezielt lokale Abstriche (z. B. Rachen, Anus, Hautläsionen), gegebenenfalls Blutkulturen entnommen und für mikrobiologische Kulturen asserviert.

Eine pragmatische probatorische Antibiotika-Therapie bei V.a. Lymphadenitis colli ist für maximal 14 Tage gerechtfertigt.

Abbildung 1:
Algorithmus zur differenzialdiagnostischen Abklärung von Lymphknotenschwellungen



Modifiziert nach D. Ladwig, in: Michalk D, Schönau E. Differentialdiagnose Pädiatrie, 3. Aufl. 2011

Tabelle 3:
Kennzeichen für „alterstypische“ Lymphknoten

- Größe: < 1 cm (Kieferwinkel < 1,5 - 2 cm, gelegentlich auch darüber)
- meist weiche elastische, verschiebliche Lymphknoten
- meist keine Schmerzen
- keine Entzündungsreaktion
- typische Lokalisationen (zervikal und/oder inguinal)
- Kleinkind und frühes Schulkindalter

**Tabelle 4:
Hinweise auf infektiöse Ursachen einer Lymphknotenschwellung**

- lokale Eintrittspforten (Zahnstatus, Tonsillen, Kratzspuren bei allergischem Exanthem, andere offene Hautstellen)
- Hinweise auf eine Kinderkrankheit (z.B. Röteln)
- Schmerzen
- lokales Erythem

Bei pathologischen Lymphknotenvergrößerungen, die nicht durch banale, meist virale Infektionen oder für das Kindesalter typische Infektionskrankheiten erklärt werden können, muss eine weiterführende Diagnostik durchgeführt werden (*Tab. 5*).

**Tabelle 5:
Weiterführende Diagnostik**

- Blutbild mit mikroskopischem Differenzialblutbild und Retikulozyten
- CRP, BSG, LDH, Harnsäure, Kreatinin (Ausschluss maligner Krankheiten)
- Bei entsprechender Klinik evtl. Serologie für CMV, EBV oder B. henselae-Infektion
- bei anamnestischen bzw. klinischen Hinweisen: gezielte Serologie für HIV, Tuberkulin-Hauttest 2IU PPD oder TB-Elispot
- ggf. Röntgenuntersuchung des Thorax (in 2 Ebenen)
- Ultraschalluntersuchung des Lymphknotens mit Dopplersonographie (bei vermehrter zentraler Durchblutung bzw. Einschmelzung hinweisend für eine infektiöse Ursache; bei aufgehobener Lymphknotengrundstruktur, bei runder statt ovalärer Lymphknotenstruktur (short axis-to-long axis ratio; S/L-Ratio), peripherem Durchblutungsmuster, eher hinweisend auf eine maligne Erkrankung (s. auch *Tab. 8*.)

Sofern sich typische klinische Zeichen für eine zugrunde liegende Erkrankung ergeben (*Tab. 6*), ist eine spezifische Zusatzdiagnostik indiziert.

Falls zu diesem Zeitpunkt des Untersuchungsganges keine Diagnose gestellt werden kann, hängt das weitere Prozedere vom klinischen Verlauf, d. h. der Progredienz der Lymphknotenschwellung ab. Bei Rückgang der Symptome ist eine abwartende Haltung naheliegend. Bei Befundkonstanz oder Progression schließt sich eine erweiterte Diagnostik an (*Tab. 7*).

Tabelle 6:
Wegweisende klinische Zusatzbefunde bei Lymphknotenvergrößerungen

Klinischer Zusatzbefund	Hinweis auf
Pustel im Drainagegebiet der vergrößerten Lymphknoten	Katzenkratzkrankheit (Bartonellose), bakterielle Lymphangiitis
charakteristische Hauterscheinungen	SLE, Dermatomyositis, Pilzinfektion
rezidivierende Hautinfektionen	Immundefekt, Hyper-IgE-Syndrom
Exanthem, Lippenrhagaden, Fieber	Kawasaki-Syndrom
Anamnese und atopische Dermatitis	Allergien
Anamnese und Erythema migrans	Lyme-Borreliose
Gelenkschwellungen/Knochen-, Weichteilschmerzen	Leukämie, rheumatische Erkrankungen
Enteritis und Gelenkschwellungen	Yersinia enterocolitica
massive Lymphknotenschwellungen	Lymphoproliferative Erkrankungen, Rosai-Dorfman (SHML)
Splenomegalie und neurologische Symptome	Speicherkrankheiten
Vergrößerte, gelbgraue Tonsillen	Morbus Tangier, EBV

