

Serie: Vom Symptom zur Diagnose

Lymphadenitis colli – ein Leitfaden für das diagnostische und therapeutische Vorgehen



Dr. med.
Markus Hufnagel
Prof. Dr.
Reinhard Berner

Die Lymphadenitis colli ist in den allermeisten Fällen infektiös bedingt, allerdings gelingt der Erregernachweis nur selten

Vergrößert tastbare Lymphknoten im Halsbereich sind ein häufiges Symptom in der pädiatrischen Praxis, das nicht selten zu Verunsicherungen – sowohl auf Seiten des Patienten/der Eltern, aber auch des behandelnden Arztes – bezüglich der Genese der Erkrankung und der notwendigen Diagnostik führt. Eine Überdiagnostik verursacht eine Verschwendung von Ressourcen (Zeit, Kosten) und unnötige Schmerzen (Blutentnahmen, Biopsien), wohingegen eine unterlassene Diagnostik die Prognose einer möglichen malignen Erkrankung verschlechtern kann oder den Beginn einer notwendigen kausalen Therapie unnötigerweise verzögert. Lymphknotenschwellungen im Kindesalter sind vor allem infektiöser Natur, aber sie gehören auch zu den häufigsten Zeichen einer malignen Erkrankung.

Bei vergrößerten Lymphknoten muss zwischen einer *Lymphadenopathie* mit breiter Differentialdiagnostik und einer entzündlich-bedingten *Lymphadenitis* unterschieden werden. Unter einer Lymphadenopathie versteht man eine Vergrößerung von Lymphknoten mit eventuell veränderter Konsistenz und möglicher Schmerzhaftigkeit, die Lymphadenitis beschreibt entzündlich-veränderte vergrößerte und in der Regel schmerzhafte Lymphknoten. Im Halsbereich wird ab einer Größe von 1 cm Durchmesser von vergrößerten Lymphknoten gesprochen.

Epidemiologie

Kinder weisen vor allem innerhalb der ersten 5 Lebensjahre häufig vergrößerte Lymphknoten auf, da ihr Immunsystem konstant mit Umweltantigenen und Mikroorganismen konfrontiert wird und Lymphknoten die erste Abwehrstation beim Aufbau eines immunologischen Gedächtnisses darstellen. In einer älteren Zusammenstellung hatten 44% aller Kinder unter 5 Jahren im Rahmen einer pädiatrischen Routinevorstellung vergrößerte zervikale Lymphknoten, bei Vorstellungen mit Beschwerden wiesen sogar 64% der Patienten eine Lymphadenopathie auf [1]. Die Prävalenz von Lymphadenopathien variiert mit dem Lebensalter und der anatomischen Lokalisation. Kleine occipitale und retroaurikuläre Lymphknoten sind im Säuglingsalter häufig, während zervikale Lymphknoten häufiger jenseits des 2. Lebensjahres auftreten.

Pathogenese

Folgende pathogenetische Faktoren führen zu einer Vergrößerung von Lymphknoten:

- Zelluläre Proliferation von ortsständigen Zellen im Lymphknoten auf einen Antigenstimulus oder eine maligne Transformation
- Einwandern von Zellen in den Lymphknoten (z.B. Immun- oder Tumorzellen)
- Ablagerung von Fremdmaterialien (z.B. Lipide) innerhalb von Makrophagen

- Vaskuläre Erweiterung und Ödem
- Einschmelzung durch Nekrose

Ätiologische Ursachen einer Lymphknotenvergrößerung sind:

- Proliferation von Immunzellen auf ein infektiöses Agens (*infektiöse Lymphadenopathie*)
- Infektiöse Entzündungsreaktion im Lymphknoten (*infektiöse Lymphadenitis*)
- Proliferation von Immunzellen auf einen nicht-infektiösen Antigenstimulus (*immunologische Lymphadenopathie*)
- Neoplastische Proliferation von Lymphozyten oder Makrophagen (*Lymphom*)
- Infiltration von neoplastischen Zellen (*Metastase*)
- Infiltration von Makrophagen mit Ablagerung von Stoffwechselprodukten (*Speichererkrankung*).

Ätiologie

Über 80% der Lymphadenopathien im Kindesalter sind durch Infektionen verursacht. Genaue Daten liefern nur Studien mit Biopsieergebnissen [2, 3, 4], die aber in der Regel ein selektioniertes Patientengut darstellen und somit nicht notwendigerweise die Klientel der Primärversorgung wiedergeben. Häufigste Ursache in allen Studien ist eine unspezifische reaktive Hyperplasie (40–60%) ohne spezifische Diagnose oder Erregernachweis. Eindeutig als infektiös nachgewiesene Lymphadenitiden

sind für ein Drittel der Fälle verantwortlich. Die reaktiven Hyperplasien werden in den überwiegenden Fällen ebenfalls als infektiös verursacht angesehen. Das Verhältnis zwischen primärer Infektion durch ein lymphotropes infektiöses – meist virales – Agens oder einer bakteriellen Lymphadenitis colli variiert je nach Studie. In einer Studie aus Polen überwogen die bakteriellen Superinfektionen [3] im Verhältnis 10:1, während im Studienkollektiv aus Boston [2] und Cape Town [4] umgekehrt proportional die primären Infektionen dominierten.

