Genetik in der Lymphologie Teil 2: Klassifikation des primären Lymphödems

Bei einem signifikanten Anteil an Betroffenen lymphologischer Erkrankungen liegt eine genetische Ursache ihrer Krankheit zu Grunde. Im ersten Teil unserer Reihe „Genetik in der Lymphologie" haben wir Ihnen die Bedeutung einer genetischen Erkrankung und die Diagnostik dieser beschrieben. In diesem zweiten Teil möchten wir Ihnen die Systematik der Erkrankungen, die mit einem primären Lymphödem einhergehen näherbringen. In Teil drei werden Sie genaueres zu lymphovaskulären Malformationen erfahren.

Primäre Lymphödeme sind genetisch bedingte Lymphödeme. Im Kontrast zu diesen stehen die häufigeren sekundären Lymphödeme, die durch ein vorangegangenes Ereignis oder Eingriff z.B. operative Entfernung von Lymphknoten verursacht werden. Gemeinsam ist beiden Formen, dass der Abfluss der Lymphflüssigkeit beeinträchtigt ist und es dadurch zu einer Ansammlung dieser im Gewebe kommt. Beim primären Lymphödem liegt die Ursache jedoch nicht in einer Verletzung der Lymphgefäße, sondern in einer angeborenen Fehlbildung oder Funktionsstörung dieser[1, 2]. Auf der Grundlage der klinischen Symptome lässt sich das primäre Lymphödem anhand eines Klassifikationsalgorithmus in verschiedene Kategorien und Untergruppen einordnen.

Zunächst lassen sich zwei große Kategorien unterscheiden:[3-6]

Kategorie 1: Auf einem somatischen Mosaik beruhende Erkrankungen, bei denen primäre Lymphödeme in Kombination mit Gefäßfehlbildungen bzw. segmentalem Überwuchs vorliegen. Hierzu zählen beispielsweise das PIK3CA-assoziierte Überwuchssyndrom sowie das Proteus Syndrom, dem Mutationen in AKT1 zu Grunde liegen[2].

Kategorie 2 mit vier Untergruppen (A-D): Das klassische primäre Lymphödem beruht auf Keimbahnveränderungen und bildet die zweite Kategorie. Hierbei lassen sich periphere von systemischen Manifestationen des Lymphödems unterscheiden. Unter einem peripheren Ödem versteht man die Flüssigkeitseinlagerung mit Schwellungsbildung an Extremitäten, Gesicht, Rumpf und Genitalien. Bei systemischen Manifestationen sind darüberhinausgehende Körperregionen betroffen, wie z.B. die serösen Höhlen. Diese sind von feinen Gewebsschichten ausgekleidete Bereiche des Körpers, die normalerweise frei von Flüssigkeit sind und unter anderem die Beweglichkeit der Organe gewährleisten. Kommt es z.B. im Rahmen einer systemischen Manifestation des Lymphödems zur Ansammlung von lymphatischer Flüssigkeit in diesen Räumen spricht man von chylösen Ergüssen. Ein primäres Lymphödem kann sich daher in Form von chylösen Pleura- oder Perikardergüssen sowie durch Aszites (Flüssigkeit in der Bauchhöhle) äußern. Weitere mögliche systemische Veränderungen umfassen pleurale und intestinale Lymphangiektasien. Zusätzlich kann es auch bereits pränatal zu Manifestationen kommen, etwa in Form eines Hydrops fetalis, einem Symptom, das nicht spezifisch für das primäre Lymphödem ist, sondern auch bei anderen Erkrankungen auftreten kann. Hierbei zeigt sich eine generalisierte Flüssigkeitseinlagerung beim Fetus, die sowohl die Weichteile als auch die serösen Höhlen betrifft.[2, 3]

Diese zweite Kategorie der klassischen primären Lymphödems lässt sich anhand der Symptomatik in vier Untergruppen einteilen. Einen Überblick über diese Kategorien und einige Beispiele für Erkrankungen sind im Folgenden aufgeführt[2-4]:

Gruppe 2A: Syndromale Erkrankungen – Es handelt sich hierbei um komplexe syndromale Krankheiten, bei denen das Lymphödem zwar als ein begleitendes Symptom auftritt, jedoch nicht die Hauptproblematik darstellt[3]. Sowohl chromosomale Aberrationen als auch Veränderungen in einzelnen Genen können die Grundlage solcher Erkrankungen sein. Ein Beispiel für eine chromosomale Aberration ist das Turner-Syndrom, das durch den Karyotyp 45,X0 gekennzeichnet ist. Neben typischen Merkmalen wie angeborenen Herzfehlern, Kleinwuchs und Gonadendysgenesie zeigt sich auch häufig ein Lymphödem an Hand- und Fußrücken[7]. Ein Beispiel für eine Erkrankung, die auf Veränderungen in einzelnen Genen beruht ist das Noonan Syndrom. Auch beim Noonan-Syndrom kann ein Lymphödem auftreten, jedoch stehen vor allem Kleinwuchs, Herzfehler und urogenitale Fehlbildungen im Vordergrund. Für dieses Krankheitsbild sind inzwischen zahlreiche assoziierte Gene identifiziert worden (siehe Abbildung 1). Zur Gruppe der monogen bedingten syndromalen primären Lymphödeme zählen darüber hinaus unter anderem das Mikrozephalie-Chorioretinopathie-Lymphödem-Syndrom sowie die Oculodentodigitale Dysplasie[2].

Gruppe 2B: Primäres Lymphödem mit systemischen Manifestationen – Steht das primäre Lymphödem im Vordergrund der Erkrankung lassen sich zwei Untergruppen unterscheiden: Erkrankungen mit zusätzlichen systemischen Manifestationen und solche mit ausschließlich peripherem Lymphödem. Ein typisches Krankheitsbild, das sich mit systemischen Manifestationen assoziiert ist, ist das Hennekam Syndrom. Betroffene präsentieren sich mit einem kongenitalen Lymphödem und zeigen häufig systemische Manifestationen wie intestinale Lymphangiektasien, chylöse Ergüsse sowie einen Hydrops fetalis. Grundlage dieser Erkrankung sind Mutationen im CCBE1, FAT4 oder ADAMTS3 Gen. Eine ähnliche, aber mildere, Symptomatik zeigen Betroffene einer generalisierten lymphatischen Dysplasie nach Fotiou, die durch Mutationen in PIEZO1 verursacht wird[2].

Gruppe 2C: Lymphödem mit isolierter peripherer Manifestation und frühem Beginn – Die Erkrankungen, die mit einem isolierten peripheren Lymphödem einhergehen lassen sich anhand des Symptombeginns in zwei Kategorien einteilen. Von einem frühen Krankheitsbeginn spricht man, wenn das Lymphödem bereits vor der Geburt, unmittelbar nach der Geburt oder im ersten Lebensjahr auftritt. Ein häufiges Beispiel hierfür ist die Milroy-Erkrankung, die durch Mutationen im FLT4-Gen verursacht wird, beziehungsweise die Milroy-ähnliche Erkrankung, die auf Mutationen im VEGFC-Gen zurückzuführen ist. Charakteristisch ist bei beiden Formen ein Ödem der unteren Extremitäten, das auf den Bereich unterhalb des Knies begrenzt ist und besonders den Fußrücken betrifft. Zudem zeigen Betroffene häufig eine Varikosis[8, 9]. Daneben existieren weitere Krankheitsbilder mit frühem Symptombeginn, deren genetische Ursachen bislang nicht identifiziert werden konnten, wie beispielsweise das multisegmentale oder das unilaterale Lymphödem[4].

