

2/2022 April

C 14117

päid

Praktische Pädiatrie



Frühkindliche Feuermale – neuer Therapieansatz durch orales Propranolol? Ein Fallbericht

Julie Jost, Stefan Hammes,
Christian Raulin

Summary

Oral propranolol is a standard choice in the therapy of complicated infantile hemangioma. In this clinical case, a 3-month-old girl was born with a sharply delineated dark red area on the left side of the face, covering the cheek, overlapping the upper lip and extending towards the bridge of the nose. Five weeks post-partum a pediatric clinic initiated therapy with oral propranolol due to the suspected diagnosis of initial infantile hemangioma. After 7 weeks of treatment, we were consulted for a second opinion and diagnosed a port-wine stain, which had been brightened and reduced under therapy.

Keywords

Pulsed dye laser, infantile hemangioma, port-wine stain, oral propranolol therapy.

Zusammenfassung

Oral verabreichtes Propranolol ist die Standardtherapie für komplizierte infantile Hämangiome. In diesem klinischen Fallbeispiel wurde ein 3 Monate altes Mädchen mit einem scharf abgegrenzten, dunkelroten Areal der linken Gesichtshälfte geboren, welches sich über Wange, Oberlippe sowie Nasenrücken erstreckte. Fünf Wochen post partum leitete eine Kinderklinik eine Therapie mit oralem Propranolol ein, da die Verdachtsdiagnose eines infantilen Hämangioms gestellt wurde. Nach 7-wöchiger Behandlung wurden wir zur Zweitmeinung hinzugezogen und diagnostizierten einen Naevus flam-

meus, der sich unter der Therapie aufgehellt und flächenmäßig verkleinert hatte.

Schlüsselwörter

Gepulster Farbstofflaser, infantiles Hämangiom, Naevus flammeus, orale Propranolol-Therapie.

Einleitung

Naevus flammeus (NFL)

Feuermale gehören zu den häufigsten gutartigen angeborenen Gefäßfehlbildungen und treten bei 0,3–0,5 % der Neugeborenen auf. Die Hautläsionen sind in der Regel flach, segmental und homogen im Erscheinungsbild (1, 2). Die Ausprägung des Erythems kann aufgrund von Veränderungen der Blutzirkulation variabel sein. Das Auftreten von Feuermalen im Zusammenhang mit Syndromen, die auch andere Organe betreffen, muss individuell abgeklärt werden.

Grundsätzlich können Naevi flammei überall am Körper auftreten. Im Gesicht sind sie häufig entlang des Verlaufs des 1. und 2. Trigeminusastes lokalisiert (1–3). Das Areal verändert sich nur proportional zum Größenwachstum des Kindes.

Histologisch wird das Erscheinungsbild durch die Erweiterung von Kapillaren in der oberflächlichen Dermis bestimmt. Als Ursache wird eine passive Erweiterung der Kapillaren aufgrund einer Fehlbildung der perivaskulären Innervation diskutiert (4).

Vom Neugeborenenalter bis zum fortgeschrittenen Erwachsenenalter verändert sich die Farbe oft von ursprünglich

rosa oder hellrot zu violett oder dunkelblau und die ehemals flachen Maculae können auch tuberöse, knotige Segmente entwickeln (3, 5).

Infantiles Hämangiom (IH)

Frühkindliche Hämangiome gehören zu den häufigsten gutartigen, umschriebenen, kapillären Gefäßtumoren und treten bei Neugeborenen mit einer Häufigkeit von 5 % auf und sind am häufigsten in der Kopf- und Halsregion zu finden (6, 7).

Nach *Cremer et al.* werden infantile Hämangiome in 3 verschiedene Typen eingeteilt: oberflächlich/kutan/kapillär (ca. 85 %), tief/subkutan/kavernös (ca. 1–2 %) und Mischtypen (ca. 12 %), die häufig zunächst als oberflächliche Hämangiome auftreten, bevor die tiefe Komponente allmählich sichtbar wird (3, 8, 9). Kapilläre Hämangiome erscheinen mattrot bis hellrot und haben einen Durchmesser von Millimetern bis zu mehreren Zentimetern. Kavernöse Hämangiome erscheinen knotig, violett bis blau und können sowohl im Durchmesser als auch in der Tiefe eine erhebliche Ausdehnung erreichen (3), welche zu funktionellen Beeinträchtigungen wie unter anderem Obstruktion, Kompression oder Verdrängung des umliegenden Gewebes führen kann (7). Kapilläre Hämangiome zeigen im Gegensatz zu den kavernösen, von einer Kapsel umgebenden Hämangiomen ein infiltratives Wachstum (10).

