

4/2023 August

C 14118

derm

Praktische Dermatologie



omnimed
www.omnimedonline.de

Lippenangiome bei Morbus Osler – Langzeitergebnisse nach 3,5 Jahren durch Nd:YAG-Laser



Georg Leonhard, Christian Raulin

Zusammenfassung

In diesem Fallbericht beschreiben wir die Therapie multipler Angiome an der Unterlippe bei einer Patientin mit Morbus Osler mittels langgepulstem Nd:YAG-Laser mit einem exzellenten Langzeitergebnis. Zudem bieten wir einen Überblick über dieses interdisziplinäre Krankheitsbild und die Therapieoptionen insbesondere im Bereich von Haut und angrenzenden Schleimhäuten.

Schlüsselwörter

Lippenangiom, Morbus Osler, Nd:YAG-Laser.

Anamnese

Wir berichten über eine zum Zeitpunkt der Erstvorstellung 57-jährige Patientin, die uns Anfang 2018 von einem Fachkollegen überwiesen wurde. Bei ihr bestanden im Rahmen eines seit der Jugend bekannten Morbus Osler multiple Angiome an der Unterlippe, welche seit zirka 30 Jahren progredient gewesen seien.

Sie berichtete über eine Beeinträchtigung durch rezidivierende Blutungen bei mechanischer Beanspruchung, unter anderem im Rahmen der Nahrungsaufnahme.

Als weitere Manifestationen waren Angiome und Teleangiektasien im Bereich von Zunge, Gingiva, Mund- und Nasenschleimhaut, begleitet von rezidivierender Epistaxis, bekannt, wegen Letzterer waren bereits mehrfach Elektrokoagulationen durchgeführt worden. Ein Screening auf viszerale Beteiligung war bis dato nicht erfolgt. An weiteren internistischen Begleiterkrankungen war ein Diabetes mellitus bekannt. Die Mutter und die Schwester der Patientin waren ebenfalls von der Erbkrankheit betroffen.

Klinischer Befund

An den Lippen zeigten sich 12 scharf begrenzte Angiome von jeweils zirka 1–3 mm Durchmesser, die im Wesentlichen im Bereich der Unterlippe lokalisiert waren. Daneben bestanden zahlreiche deutlich kleinere Läsionen im Bereich der vorderen Zunge sowie disseminierte Teleangiektasien an der übrigen Gesichtshaut (Abb. 1).



Abb. 1: Ausgangsbefund vor Therapiebeginn

Therapie

Nach ausführlicher Aufklärung und Fotodokumentation des Befunds behandelten wir alle sichtbaren Läsionen an der Unterlippe mit einem langgepulsten Nd:YAG-Laser (Elite+, Cynosure LLC, Westford, MA, USA). Während jeder Sitzung erfolgte eine kontinuierliche Kaltluftkühlung. Patientin und behandelnde Ärzte trugen Laserschutzbrillen. Hierbei führten wir die 1. Sitzung mit einer Energiedichte von 50 J/cm², einer Impulslänge von 40 ms und einer Spotgröße von



Abb. 2: Befund unmittelbar nach der 1. Laserbehandlung



Abb. 3: Befund 20 Monate nach der 1. Laserbehandlung

10 mm durch. Insgesamt wurden hierfür 16 Impulse benötigt. Hierunter konnte bereits unmittelbar nach der Behandlung eine strukturelle Veränderung und Verkleinerung der Angiome beobachtet werden (Abb. 2).

Bei der planmäßigen Verlaufskontrolle nach zirka 10 Wochen berichtete die Patientin insbesondere über ein Sistieren der Blutungen, sämtliche Läsionen zeigten sich teilweise bis vollständig rückgebildet. Auch bei einer weiteren Kontrolle knapp eineinhalb Jahre nach der 1. Sitzung war nur ein diskreter Restbefund vorhanden (Abb. 3).

Wir führten eine weitere Behandlung mit den identischen Energieparametern durch und applizierten hierbei insgesamt 7 Impulse auf die noch sichtbaren Läsionen. Bei insgesamt guter subjektiver Verträglichkeit der ersten Sitzung wurde auf Wunsch der Patientin ein Lokalanästhetikum in Salbengrundlage aufgetragen.