Größte Besorgnis bei vergrößerten Lymphknoten bereitet Patienten/Eltern und betreuenden Ärzten die Möglichkeit einer malignen Erkrankung. Die Prävalenz der malignen Lymphadenopathie im Kindesalter ist jedoch niedrig (1–13% [2, 3, 4]), vor allem in einem nicht selektierten Patientengut einer pädiatrischen Praxis und in der hauptsächlich betroffenen Altersklasse der Vorschulkinder sollten diese Fälle sehr selten sein. Warnhinweise auf eine maligne Erkrankung sind supraklavikuläre Lokalisation, generalisierte Lymphadenopathie ohne eindeutige Ursache, ungeklärter Gewichtsverlust über 10%, Blutbildveränderungen (Anämie, Thrombozytopenie), Erhöhung der Blutsenkung und pathologischer Röntgen-Thorax ohne begleitenden Infekt der Atemwege.

Andere immunologische, endokrinologische und metabolische Erkrankungen sind seltene Ursachen einer zervikalen Lymphadenopathie. Tabelle 1 listet die möglichen Ursachen einer zervikalen Lymphadenopathie im Kindesalter auf.

Differentialdiagnostisches Vorgehen

Ausgangspunkt aller differentialdiagnostischen Überlegungen bei einer Lymphknotenschwellung sind folgende klinische Charakteristika, die bei jedem Patient anamnestisch und klinisch erhoben werden müssen:

1. **Ort:** *lokalisiert* vs. *generalisiert*. Bei lokalisierter Lymphknotenschwellung ist eine Unterscheidung zwischen *einseitigem* vs. *beidseitigem* Befall bei den differentialdiagnostischen Überlegungen hilfreich.
2. **Größe**
3. **Konsistenz:** *weich* vs. *derb* oder *hart*
4. **(Druck-)Schmerzhaftigkeit**
5. **Verschieblichkeit** auf der Unterlage bzw. **Verbackensein** untereinander
6. **Verlauf:** *akut* (weniger als 14 Tage bestehend) vs. *chronisch* (länger als 14 Tage bestehend) mit/ohne *Progression*

Erkrankungsgruppen	Erkrankungen
Infektion	
Bakteriell	Aktinomykose, anaerobe Bakterien , Anthrax, atypische Mykobakteriose , Bartonella spp. (Katzenkratzkrankheit) , Borreliose (Lyme-Erkrankung), Brucellose, <i>Chlamydien spp.</i> , Diphtherie, Francisella tularensis (Tularämie) , <i>Haemophilus spp.</i> , Gram-negative Bacilli, Leptospirose, Lues, Lymphogranuloma venereum, Mycoplasma pneumoniae , <i>Nocardia spp.</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , Rattenbissfieber, Staphylococcus aureus , <i>Streptococcus agalactiae</i> , Streptococcus pyogenes , <i>Streptococcus viridans</i> , Tuberkulose , Typhus, <i>Yersinia pestis</i>
Fungal	Aspergillose, Blastomykose, Coccidioidomykose, Cryptokokkose, Histoplasmose, Paracoccidioidomykose, Sporotrichose
Parasitär	Filariasis, Leishmaniasis, Malaria, Toxoplasmose, Trypanosomiasis
Viral	Adenoviren , CMV , Dengue-Fieber-Virus, Enteroviren , EBV , Hepatitis B-Virus, Herpes simplex-Virus, Humanes Herpes-Virus 6/8, HIV , Influenzaviren , Masernvirus, Mumpsvirus, Parvovirus B19, Rhinoviren , Rötelnvirus
Maligne Lymphoproliferation	Leukämie , M. Hodgkin , Non-Hodgkin-Lymphom
Maligne Infiltration	Metastasen (z.B. Nephroblastom, Plattenepithelcarcinome, Sarkome)
Immunologisch	
Autoimmunologisch	Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom, Churg-Strauss-Erkrankung, Dermatomyositis, Kawasaki-Erkrankung, Juvenile idiopathische Arthritis (v.a. M. Still), Sarkoidose, Systemischer Lupus erythematodes
Immunologisch-lymphoproliferativ	Chronisch-granulomatöse Erkrankung, Castleman-Erkrankung, Hereditäre Fiebersyndrome, Kikuchi-Syndrom, Lymphohistiozytose, Posttransplantations-proliferative Erkrankung, Postvaktion, Rosai-Dorfman-Erkrankung, Serumkrankheit
Medikamentös	Allopurinol, Aspirin, Atenolol, Barbiturate, Captopril, Carbamazepine, Cephalosporine, Dapson, Gold, Hydralazin, Iodid, Isoniazid, Penicilline, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Procainamid, Pyrimethamin, Quinidin, Sulfonamide, Sulindac, Tetracycline
Speichererkrankung	Amyloidose, Lipidspeichererkrankungen (z.B. M. Gaucher, M. Niemann-Pick)
Endokrinologisch	Addison-Erkrankung, Hypo- und Hyperthyreoidismus

Tab. 1: Ätiologische Ursachen für zervikale Lymphadenopathien in alphabetischer Reihenfolge, häufige Erkrankungen sind hervorgehoben

Kommt eine infektiöse Ursache in Frage, muss spezifisch nach folgenden Konstellationen gefragt werden:

- *Lokale Infektsymptome* im Drainagegebiet der betroffenen Lymphknoten (siehe auch Tab. 2)
- *Kontakt zu Infektionserkrankungen* in der Umgebung (z.B. okzipitale Lymphknotenschwellung und Rötelfälle in der Umgebung)
- *Nahrungsmittlexposition* (z.B. unpasteurisierte Milchprodukte bei Brucellose)
- *Tierkontakte* incl. Insektenstiche (z.B. Nagetiere bei Tularämie, Katzen bei Katzenkratzkrankheit)
- Impfstatus
- *Reiseanamnese* (tropenspezifische Lymphadenitiden, z.B. Trypanosomiasis)
- *Geschlechtsverkehr* bei Jugendlichen und Adoleszenten (z.B. Risiko für HIV und andere sexuell-übertragene Erkrankungen)

Darüber hinaus muss die Einnahme von *Medikamenten* mit potentieller Immunproliferation eruiert werden (siehe Tab. 1).

In den meisten Fällen einer Abklärung von Lymphknotenvergrößerungen erlauben Anamnese und klinischer Befund eine ätiologische Zuordnung und entscheiden über die Notwendigkeit einer weiteren Diagnostik.

Die Abklärung einer zervikalen Lymphknotenschwellung erfolgt schrittweise. Die erste Frage, die zunächst beantwortet werden muss, ist, ob eine „*physiologische*“ oder eine *pathologische* Lymphadenopathie vorliegt.

Frage 1: „physiologische“ vs. pathologische Lymphadenopathie

Liegt eine „physiologische“ Lymphadenopathie vor, kann auf eine weiterführende Diagnostik verzichtet werden. Hinweise auf eine „physiologische“ Lymphadenopathie sind:

- Größe unter 1 cm (bzw. unter 1,5–2 cm im Kieferwinkel). Die Größenangaben sind nicht absolut, sondern als Anhaltspunkt und immer im Kontext mit weiteren Charakteristika zu sehen!
- Weiche, elastische Konsistenz
- Gute Verschieblichkeit
- Fehlender Schmerz (spontan oder auf Druck)
- Fehlende lokale Entzündungsreaktion
- Patient im Kleinkind- oder frühen Schulalter

Alle anderen Befundkonstellationen weisen auf eine pathologische Veränderung hin. Bestehen anamnestisch oder klinisch Zeichen einer pathologischen Lymphknotenschwellung, wird in einem zweiten Schritt zwischen einer lokalisierten oder generalisierten Lymphadenopathie unterschieden.

Frage 2: lokalisierte vs. generalisierte Lymphadenopathie

Lymphknotenschwellungen im Halsbereich können lokalisiert oder als Teil einer generalisierten Lymphadenopathie auftreten. Deshalb gilt es, immer *alle Lymphknotenstationen* zu untersuchen incl. Ultraschalluntersuchung des Abdomens und ggf. einer Röntgenuntersuchung des Thorax. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass ein lokalisiertes Auftreten Erstsymptom einer generalisierten Lymphadenopathie sein kann, weshalb Verlaufsuntersuchungen bei initial nicht eindeutiger Diagnose unabkömmlich sind.

Eine **lokalisierte Lymphadenopathie** erfordert immer eine genaue Inspektion aller Regionen, die im Abflussgebiet des betroffenen Lymphknotens liegen. Dabei ist auf Haut- und Schleimhautveränderungen, potentielle Eintrittspforten und andere Entzündungszeichen (z.B. Zahnkaries, Gelenkschwellungen u.a.) zu achten. Dazu ist die Kenntnis der anatomischen Drainagegebiete nötig (Tab. 2 und Abb. 1).

Tab. 2: Lymphatischer Abfluss im Kopf- und Halsbereich (siehe auch Abb. 1)

Lymphknotengruppe	Anatomische Abflussgebiete
Occipital	Hintere Kopfhaut, äußeres Ohr
Postaurikulär	Parietale und temporale Kopfhaut
Präaurikulär	Vordere und temporale Kopfhaut, Orbita, vorderer äußerer Gehörgang, Ohrmuschel, laterale Konjunktiven
Parotidal	Stirn und temporale Kopfhaut, Mittelgesicht, äußerer Gehörgang, Mittelohr, Gaumen, Gl. parotis
Submandibulär	Wange, seitliche Nase, Unterlippe, vordere Zunge, Wangenschleimhaut, Mundboden, Kieferhöhle, Gl. submandibularis
Submental	Zentrale Unterlippe, vorderer Mundboden
Retromandibulär	Nase, Pharynx, supraglottischer Larynx, Tonsillen, Hypopharynx, hintere Zunge, Gl. parotis
Oberflächlich jugulär	Unterer Larynx, unterer äußerer Gehörgang, Gl. parotis
Tief jugulär – superior	Tonsillen, Adenoide, hintere Kopfhaut, Nacken, Zunge, Hypopharynx, Larynx, Schilddrüse, Gaumen, Nasenschleimhaut, Ösophagus, paranasale Sinus, andere zervikofaziale Lymphknoten
Tief jugulär – inferior	Nacken, oberflächliche Pektoralisregion, infraglottischer Larynx, Schilddrüse, oberer Ösophagus, superiore tiefe juguläre Lymphknoten
Supraclavikulär	Thorax, Abdomen