Auf die Proliferationsphase (innerhalb der ersten 6–9 Lebensmonate) folgt eine unterschiedlich lange Übergangsphase, an die sich die Involutionsphase anschließt. Je nach Größe und Lokalisation verläuft diese Phase in unterschiedlichem Tempo. Bei 80–90 % der



Abb. 1: Ausgangsbefund (1. Lebenswoche)



Abb. 2: Befund bei der ersten Vorstellung bei uns nach 7-wöchiger Behandlung mit oralem Propranolol (12. Lebenswoche)

Tumoren ist die Rückbildung bis zum Alter von 4 Jahren abgeschlossen (6, 7, 11, 12). Typische Residuen nach der Rückbildung sind Teleangiektasien, Hauterschlaffung und/oder Narben als Spätfolge von Ulzerationen (7, 13). Wenn die Rückbildung teilweise oder ganz ausbleibt, kann es dauerhaft zu funktionellen oder ästhetischen Beeinträchtigungen kommen.

Die Entwicklung erfolgt in der Regel postnatal, obwohl sie bereits bei der Geburt vorhanden sein können und als hellrote Flecken beginnen (3, 7). In der Regel kommt es zu einer raschen Größenzunahme. Proliferierende infantile Hämangiome lassen sich häufig an Teleangiektasien und einem charakteristischen hellen Rand (umgebende Vasokonstriktion) erkennen, der vor einer sichtbaren Rötung auftreten kann (3, 13). Diese Kriterien sind nahezu pathognomonisch für ein Hämangiom und dienen als Unterscheidungsmerkmale für die Differenzialdiagnose eines Feuermals.

Fallbericht

Im Dezember 2020 stellten sich Eltern mit ihrer 3 Monate alten Tochter bei uns vor. Das Mädchen zeigte einen

dunkelroten, umschriebenen und klar abgegrenzten Bereich auf der linken Gesichtshälfte, der den größten Teil der Wange und der Oberlippe mit kleinen Ausläufern entlang des Nasenrückens bedeckte. Das Areal maß etwa 30 cm² und war bereits bei der Geburt vorhanden. Sowohl die Schwangerschaft als auch die Geburt verliefen ohne Komplikationen und das Mädchen wurde termingerecht in gutem Allgemeinzustand und ohne weitere Komorbiditäten geboren. Die zuvor durchgeführten Untersuchungen waren alle ohne pathologischen Befund.

Die Eltern konnten genaue Angaben zum Ausgangsbefund sowie zum Verlauf der Hautveränderung innerhalb der ersten 5 Lebenswochen machen. Deutliche, mit bloßem Auge sichtbare Gefäßzeichnungen oder ein weißlicher Randsaum seien zu keinem Zeitpunkt sichtbar gewesen, stattdessen habe es sich um eine homogene dunkelrote Färbung der betroffenen Stelle gehandelt. Außerdem habe es keine Flächenausdehnung der Veränderung gegeben. Die Aussagen wurden durch eine Fotodokumentation belegt, die kurz nach der Geburt aufgenommen wurde (Abb. 1).

Unter der vermeintlichen Diagnose eines infantilen Hämangioms wurde 5

Wochen post partum in einer Kinderklinik eine orale Propranolol-Therapie mit 2 mg flüssigem Propranolol 2x täglich (Gesamtdosis 4 mg bei einem Körpergewicht von 4,8 kg) im Abstand von 9 Stunden eingeleitet. Die Therapie wurde stationär unter Überwachung der Vitalparameter für 2 Tage begonnen. Vor der Verabreichung wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt. Am 3. Tag wurde die Patientin nach erfolgreicher Aufdosierung auf 4,5 mg pro Tag entlassen. Nach einem Monat wurde der Verlauf in der Kinderklinik kontrolliert und die Dosis auf 5 mg pro Tag erhöht.