Für ein weiteres Follow-up baten wir die Patientin im April 2023, knapp dreieinhalb Jahre nach der 2. Sitzung, um eine Wiedervorstellung. Erfreulicherweise zeigte sich hierbei kein Anhalt für ein Rezidiv der Läsionen oder Blutungen im Lippenbereich (Abb. 4). Sie äußerte sich sehr zufrieden mit dem Behandlungsergebnis. Ein Therapiewunsch bezüglich der Teleangiektasien an der Gesichtshaut aus ästhetischen Gründen bestand weiterhin nicht.

Diskussion

Beim Morbus Osler (Synonyme: u.a. hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie, Osler-Weber-Rendu-Syndrom) handelt es sich um eine hereditäre Erkrankung, deren Leitsymptom Teleangiektasien an verschiedenen Lokalisationen an Haut, Schleimhäuten und inneren Organen (Leber, Lunge, Gastrointestinaltrakt, zentrales Nervensystem [ZNS]) darstellen. Es sind mehrere Subtypen mit meist autosomal-dominantem Vererbungsmuster bekannt, die sich klinisch in der Lokalisation und Ausprägung der Teleangiektasien unterscheiden können.

Die Mutationen betreffen dabei verschiedene Gene, welche für Proteine der glatten Muskelzellen der Gefäße codieren und entsprechend bei Fehlfunktion zu deren Insuffizienz führen. Hierfür genügt das Vorliegen eines defekten Allels, eine homozygote Mutation ist in der Regel nicht mit dem Leben vereinbar. Die Gesamthäufigkeit in der Bevölkerung wird mit etwa 1:5.000 angegeben (1).

Klinisch steht als häufigstes Symptom (bei ca. 70–90 % der Patienten) eine rezidivierende Epistaxis im Vordergrund. Aufgrund des chronischen Blutverlusts entwickelt sich nicht selten eine hypochrome Anämie. Blutungen aus größeren arteriovenösen Malformationen können im Einzelfall aber auch ein akut bedrohliches Ausmaß annehmen (2). Daneben können zerebrale Abszesse und Embolien durch die fehlende Filterwirkung der Lungenkapillaren bei pulmonaler Beteiligung (3), Epilepsien bei ZNS-Beteiligung (4) und Herzinsuffizienz infolge von »Shunts« zwischen Leberarterien- und Pfortaderästen (5) schwerwiegende Komplikationen darstellen. Bei fehlender internistischer oder zerebraler Beteiligung gilt die Lebenserwartung hingegen als kaum eingeschränkt (6).

Zur Diagnostik können die Curaçao-Kriterien (Tab.) herangezogen werden (7). Ergänzend kann – auch bei asymptomatischen Verwandten eines Betroffenen – eine genetische Testung auf die häufigsten Mutationen erfolgen (8). Bei mögli-



Abb. 4: Befund 5 Jahre nach der 1. Laserbehandlung und 3,5 Jahre nach der 2. Laserbehandlung

chem oder gesichertem Morbus Osler wird ein Screening auf viszerale Beteiligung empfohlen (7).

Differenzialdiagnostisch kommen andere mit Teleangiektasien einhergehende Erkrankungen wie Angiokeratoma corporis diffusum (Morbus Fabry) oder das CREST-Syndrom infrage, daneben insbesondere bei milder Ausprägung auch multiple Spider naevi oder senile Angiome ohne Krankheitswert. Histologisch zeigen sich im Bereich der Läsionen dünnwandige ekstatische Kapillaren und Kapillarneubildungen im oberen sowie erweiterte dickwandige Gefäße im tieferen Korium (9).

Die Therapie von Teleangiektasien und anderen Gefäßmalformationen unterscheidet sich je nach deren Lokalisation. So sind viszerale Läsionen, etwa im Bereich der Lunge, in der Regel nur durch invasivere Therapieverfahren wie Embolisierungen mit entsprechend höherer therapieassoziiierter Morbidität behandelbar, weshalb hier die Indikation entsprechend zurückhaltend gestellt wird (1).