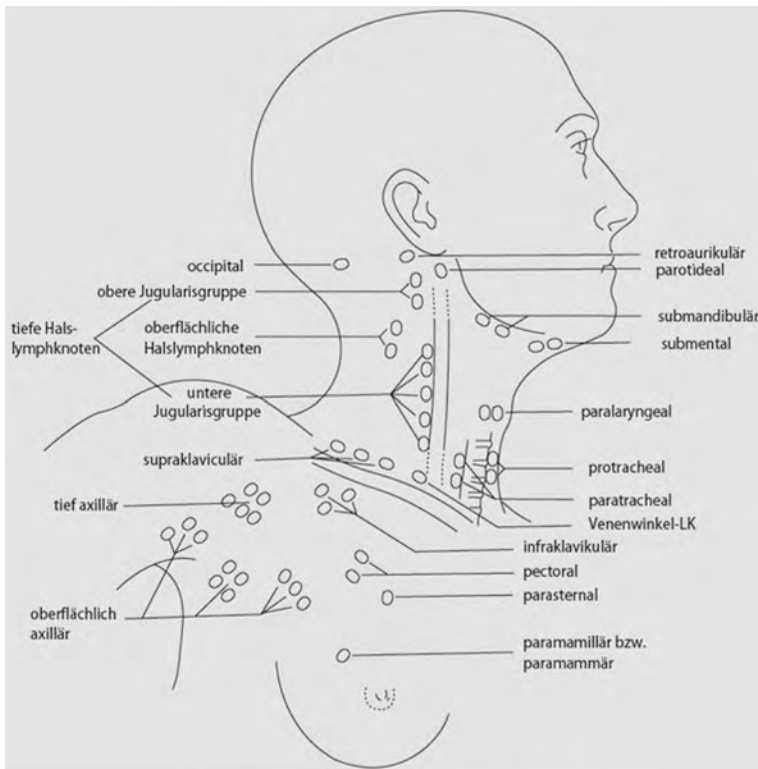


Abb. 1: Anatomie der Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich (Abbildung aus Monatsschrift Kinderheilkunde 2006;154:1133-1142)

Die dritte Frage, die es durch Anamnese und Untersuchungsbefund zu beantworten gilt, ist die Unterscheidung zwischen einem infektiös-reaktiven vs. malignen Geschehen. Beide Geschehen sind für die überwiegende Mehrheit der Lymphadenopathien im Kindesalter (ca. 95%) verantwortlich.

Frage 3: infektiös-reaktive vs. maligne Lymphadenopathie

Für einen *infektiös-reaktiven* Prozess einer Lymphadenopathie im Kindesalter sprechen:

- Jüngerer Alter, vor allem zwischen 3 und 5 Jahren
- Wechselnde Größe der Lymphknotenschwellung
- Zervikale Lokalisation vor dem M. sternocleidomastoideus

- Begleitende lokale Infektsymptome (z.B. Atemwegsinfekt, Hautläsionen, Neurodermitis u.ä.)
- Weiche Konsistenz, evtl. mit Fluktuation bei Einschmelzung
- Einzeln abgrenzbare Lymphknoten
- Gute Verschieblichkeit auf der Unterlage
- Druckschmerzhaftigkeit
- Lokale Entzündungsreaktion mit Überwärmung, Rötung, evtl. bläulich-livider Verfärbung

Der Verlauf ist nicht immer ein verlässlicher Differenzierungsparameter, da Infektionen sowohl akut (z.B. bakteriell-eitrige Lymphadenitis colli) als auch mit längerem Verlauf (z.B. atypische Mykobakterien, Katzenkratzkrankheit) auftreten können.

Im Gegensatz hierzu weisen *maligne* Lymphknotenvergrößerungen folgende Charakteristika auf:

- Alter oft jenseits des 5. Lebensjahres
- Größe über 2 cm
- Längerer Verlauf (Ausnahme: akuter Verlauf bei Non-Hodgkin-Lymphomen, die eine akute Infektion imitieren können!)
- Progression mit Größenzunahme
- Supraclaviculäre oder zervikale Lokalisation *hinter* dem M. sternocleidomastoideus
- Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Leistungsschwäche, Gewichtsverlust über 10%
- Harte Konsistenz (vor allem auf Metastasen hinweisend)
- Mehrere, miteinander verbackene Lymphknotenpakete (typisch für Lymphome)
- Keine Verschieblichkeit auf der Unterlage (vor allem bei Metastasen typisch)
- Keine Schmerzhaftigkeit (kann bei Lymphomen gering ausgeprägt sein)
- Keine lokale Entzündungsreaktion

Neben der Anamnese und dem Untersuchungsbefund hilft die Sonografie differentialdiagnostisch weiter. Sie sollte deshalb jeder weiteren Diagnostik vorangestellt werden. Tabelle 3 listet die wichtigsten sonografischen Unterscheidungsmerkmale.