Unsere Untersuchung ergab eine dunkelrote Macula, die auf den Bereich des 2. Trigeminusasts beschränkt war. Auflichtmikroskopisch konnten wir keine Teleangiektasien feststellen. Auch ein weißer Randsaum war nicht nachweisbar. In Anbetracht aller Befunde und der Lokalisation der Hautveränderung sowie der dunkelroten Färbung bei der Geburt stellten wir die eindeutige Diagnose eines Naevus flammeus.

Zum Zeitpunkt der Vorstellung des Kindes lief die Propranolol-Therapie bereits seit 7 Wochen. Im Vergleich zum Ausgangsbefund war eine deutli-

che Aufhellung des Feuermals zu erkennen. Zudem zeigten sich Regressionszonen sowohl im gesamten Randbereich als auch teilweise innerhalb des betroffenen Areals (Abb. 2). Es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf.

Diskussion

Etablierte Therapieoptionen für Feuermale

Für Feuermale bei Kindern gilt der gepulste Farbstofflaser (»Flashlamp Pulsed Dye Laser« [FPDL]) mit einer Wellenlänge von 595 nm als therapeutischer Goldstandard (14, 15).

Die Wirkung des FPDL beruht auf dem Prinzip der selektiven Photothermolyse, das 1983 von *Anderson* und *Parrish* beschrieben wurde. Diesem Prinzip zufolge bewirken die Laserimpulse eine thermische Zerstörung der dermalen Zielgefäße (16). Somit sind Narbenbildungen bei korrekter Handhabung des Farbstofflasers als äußerst gering einzuschätzen. Größere Gefäße oder größere Gefäßlumina erfordern längere Pulszeiten oder längere Wellenlängen (17, 18). Bei kleineren Feuermalen und damit einer geringeren Anzahl an notwendigen Laserimpulsen empfehlen wir die Therapie mittels FPDL innerhalb der ersten 6 Lebensmonate bei ausreichender Energiedichte und gleichzeitiger Kälteanalgesie durch Kaltluftkühlung oder den Einsatz eines »Dynamic Cooling Device« (DCD). Bei sehr großen Naevi flammei, die eine wiederholte Behandlung mit mehreren 100–1.000 Laserimpulsen erfordern, ist eine Vollnarkose oder rektale Analgesie die bevorzugte Vorgehensweise. Unter diesen Umständen empfiehlt sich die Laserbehandlung jedoch erst ab dem 2. Lebensjahr, um mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der Anästhesie in den ersten Lebensmonaten zu vermeiden.

Das realistische Ziel, das vor Therapiebeginn immer mit den Eltern besprochen werden sollte, ist eine Hemmung der Progression und oft eine deutliche

Aufhellung des Feuermals. Eine vollständige Rückbildung ist auf lange Frist das Ziel, kann aber nicht garantiert werden.

Etablierte Behandlungsmöglichkeiten für komplizierte infantile Hämangiome

Propranolol ist seit 2014 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Behandlung komplizierter infantiler Hämangiome bei Säuglingen im Alter von 5 Wochen bis 5 Monaten zugelassen. Infantile Hämangiome gelten als kompliziert, wenn sie unter anderem durch funktionelle Beeinträchtigungen, Ulzerationen, assoziierte Fehlbildungen (Syndrome) und langfristige ästhetische Beeinträchtigungen gekennzeichnet sind (7). Diese Indikationen treten bei etwa 10–15% der frühkindlichen Hämangiome auf (19). Nebenwirkungen sind selten, die häufigsten sind Schlafstörungen, peripheres Kältegefühl und Durchfall. Insgesamt zeichnet sich die Behandlung jedoch durch eine gute Verträglichkeit und eine hohe Ansprechrate aus. Gemäß der deutschen Leitlinie »Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter« wird vor Therapiebeginn die Durchführung eines EKGs empfohlen, um das Vorliegen angeborener kardiovaskulärer Erkrankungen festzustellen. Die therapeutische Dosis beträgt 2–3 mg/kg Körpergewicht/Tag, aufgeteilt auf 2 Dosen, die oral zusammen mit oder kurz nach einer Mahlzeit verabreicht werden. Die Dauer der Behandlung sollte mindestens 6 Monate betragen (7, 20–22).