Tabelle 7:
Erweiterte Diagnostik

<ul style="list-style-type: none"> • Serologie für HIV, Toxoplasmose (obligat) • siehe Tabelle 5 (Tuberkulinhauttest 2IU PPD) • Röntgenuntersuchung des Thorax, ggf. mikrobiologische Kultur des Sputums und/oder des Magensaftes • Ultraschalluntersuchung der vergrößerten Lymphknoten sowie des Abdomens (s.a. Tab 5 und 8)

Kann hierdurch die Diagnose nicht gesichert werden, sind ungewöhnliche Ursachen wie z. B. seltene Infektionen oder eine Sarkoidose in Betracht zu ziehen (s. Tab. 1). Eine Lymphknotenentfernung ist indiziert, sollte es nicht zu einem Größenrückgang binnen 4 – 6 Wochen oder einer Größennormalisierung binnen 8 – 12 Wochen gekommen sein. Bei Progredienz der Lymphknotenschwellungen sowie Auftreten von B-Symptomen ist immer die baldmöglichste Entfernung eines verdächtigen Lymphknotens *in toto* anzustreben, um durch histologische, immunhistologische und mikrobiologische Untersuchungen (Anzüchtung, PCR) die Diagnose zu sichern.

Bei dringendem Verdacht auf eine maligne Erkrankung — entweder aufgrund des Lymphknotenbefundes und der Anamnese (Tab. 8), klinischer Zusatzbefunde oder der durchgeführten Basis-/Zusatzdiagnostik — sind gezielte Staging-Untersuchungen erforderlich, die an einem hierfür spezialisierten, pädiatrisch-onkologischem Zentrum durchgeführt werden sollen, um Wiederholungsuntersuchungen zu vermeiden. Bei Verdacht auf Non-Hodgkin-Lymphome sollte initial eine Diagnosefindung durch Knochenmark-, Pleura- oder Aszitespunktion vor operativer Lymphknotenentfernung erfolgen.

Tabelle 8:
Unterscheidungskriterien benigner und maligner Lymphknotenschwellungen

Eher benigne		eher maligne
inguinal, zervikal ventral des M. sternocleidomastoideus	Lokalisation	supraklavikulär, axillär, zervikal dorsal des M. sternocleidomastoideus
meist <1 cm (1,5 – 2 cm Kieferwinkel)	Größe	>2 cm (2,5 cm Kieferwinkel)
weich	Konsistenz	unterschiedlich, oft derb
ja, unverbindlich	Schmerz	nein
ja	Verschiebbarkeit	unterschiedlich, meist schlecht
unterschiedlich	Allgemeinsymptome	unterschiedlich
langsam	Verlauf	unterschiedlich, meist progredient
ovale Form (S/L-Achse <0,5) hiläre Vaskularisation	Ultraschall	runde Form (S/L-Achse >0,5) periphere oder gemischte Vaskularisation

Bei malignen Erkrankungen ist neben histologischen und immunhistologischen Untersuchungen auch die Asservierung von vitalem Tumorgewebe für weitergehende zytogenetische und molekularbiologische Untersuchungen wie auch für die Etablierung von Zelllinien wünschenswert (*Tab. 9*). Aus diesen Untersuchungen ergeben sich Zusatzinformationen für die exakte histologische und immunologische Klassifizierung maligner Lymphome, die Voraussetzung für eine sachgerechte Therapie ist.

Aus den genannten Gründen ist bei der Planung einer Lymphknotenentfernung eine vorherige Absprache mit dem Pathologen dringend zu empfehlen (Anwesenheit des Pathologen bei der OP, Asservierung von Frischmaterial, Probenaufarbeitung sowie Materialteilung durch den Pathologen)

Tabelle 9:

Aufbereitung und Versendung des Biopsiematerials (im Zweifelsfall mit den entsprechenden Laboratorien vorab klären)

Untersuchung	Probenaufbereitung
1. Zytomorphologie	Biopsie: Tupfpräparate Knochenmark: Ausstriche Ergüsse: Zytozentrifugenpräparate
2. Histologie	Biopsie: Fixierung in Formalin
3. Immunhistochemie	Biopsie: schockgefroren in flüssigem Stickstoff und Formalinfixierung
4. Immunphänotypisierung vitaler Tumorzellen	- Biopsie: in Kulturmedium - Knochenmark und/oder Punktatflüssigkeit: mit Heparinzusatz - Lymphknoten: Schüttelwasser
5. Molekulargenetik	wie 4.
6. Zytogenetik	wie 4.