Sprechen Anamnese, Untersuchungsbefund und die Sonografie für einen infektiösen Prozess, helfen vier „Szenarien“, die Differentialdiagnose einzugrenzen (*akut-einseitige, akut-beidseitige, chronisch-einseitige* und

Tab. 3: Sonografische Unterscheidungsmerkmale zwischen infektiös-reaktiver vs. maligner Lymphadenopathie

	Infektiös-reaktive Lymphadenopathie	Maligne Lymphadenopathie
Lymphknoten	Einzeln, nicht verbacken	Einzeln, miteinander verbacken
Größe	Jede Größe	Vor allem > 2 cm Durchmesser
Längs-Quer-Ratio	> 2	< 2
Form	Ovalär	Rundlich
Echogenität	Unterschiedlich	Echoarm
Homogenität	In der Regel inhomogen	Eher homogen
Anatomie	Erhalten mit intaktem Hilus und Marksinus	Zerstört mit fehlendem Hilus und Marksinus
Durchblutung	Variabel <i>Akut-entzündlich</i> → stark vermehrt <i>Subakut-chronisch</i> → gering vermehrt	Meist gering

chronisch-beidseitige Lymphadenitis, siehe Tab. 4). Dabei entstehen die Symptome der akut-entzündlichen Erkrankungen innerhalb weniger Tage, die der subakut- bis chronisch-entzündlichen nach Wochen, eventuell Monaten (i.d.R. > 2 Wochen).

Akute einseitige Lymphadenitis colli

Die akute bakterielle Lymphadenitis colli ist der Hauptvertreter der akut-einseitigen Lymphadenitiden. Sie wird durch typische „pyogene“ Erreger wie *S. aureus*, *S. pyogenes*, aber auch Anaerobier der Mundflora verursacht und ist oft Folge eines Infektfokus im Drainagebereich der betroffenen Lymphknoten (z.B. obere Atemwegsinfekte, Impetigo, dentaler Fokus). Die häufigste Lokalisation ist submandibulär (> 50% der Fälle). Die Patienten haben häufig Fieber und der Lokalbefund zeigt eine lokale Entzündungsreaktion mit Rötung (Abb. 2), Druckschmerz und ggf. Fluktuation bei beginnender Einschmelzung. Letztere kann sicherer sonografisch als klinisch nachgewiesen werden. Laborchemisch können eine Leukozytose und eine Erhöhung der systemischen Entzündungsparameter CRP und BSG vorliegen. Therapie der Wahl ist eine systemische Antibiotikatherapie, deren Ansprechen auch differentialdiagnostisch verwertet wird. Bei jeder akut aufgetretener, einseitiger Lymphadenitis colli kann ein ausreichend langer (d.h. mindestens 10-tägiger) antibiotischer Therapieversuch vor jeder weiterer Diagnostik erfolgen, vor allem bei Fieber, reduziertem Allgemeinzustand und lokalem Druckschmerz. Antibiotika der Wahl sind orale Cephalosporine der Cefadroxil-Gruppe und Clindamycin (v.a. in Regionen mit „community-acquired“ Methicillin-resistentem *S. aureus*, CA-MRSA). Besteht der Verdacht auf eine Mitbeteiligung anaerober Bakterien am Infektionsprozess, wird neben Clindamycin auch Amoxicillin + Clavulansäure eingesetzt. Bei deutlich beeinträchtigtem Allgemeinzustand sollte die Therapie initial parenteral erfolgen, in diesem Fall kommen neben den Cephalosporinen der Cefuroxim-Gruppe auch Oxacilline zum Einsatz. Bei V.a.



Abb. 2: Akute bakterielle Lymphadenitis colli rechts bei einem 4-jährigen Jungen.

CA-MRSA und reduziertem Allgemeinzustand wird zusätzlich die Gabe von Vancomycin empfohlen. Eine seltene, aber schwerwiegende Begleitkomplikation bei Lymphadenitis colli ist das Lemierre-Syndrom. Darunter versteht man eine sekundäre septische Thrombophlebitis der V. jugularis interna im Rahmen einer akuten oropharyngealen Infektion mit der Gefahr metastatischer Absiedelungen. Häufigster kausaler Erreger ist *Fusobacterium necrophorum*, ein anaerobes, gram-negatives Bakterium. Antibiotika der Wahl sind hier Clindamycin, Metronidazol oder Ampicillin-Sulbactam bzw. Amoxicillin-Clavulansäure. Auch andere, klassische „pyogene“ Erreger wie *S. aureus* oder *S. pyogenes* können ein Lemierre-Syndrom auslösen. Bei Abszedierung muss neben der antibiotischen Therapie eine operative Inzision und Drainage mit mikrobiologischer Materialgewinnung (für Kultur und ggf. PCR) durchgeführt werden.

Bei akuter einseitiger Lymphadenitis colli – auch ohne Fieber – sollte immer eine 10–14-tägige Antibiotikatherapie erwogen werden

Klinik	Häufige Erreger	Seltene Erreger	Sehr seltene Erreger
Akut einseitig	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Anaerobe Bakterien	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus viridans</i> Gram-negative Bacilli	<i>Francisella tularensis</i> <i>Yersinia pestis</i>
Akut beidseitig bzw. generalisiert	Epstein-Barr-Virus Cytomegalie-Virus Adenovirus Enterovirus Rhinovirus Influenzavirus <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Humanes Herpesvirus 6 Parvovirus B19	Rötelnvirus Masernvirus Mumpsvirus <i>Corynebact. diphtheriae</i>
Chronisch einseitig	Atypische Mykobakterien Bartonella spp.	<i>Mycobact. tuberculosis</i> Actinomyces spp.	<i>Nocardia</i> spp. Sporotrichosis spp. Aspergillus spp.
Chronisch beidseitig bzw. generalisiert	Epstein-Barr-Virus Cytomegalie-Virus	Humanes Immundef.-Virus <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Treponema pallidum</i>	<i>Brucella</i> spp. <i>Histoplasma</i> spp.