Gruppe 2D: Lymphödem mit isoliert peripherer Manifestation und spätem Beginn – Tritt das Lymphödem erstmals nach dem ersten Lebensjahr auf, spricht man von einem spä-

ten Krankheitsbeginn. Mehrere Erkrankungen fallen in diese Kategorie. Besonders hervorzuheben ist das Emberger-Syndrom, das durch Mutationen im GATA2-Gen verursacht wird. Neben dem Auftreten eines Lymphödems besteht hier ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer akuten Leukämie, weshalb eine Untersuchung von GATA2 stets erfolgen sollte [10]. Ein weiteres typisches Krankheitsbild ist das Lymphödem-Distichiasis-Syndrom, das meist während der Pubertät manifest wird und durch zusätzliche Wimpern aus den Meibom-Drüsen der Lider (Distichiasis) charakterisiert ist. Die genetische Grundlage sind hier Mutationen im FOXC2-Gen [2]. Auch Mutationen in CELSR1 sind mit einem Lymphödem assoziiert, das meistens nach dem ersten Lebensjahr auftritt. Auffällig ist hier eine geschlechtsspezifische Penetranz: weibliche Mutationsträger sind häufiger betroffen als männliche. Zudem können Fehlbildungen der Nieren und des harnableitenden Systems vorliegen. Diese wurden auch bei männlichen Mutationsträgern ohne Lymphödem beobachtet [11]. Zudem gibt es auch in der Gruppe der Lymphödeme mit spätem Beginn Erkrankungen, bei denen bislang keine genetische Ursache identifiziert wurde. Ein Beispiel hierfür ist die Meige-Erkrankung, die durch das Auftreten eines Lymphödems der unteren Extremitäten im Jugend- oder Erwachsenenalter gekennzeichnet ist, ohne dass eine Varikosis vorliegt [4].

Schlussfolgerung

Das primäre Lymphödem stellt ein Symptom dar, dem unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen können, die eine genetische Ursache haben. Mittlerweile sind zahlreiche Gene und genetische Syndrome bekannt, die mit dem Auftreten eines primären Lymphödems assoziiert sind. Die Einordnung der Erkrankung erfolgt zunächst anhand der klinischen Präsentation. Eine genetische Diagnostik ermöglicht den Betroffenen eine präzisere Einschätzung hinsichtlich Krankheitsverlauf, Prognose und Wiederholungsrisiko bei Verwandten. Von besonderer Bedeutung ist zudem, dass einzelne Patient:innen für spezifische therapeutische Strategien in Betracht kommen. Trotz umfassender genetischer Diagnostik kann bei einem erheblichen Teil der Betroffenen keine zugrunde liegende Veränderung identifiziert werden. Um das Verständnis dieser heterogenen Krankheitsgruppe weiter zu verbessern, ist daher die Weiterführung der Forschung zu den genetischen Ursachen von zentraler Bedeutung.

Das primäre Lymphödem lässt sich in zwei große Kategorien einteilen: Mit Gefäßfehlbildungen bzw. segmentalem Überwuchs assoziierte primäre Lymphödeme (Kategorie 1, hellgrau) und klassische primäre Lymphödeme (Kategorie 2, dunkelgrau). Letztere lassen sich in 4 Untergruppen einordnen: Syndromale Erkrankungen, bei denen das primären Lymphödem ein Symptom einer komplexen Erkrankung ist (Gruppe 2A, lila), Krankheitsbilder mit systemischen Beteiligungen (Gruppe 2B, rot), Früh (vor Vollendung des ersten Lebensjahres) manifestierende isoliert periphere Lymphödeme (Gruppe 2C, blau) und spät manifestierende isolierte periphere primäre Lymphödeme (Gruppe 2D, gelb).
Modifiziert nach Gordon et al. 2020[3, 4].

Charlotte Kemper, Dr. rer nat. Dr. med. René Hägerling
Arbeitsgruppe „Lymphovaskuläre Medizin und translationale 3D-Histopathologie, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik – Charité – Universitätsmedizin Berlin