Tabelle 10: Adressverzeichnis (Auswahl)

Referenzpathologie für Non-Hodgkin-Lymphome und Hodgkin-Lymphome	Panel Referenzhämatopathologen: z. B. Prof. Dr. med. W. Klapper (Kiel), Prof. Dr. med. A. Feller (Lübeck), Prof. Dr. med. M.-L. Hansmann (Frankfurt), Prof. Dr. med. P. Möller (Ulm), Prof. Dr. med. A. Rosenwald (Würzburg), Prof. Dr. med. H. Stein (Berlin)
Studienzentrale NHL-BFM-Studien	PD Dr. med. W. Wößmann, Universitäts-Kinderklinik, Feulgenstraße 12, 35385 Gießen Frau PD Dr. med. B. Burkhardt, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster
Studienzentrale GPOH-HD/EuroNet-PHL-Studien (Hodgkin-Lymphome)	Prof. Dr. med. D. Körholz, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Kinderheilkunde, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)
Immunphänotypisierung	Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig, Robert-Rössle-Klinik am MDC, Abt. für Medizinische Onkologie und Angewandte Molekularbiologie, Immunologisches Zellmarkerlabor, Lindenberger Weg 80, 13122 Berlin
Zytogenetik	Frau Prof. Dr. med. B. Schlegelberger, Institut für Institut für Zell- und Molekularpathologie der MHH, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Weiterführende Literatur

Artikel

1. Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol.* 184(5): 1691-9, 2005
2. Benesch M, Kerbl R, Wirnsberger A, Stünzner D, Mangge H, Schenkeli R, Deutsch J. Peripheral lymphadenopathy in childhood--recommendations for diagnostic Evaluation. *Klin Padiatr.* 212(5): 277-82, 2000
3. Dragoni F, Cartoni C, Pescarmona E, Chiarotti F, Puopolo M, Orsi E, Pignoloni P, De Gregoris C, Mandelli F. The role of high resolution pulsed and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy: results of multivariate analysis. *Cancer.* 85(11): 2485-90, 1999
4. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 58(6): 1313-20, 1998
5. Friedmann AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatr Rev.* 29(2): 53-60, 2008
6. Ghirardelli ML, Jemos V, Gobbi PG. Diagnostic approach to lymph node enlargement. *Haematologica.* 84(3): 242-7, 1999
7. Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc.* 75(7): 723-32, 2000
8. Knight PJ, Mulne AF, Vassy LE. When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes? *Pediatrics.* 69(4): 391-6, 1982
9. Leung AK, Robson WL. Childhood cervical lymphadenopathy. *J Pediatr Health Care.* 18(1): 3-7, 2004
10. Nield LS, Kamat D. Lymphadenopathy in children: when and how to evaluate. *Clin Pediatr (Phila).* 43(1): 25-33, 2004
11. Twist CJ, Link MP. Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am.* 49(5): 1009-25, 2002

Bücher

1. Kliegman R, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (Hrsg.). *Nelson's Textbook of Pediatrics.* 2007. 18. Aufl., WB Saunders.
2. Michalk D, Schönau E (Hrsg.) *Differentialdiagnose Pädiatrie.* 2011. 3. Aufl. Elsevier.
3. Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux S IV, Ginsburg D, Nathan DG (Hrsg.). *Oncology of Infancy and Childhood.* 2009. Elsevier.
4. Sills RH, Hochberg Z (Hrsg.). *Practical Algorithms in Pediatric Hematology and Oncology.* 2003. Karger, Basel.

Verfahren zur Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Autoren

Alexander Claviez (Kiel; Koordination), Hans-Jürgen Laws (Düsseldorf), Tim Niehues (Krefeld), Ulrich Kaiser (Hildesheim), Horst Schrotten (Mannheim), Volker Schuster (Leipzig)

Mitglieder der Expertengruppe

A. Claviez, Kiel (pädiatrische Onkologie), U. Kaiser, Hildesheim (internistische Onkologie), D. Körholz, Halle (pädiatrische Onkologie), H.-J. Laws, Düsseldorf (pädiatrische Onkologie, pädiatrische Immunologie), T. Niehues, Krefeld (pädiatrische Onkologie, pädiatrische Immunologie), H. Schroten, Mannheim (pädiatrische Infektiologie), V. Schuster (pädiatrische Infektiologie, pädiatrische Immunologie, pädiatrische Rheumatologie)

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Aktualisierung 2012

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator eingearbeitet.

Leitlinienkoordination

Ursula Creutzig (Hannover), Thomas Lehrnbecher (Frankfurt)

Erstellungsdatum:	1997
Überarbeitung von:	05/2012
Nächste Überprüfung geplant:	05/2017

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**