Tab. 4: Infektiöse Ätiologie der zervikalen Lymphadenopathie

Bei subakuter bis chronischer einseitiger Lymphadenitis colli sollte immer ein Tuberkulin-Hauttest erfolgen

Keine Lymphknotenbiopsie bei V.a. atypische Mykobakterieninfektion wegen der Gefahr einer überschießenden Immunreaktion

Das **ulzeroglanduläre Fieber**, verursacht durch *Francisella tularensis*, dem Erreger der **Tularämie** ist in Deutschland selten, allerdings wird in jüngster Zeit eine Zunahme der Fälle (auch im Kindesalter) beobachtet [5]. Die Ansteckung erfolgt über direkten Kontakt mit Nagetieren (sog. Hasenpest) oder über Insektenstiche. An der Inokulationsstelle zeigt sich nach wenigen Tagen eine Papel, später im Verlauf eine Ulzeration. Die Lymphknotenschwellung entwickelt sich subakut über 1–2 Wochen und führt häufig zur Ulzeration und Abszedierung. Die Diagnose wird entweder serologisch (in Speziallaboren) oder kulturell bzw. mittels PCR aus Biopsiematerial gestellt. Therapie der Wahl ist intravenöses Gentamicin.

Empfohlene Diagnostik bei *akuter einseitiger Lymphadenitis colli*:

- Differentialblutbild, CRP, BSG
- Antibiotikatherapie ex juvantibus über 10–14 Tage

Chronische einseitige Lymphadenitis colli

Sie entwickelt sich schleichend über mehrere Wochen und ist in erster Linie durch nicht-pyogene Bakterien verursacht.

Häufige Ursache im Kleinkindesalter ist eine Lymphknoteninfektion durch **atypische / nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM)**. Die Erreger kommen ubiquitär vor und werden oral, in erster Linie über Erde oder Schmutz aufgenommen. Man vermutet einen Zusammenhang zu Schleimhautläsionen z.B. im Rahmen des Zahnwechsels. Bei älteren Patienten sollte auch nach einer Ingestion von unpasteurisierten Milchprodukten gefragt werden. Die Infektion tritt in über 90% der Fälle einseitig auf und meist sind submandibuläre Lymphknoten (60–70%) betroffen. Die Schwellung entwickelt sich langsam über mehrere Wochen und bereitet den Kindern typischerweise keine Schmerzen. Bei oberflächlicher Lage imponiert eine rötlich-livide Verfärbung und der Lymphknoten neigt dann zur Perforation (Abb. 3). Diagnostisch hilft neben der typischen Klinik und dem klas-

sischen Alter (2.–5. Lebensjahr) die positive Kreuzreaktivität im Tuberkulin-Hauttest. Bei subakuter bis chronischer einseitiger zervikaler Lymphknotenschwellung sollte immer ein Tuberkulin-Hauttest angelegt werden! Die Diagnose wird durch den Erregernachweis in Kultur oder mittels PCR bestätigt. Als Material wird perforiertes Sekret (soviel wie möglich zur Steigerung der Sensitivität gewinnen) oder ein Lymphknotenresektat verwendet. Eine Biopsie des Lymphknotens sollte unterbleiben, da sonst die Gefahr einer Immunreaktivierung des verbliebenen Lymphknotengewebes mit überschießender Entzündungsreaktion oder eine Hautfistelbildung droht. Bei Möglichkeit einer kompletten Entfernung aller betroffenen Lymphknoten ist die frühzeitige (möglichst innerhalb von 6 Wochen) chirurgische Intervention die erste therapeutische Option mit hoher Heilungsrate (96%) und gutem kosmetischen Ergebnis [6]. Eine sichere komplette Entfernung ist aufgrund der submandibulären Lage mit Nähe zu lebenswichtigen Gefäßen und Nerven allerdings nur selten möglich. Alternativ kann der Spontanverlauf abgewartet werden, da die Infektion immer ausheilt. Der Verlauf ist dann langwierig (Monate bis 2 Jahre) und das kosmetische Ergebnis mit eventueller Fistelung nicht sicher vorhersehbar. Eine reine Inzision und Drainage sollte wegen der höheren Gefahr einer Fistelbildung (s.o.) unterbleiben. Der Effekt von antimykobakteriellen Substanzen (z.B. Azithromycin oder Clarithromycin plus Rifabutin, Rifampicin oder Ethambutol) ist nicht gesichert, da der natürliche Verlauf nicht sicher verkürzt wird. Eine mögliche Indikation ist die inkomplette operative Entfernung [7].