Entscheidend für den Behandlungserfolg ist die sofortige Einleitung der Therapie nach frühzeitiger Diagnose (gegebenenfalls einschließlich Sonografie) und Bestimmung der Art des Hämangioms.

Neuer Ansatz in der Therapie für Feuermale im Säuglingsalter?

Sowohl bei Naevi flammei als auch bei infantilen Hämangiomen spielen die (Kapillar-) Gefäße eine entscheidende

Rolle bei der Entstehung von Hautveränderungen und sind die Zielstruktur therapeutischer Ansätze.

Der genaue Wirkmechanismus des nicht-selektiven Beta-Blockers Propranolol bei der Behandlung von frühkindlichen Hämangiomen ist weiterhin unklar. Als mögliche Ansätze werden die Induktion einer Vasokonstriktion durch nicht-selektive Hemmung der sympathischen β_1 - und β_2 -Adrenorezeptoren (23), die Senkung der Spiegel von »Vascular Endothelial Growth Factor« (VEGF) (24) und »Fibroblast Growth Factor 2« (FGF-2) sowie die Hemmung der Proliferation von Endothelzellen (25) (durch Induktion der Apoptose) und die Freisetzung von Renin (Modulation des Renin-Angiotensin-Systems) (7, 26) diskutiert. Da alle diese möglichen Ansätze der Bildung oder Proliferation der (Kapillar-) Gefäße von infantilen Hämangiomen entgegenwirken, würde dies auch die mögliche Wirkung auf die erweiterten Kapillaren der oberen Dermis bei Feuermalen erklären.

In dem hier beschriebenen Fall wurde die Propranolol-Therapie von der Kinderklinik bis einschließlich des 4. Lebensmonats fortgesetzt, dann aber auf Wunsch der Eltern leider beendet. Wir hatten unter der Prämisse eines Off-Label-Use zu einer Weiterführung der Behandlung bei sehr guter Verträglichkeit und deutlichen Rückbildungszeichen geraten, um die weitere Entwicklung über einen längeren Zeitraum beurteilen zu können.

Als Therapieempfehlung für einen Fall diagnostischer Unsicherheit könnte der gepulste Farbstofflaser in Verbindung mit dem Einsatz von systemischem Propranolol sowohl zur Behandlung von Feuermalen als auch bei frühkindlichen Hämangiomen eingesetzt werden, zumal wie in der vorliegenden Kasuistik die frühe differenzialdiagnostische Unterscheidung nicht immer eindeutig möglich ist – dies selbstverständlich nach eingehender Aufklärung der Eltern. Die Aufklärung muss auch beinhalten, dass es sich bei

der Behandlung eines eindeutigen frühkindlichen Feuermals mit systemischem Propranolol um einen Off-Label-Use handeln würde.

Der vorliegende Fallbericht ist als Anregung für offene Diskussionen gedacht. Wir möchten vorschlagen, dass die Wirksamkeit dieser Therapieoption bei frühkindlichen Feuermalen durch prospektive Untersuchungen, möglicherweise auch im Rahmen einer Multicenter-Studie, evaluiert werden sollte.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