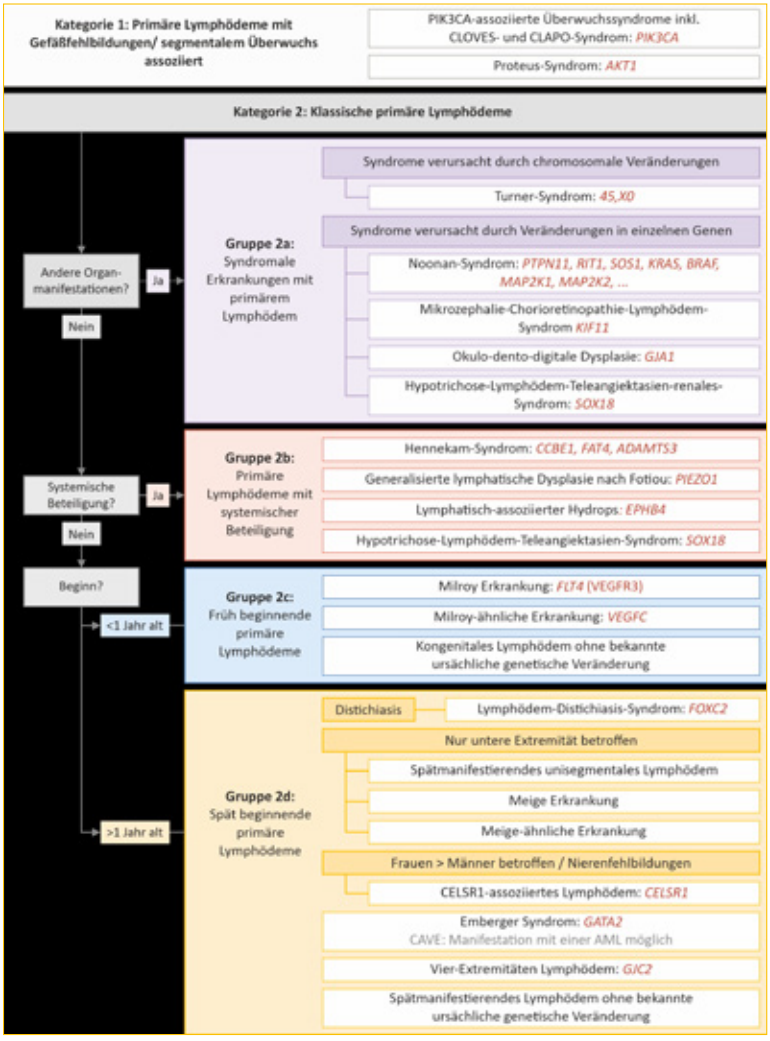


Abbildung 1: Klassifikationsalgorithmus für das primäre Lymphödem

1. Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. Nat Med. 2011;17(11):1371-80.
2. Mansour S, Martin-Almedina S, Ostergaard P. Genetic Disorders of the Lymphatic System. In: Pyeritz RE, Korf BR, Grody WW, editors. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics (Seventh Edition)2020. p. 231-49.
3. Connell FC, Gordon K, Brice G, Keeley V, Jeffery S, Mortimer PS, et al. The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic dysplasia: an update from 2010 to include molecular findings. Clin Genet. 2013;84(4):303-14.
4. Gordon K, Varney R, Keeley V, Riches K, Jeffery S, Van Zanten M, et al. Update and audit of the St George's classification algorithm of primary lymphatic anomalies: a clinical and molecular approach to diagnosis. J Med Genet. 2020;57(10):653-9.
5. Kemper C, Danyel M, Ott C-E, Hägerling R. Genetik und Diagnostik des primären Lymphödems. Phlebologie. 2021;50(02):105-14.
6. Ott C-E, Danyel M, Kemper C, Hägerling R. Genetische Diagnostik des primären Lymphödems. LymphForsch. 2021(25(1)):14-20.
7. Schaaf CP. Angeborene Fehlbildungssyndrome. Basiswissen Humangenetik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 241-62.
8. Brice G, Child AH, Evans A, Bell R, Mansour S, Burnand K, et al. Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. J Med Genet. 2005;42(2):98-102.
9. Gordon K, Schulte D, Brice G, Simpson MA, Roukens MG, van Impel A, et al. Mutation in vascular endothelial growth factor-C, a ligand for vascular endothelial growth factor receptor-3, is associated with autosomal dominant milroy-like primary lymphedema. Circ Res. 2013;112(6):956-60.
10. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, Steward CG, Brice G, Woollard WJ, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). Nat Genet. 2011;43(10):929-31.
11. Alpaslan M, Mestré-Godin S, Lay A, Giacalone G, Helaers R, Adham S, et al. Ureteropelvic junction obstruction with primary lymphoedema associated with CELSR1 variants. J Med Genet. 2023;60(12):1161-8.