Im Vergleich zur atypischen Mykobakterieninfektion ist eine **Hals-Lymphknoten-Tuberkulose** (auch als Skrofula bezeichnet) in Deutschland sehr selten. Meist handelt es sich um eine Ausbreitung per continuitatem einer pulmonalen *M. tuberculosis*-Infektion aus der Lungenspitze, selten um Folge einer oralen Ingestion von *M. tuberculosis* oder auch *M. bovis*. Die Lymphknotenschwellung ist typischerweise schmerzlos und neigt zur Fistelbildung. Hinweise auf die Genese liefern pulmonale Begleitsymptome (chronischer Husten), Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Im Kindesalter ist in über 90% der Fälle der Indexfall in der Familie zu finden, weshalb der Familienanamnese eine zentrale Bedeutung zukommt. Diagnostisch kommen Tuberkulin-Hautteste und Interferon-gamma Release Assays (IGRA) mit verbesserter Spezifität zum Einsatz. Ein Röntgen-Thorax ist obligat, bei negativem Befund ist ggf. zusätzlich ein Lungen-CT indiziert. Im Gegensatz zur atypischen Mykobakterien-Infektion muss die Erregerdiagnostik bei Verdacht auf eine Lymphknotentuberkulose erzwungen werden, d.h. Biopsie oder Magensaftanalyse mit mikrobiologischer Untersuchung (Kultur, PCR, Resistenztestung). Dies gilt insbesondere bei fehlendem Indexfall. Nach Diagnosestellung wird antituberkulostatisch für 6 Monate therapiert (Dreifach-Therapie mit Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP) und Pyrazinamid für 2 Monate, anschließend Zweifach-Therapie mit INH und RMP für weitere 4 Monate).

Abb. 3: Submandibuläre Lymphadenitis colli links durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien bei einem 18 Monate alten Jungen.



Nach Kratzverletzung durch Katzen im Gesichtsbereich kann in jedem Lebensalter eine zervikale Lymphadenitis durch verschiedene Bartonellen-Spezies (in erster Linie *Bartonella henselae*), den Erregern der **Katzenkratzkrankheit**, die Folge sein. Erregerreservoir sind eher jüngere als ältere Katzen, da die Konzentration der Erreger im Speichel der jungen Katzen höher ist. An der Inokulationsstelle bildet sich nach einer Inkubationszeit von 3–10 Tagen eine Papel, zeitgleich mit einer narbigen Abheilung dann eine lokale Lymphknotenschwellung, die sich wenig schmerzhaft mit mäßiger Entzündungsreaktion zeigt. Ein Drittel der Patienten weist Allgemeinsymptome wie Fieber auf. Disseminierte Infektionen mit Hepatopathie und weiterem Organbefall sind bei immunkompetenten Patienten die Ausnahme. Die Diagnose wird serologisch gestellt. Wird aus anderen Verdachtsgründen eine Biopsie durchgeführt, kann die Diagnose auch mittels Immunfluoreszenz (IFT) erfolgen. In der Regel ist nach Diagnosestellung keine Therapie notwendig, da die Infektion bei normaler Immunabwehr folgenlos ausheilt. Die Abheilungsrate kann möglicherweise durch eine antibiotische Therapie mit Azithromycin oder Clarithromycin bzw. Rifampicin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Ciprofloxacin beschleunigt werden [8]. Bei disseminierter Bartonellen-Infektion gilt die Antibiotikatherapie als indiziert. Zur Entlastung bei schmerzhafter Lymphknotenschwellung kann – bei gesicherter Diagnose und Ausschluss einer Infektion durch atypische Mykobakterien – auch eine Inzision und Drainage bzw. eine Resektion erfolgen.

Empfohlene Diagnostik bei *chronischer einseitiger Lymphadenitis colli*:

- Tuberkulin-Hauttest, falls positiv, dann IGRA zur Differenzierung zwischen NTM und klassischer Tuberkulose
- Röntgen-Thorax
- Transaminasen
- Serologie auf Bartonellen und Toxoplasmose (die auch einmal einseitig auftreten kann)
- Lymphknoten-Biopsie bzw. -Resektat mit Histologie, Kultur incl. Tuberkulose, PCR, IFT auf Bartonellen (bei V.a. Malignom auch Immunhistochemie, Zytomorphologie, Zytogenetik, Molekulargenetik)

Akute beidseitige Lymphadenitis colli

Akute beidseitige zervikale Lymphknotenschwellungen im Kindesalter sind meist Folge bzw. Begleiterscheinung einer **viralen Infektion der oberen Atemwege** (siehe Tab. 4). Die Lymphknoten sind klein, wenig druckschmerzhaft ohne lokale Rötung und symmetrisch bzw. generalisiert verteilt. Fast immer bestehen Begleitsymptome (z.B. Rhinopharyngitis, Exanthem), oft auch Fieber. Der Verlauf kann sich protrahiert über Wochen hinziehen. Bei fehlenden therapeutischen Optionen kann eine weiterführende Diagnostik in der Akutphase entfallen, wenn eine Diphtherie anamnestisch-klinisch ausgeschlossen ist. Bei **Diphtherie-Verdacht** (blutiger Schnupfen, weiß-gelbe, schwer lösbare Beläge auf geschwollenen Tonsillen, Cäsarenhals, inspiratorischer

Stridor) muss ein Tonsillenabstrich kulturell untersucht werden und noch vor Diagnosesicherung eine antibiotische Therapie (Penicillin) eingeleitet und Diphtherie-Antitoxin verabreicht werden.