- Jacobs AH, Walton RG (1976): The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 58, 218–222
- Pratt AG (1953): Birthmarks in infants. *AMA Arch Derm Syphilol* 67 (3), 302–305
- Esterly NB (1996): Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. *Curr Probl Pediatr* (1), 3–39
- Ort RJ, Arndt KA, Dover JS (2001): Vascular lesions. In: Kaminer MS, Dover JS, Arndt KA (eds): *Atlas of cosmetic surgery*. W.B. Saunders Co Ltd, 139–160
- Strauss RP, Resnick SD (1993): Pulsed dye laser therapy for port-wine stains in children: psychosocial and ethical issues. *J Pediatr* 122 (4), 505–510
- Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darow DH, Blei F, Greene AK, Annam A, Baker CN, Frommelt PC, Hodak A, Pate BM, Pelletier JL, Sandrock D, Weinberg ST, Whelan MA (2019): Subcommittee on the management of infantile hemangiomas. *Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas*. *Pediatrics* 143 (1)
- AWMF online (2020) – S2-Leitlinie Kinderchirurgie: Hämangiome. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-100l_S2k_Infantile-Haemangiome-Saeuglinge-Kleinkinder_2020-12.pdf. Letzter Zugriff: 27.02.2022
- Cremer H (1999): Klassifikation der benignen vaskulären Tumoren des Gefäßendothels im Kindesalter. In: Kautz G, Cremer H (eds.): *Hämangiome: Diagnostik und Therapie in Bild und Text*. Springer Berlin Heidelberg
- Garden JM, Bakus AD, Paller AS (1992): Treatment of cutaneous hemangiomas by the flashlamp-pumped pulsed dye laser: prospective analysis. *J Pediatr* 120 (4 Pt 1), 555–560
- Lieb W, von Scheven A (2001): Hämangiome im Lidbereich. *Der Ophthalmologe Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 98, 1209–1223
- Liang MG, Frieden IJ (2014): Infantile and congenital hemangiomas. *Semin Pediatr Surg* 23 (4), 162–167
- Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PHM (2011): Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg* 127 (4), 1643–1648
- Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH (2017): Infantile haemangioma. *Lancet* 390 (10089), 85–94
- Kelly KM, Choi B, McFarlane S, Motosue A, Jung B, Khan MH, Ramirez-San-Juan JC, Nelson JS (2005): Description and analysis of treatments for port-wine stain birthmarks. *Arch Facial Plast Surg* 7 (5), 287–294
- Chen JK, Ghasri P, Aguilar G, van Drooge AM, Wolkerstorfer A, Kelly KM, Heger M (2012): An overview of clinical and experimental treatment modalities for port wine stains. *J Am Acad Dermatol* 67 (2), 289–304
- Anderson RR, Parrish JA (1983): Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 220 (4596), 524–527
- Kono T, Yamaki T, Erçöçen AR, Fujiwara O, Nozaki M (2004): Treatment of leg veins with the long pulse dye laser using variable pulse durations and energy fluences. *Lasers Surg Med* 35 (1), 62–67
- Ibrahimi OA, Sakamoto FH, Tannous Z, Anderson RR (2011): 755 nm alexandrite laser for the reduction of tumor burden in basal cell Nevus syndrome. *Lasers Surg Med* 43 (2), 68–71
- Solman L, Glover M, Beattie PE, Buckley H, Clark S, Gach JE, Giardini A, Helbling I, Hewitt RJ, Laguda B, Langan SM, Martinez AE, Murphy R, Proudfoot L, Ravenscroft J, Shahidullah H, Shaw L, Syed SB, Wells L, Flohr C (2018): Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. *Br J Dermatol* 179 (3), 582–589
- Ji Y, Chen S, Wang Q, Xiang B, Xu Z, Zhong L, Yang K, Lu G, Qiu L (2018): Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: frequency, risk factors and management. *Sci Rep* 8 (1), 4264
- Bakalli I, Kola E, Lluca R, Celaj E, Sala D, Gjeta I, Sallabanda S, Klironomi D (2019): Deep coma in a child treated with propranolol for infantile hemangioma. *BMC Pediatr* 19 (1), 216
- Léaute-Labrèze C, Boccarda O, Degrugillier-Chopin C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, Gautier S, Ortis V, Lafon M, Montagne A, Delarue A, Voisard JJ (2016): Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics* 138 (4), e20160353
- Lee D, Boscolo E, Durham JT, Mulliken JB, Herman IM, Bischoff J (2014): Propranolol targets the contractility of infantile hemangioma-derived pericytes. *Br J Dermatol* 171 (5), 1129–1137
- Chim H, Armijo BS, Miller E, Gliniak C, Serret MA, Gosain AK (2012): Propranolol induces regression of hemangioma cells through HIF-1 α -mediated inhibition of VEGF-A. *Ann Surg* 256 (1), 146–156
- Hu W, Liu Z, Salato V, North PE, Bischoff J, Kumar SN, Fang Z, Rajan S, Hussain MM, Miao QR (2021): NOGOB receptor-mediated RAS signaling pathway is a target for suppressing proliferating hemangioma. *JCI Insight* 6 (3), e142299
- Hogeling M, Adams S, Wargon O (2011): A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 128, e259–266

Anschrift für die Verfasser:

*Prof. Dr. med. Christian Raulin
MVZ Dres. Raulin und Kollegen GbR
Kaiserstraße 104
76133 Karlsruhe
E-Mail info@raulin-und-kollegen.de*