Chronische beidseitige Lymphadenitis colli

Die beiden häufigsten Auslöser einer infektiösen beidseitigen Lymphadenitis colli mit protrahiert-chronischem Verlauf über Wochen sind **EBV** und **CMV**. Befall der posterioren Halsregion oder generalisierte Lymphknotenschwellungen und Zusatzsymptome wie Hepatopathie oder Hepatosplenomegalie weisen in die Richtung der beiden Erreger. Klinisch nicht sicher zu trennen sind Infektionen durch **HIV**, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii* und – selten – **Brucellose**, weshalb bei der klinischen Konstellation eine serologische Diagnosesicherung erfolgen sollte. Auch eine **Hals-Lymphknotentuberkulose** kann einmal beidseitig auftreten und muss differentialdiagnostisch erfasst werden. Bei Auslandsaufenthalt und Immunsuppression erweitert sich die Differentialdiagnostik, da dann endemisch vorkommende Pilzinfektionen (z.B. Histoplasmose), tropenspezifische Infektionen (z.B. Trypanosomiasis) und opportunistische Erreger (z.B. Aspergillose) zusätzlich in Frage kommen.

Empfohlene Diagnostik bei *chronischer beidseitiger Lymphadenitis colli*:

- Serologie auf EBV, CMV, HIV, *Toxoplasma gondii*, ggf. *Treponema pallidum* oder Brucellose
- Tuberkulin-Hauttest, falls positiv, dann IGRA (zur Differenzierung NTM und klassische Tuberkulose)
- Röntgen-Thorax
- Blutbild, BSG, LDH, Transaminasen
- Lymphknoten-Biopsie bzw. -Resektat mit Histologie, Kultur, PCR, (bei V.a. Malignom Immunhistochemie, Zytomorphologie, Zytogenetik, Molekulargenetik)

Frage 4: Indikation zur Lymphknotenbiopsie

Eine immer im Einzelfall kritisch zu diskutierende Entscheidung ist die Frage nach einer notwendigen Lymphknotenbiopsie, zum sicheren Ausschluss oder seltener zur Bestätigung einer malignen Erkrankung.

Persistierende Lymphknotenschwellungen ohne eruierbare Ätiologie sind die häufigste Indikation für eine Lymphknotenbiopsie. Dabei zeigt sich nur in 20% eine behandelbare Erkrankung, in den seltensten Fällen ein Malignom [9]. Eine frühzeitige Biopsie ist bei folgenden Merkmalen indiziert:

- Atypische Lokalisation (z.B. supraclavikulär)
- Harte, indolente Konsistenz ohne Verschieblichkeit
- Gewichtsverlust > 10%, Leistungsknick, reduzierter Allgemeinzustand
- Anämie, Thrombozytopenie, LDH-Erhöhung
- Pathologischer Röntgen-Thorax (ohne Zeichen einer Infektion)
- Persistierende BSG-Erhöhung (vor allem nach Antibiotikatherapie)

Die Lymphknotenbiopsie ist immer dann indiziert, wenn eine maligne Lymphadenopathie nicht zweifelsfrei ausgeschlossen ist.

Persistierende Lymphknotenvergrößerungen von kleiner Größe (d.h. < 2 cm) ohne Entzündungsreaktion können einem Restzustand einer abgelaufenen Infektion entsprechen und sind durch eine irreversible Stroma-Hyperplasie mit dem histologischen Bild der reaktiven Hyperplasie erklärt. Sie müssen nicht biopsiert werden.

Fazit

Zervikale Lymphknotenschwellungen sind in der pädiatrischen Praxis häufig und im Kindesalter in ca. 90% der Fälle infektiös-reaktiv bedingt. Krankheitsdauer (*akut* vs. *chronisch*), Lokalisation (*einseitig* vs. *beidseitig*), Zusatzsymptome und Expositionsanamnese helfen bei der ätiologischen Einteilung und der Auswahl einer sinnvollen Diagnostik bei Lymphadenitis colli. Zur Basisdiagnostik gehören Differentialblutbild, CRP, BSG, LDH, Harnsäure und ein Tuberkulin-Hauttest. Bei akutem, einseitigen Verlauf ist eine 10–14-tägige Antibiotikatherapie mit einem Staphylokokken-wirksamen Antibiotikum *ex juvantibus* vor weiterführender Diagnostik sinnvoll. Serologien sollten nur gezielt bei chronischen Verläufen (in erster Linie gegen EBV, CMV, Bartonellen, HIV und *Toxoplasma gondii*) eingesetzt werden, da sie nur selten diagnose- und therapieweisend und, unkritisch eingesetzt, mit nicht unerheblichen Kosten verbunden sind. Eine Lymphknotenbiopsie ist bei untypischer Lokalisation, harter Konsistenz, fehlender Verschieblichkeit, Gewichtsverlust > 10% und pathologischem Blutbild bzw. Röntgen-Thorax oder im Einzelfall nach individueller Abwägung indiziert.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzautor:

Dr. med. Markus Hufnagel
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
Sektion Pädiatrische Infektiologie, Immunologie und
Vakzinologie, Universitätsklinikum Freiburg
Email: markus.hufnagel@uniklinik-freiburg.de

Red.: Riedel