Bei der Epistaxis richtet sich das Vorgehen unter anderem nach dem Schweregrad und der Größe der Läsionen und beinhaltet neben einer konservativen Basistherapie mit sorgfältiger Pflege der Nasenschleimhaut diverse topische und systemische medikamentöse Therapieansätze (u.a. Östrogene, Tamoxifen, Tranexamsäure, Bevacizumab). Ein weiterer wichtiger Baustein ist die Laserkoagulation, bei welcher laut einer Metaanalyse der Nd:YAG-Laser gegenüber dem Argon- und dem Diodenlaser leicht überlegen zu sein scheint (10). Dem CO₂-Laser kommt nach der Metaanalyse kaum eine Bedeutung zu. Generell sollte hierbei möglichst behutsam unter größtmöglicher Schonung der noch intakten Schleimhautareale sowie des Nasenseptums vorgegangen werden. Invasi-

Tabelle

Curaçao-Kriterien zur Diagnostik des Morbus Osler (mod. nach 8)

Epistaxis

Teleangiektasien

Heredität (mind. 1 Verwandter 1. Grades betroffen)

Viszerale Beteiligung

- ≥ 3 von 4 Kriterien erfüllt: Gesicherte Diagnose
- 2 von 4 Kriterien erfüllt: Klinischer Verdacht

vere Verfahren wie Embolisierungen und spezielle operative Techniken, welche zum Teil eine Einschränkung des Geruchsinns oder der Nasenatmung nach sich ziehen können, gelten daher inzwischen als Therapie der fernerer Wahl und kommen nur in therapierefraktären Fällen in Betracht (1, 8, 11).

Auch Teleangiektasien der Haut und direkt angrenzenden Schleimhäute sind relativ häufig (ca. 75 % der Patienten) und einer Lasertherapie grundsätzlich gut zugänglich. Die Studienlage hierzu ist jedoch verglichen mit der zur Epistaxis weniger umfangreich, was womöglich auch dem Umstand geschuldet sein könnte, dass diese Läsionen – bis auf mögliche leichtere Blutungen, wie bei unserer Patientin – vornehmlich als ästhetisches Problem angesehen werden.

Die ersten erfolgreichen Laserbehandlungen wurden bereits in den 1980er Jahren mit dem Argon-Laser beschrieben (12, 13). Aufgrund möglicher Narbenbildung wird von dessen Anwendung bei vaskulären Läsionen jedoch inzwischen abgeraten, wie auch von ablativen Lasersystemen (14). Dies hängt auch mit der Beschreibung der selektiven Photothermolyse (15) und der darauffolgenden Entwicklung der Farbstofflaser zusammen, mit welchen eine wesentlich schonendere Therapie mit deutlich geringerer Schädigung des umgebenden Gewebes und der darüberliegenden Epidermis ermöglicht wurde. Beim Morbus Osler mit seinen häufig multiplen benachbarten Läsionen werden die Vorteile der nicht-ablativen Laser gleich in mehrfacher Hinsicht relevant: zum einen könnte bei Verwendung des Argon- oder CO₂-Lasers eine insgesamt verhältnismäßig große Wundfläche entstehen. Zum anderen könnte es vor allem bei wiederholter Anwendung im Rahmen von Rezidiven an Lokalisationen wie dem Lippenrot durch Narbenbildung und -kontraktion schlimmstenfalls zu einer Funktionseinschränkung kommen. In den vorhandenen Studien wurde grundsätzlich ein gutes Ansprechen auf gepulste Farbstofflaser (16, 17) sowie Nd:YAG-Laser (18, 19), zum Teil in Kombination mit »Intensed Pulse Light« (IPL) (20) beschrieben. Fernandez et al. berichten zudem über ein langfristig gutes Therapieanspre-

chen mit Rezidivfreiheit ihrer 3 Patienten über einen Follow-up-Zeitraum von 2 Jahren (20). Analog zu anderen Gefäßläsionen wird von Cheung et al. der Einsatz des Nd:YAG-Lasers aufgrund der größeren Eindringtiefe vor allem für erhebene beziehungsweise großvolumige Läsionen empfohlen (18). Eine Empfehlung für Laser im »near-infrared«-Bereich (Dioden- oder Nd:YAG-Laser) findet sich auch in der aktuellen S2K-Leitlinie zur Lasertherapie der Haut (21). Auch bei unserer Patientin fiel die Wahl deshalb und aufgrund unserer langjährigen positiven Erfahrungen an zahlreichen Patienten mit Morbus Osler oder mit Lippenrandangiomen auf den langgepulsten Nd:YAG-Laser.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch den Einsatz des gepulsten Nd:YAG-Lasers auch bei multiplen Angiomen im Lippenbereich im Rahmen eines Morbus Osler exzellente Ergebnisse erzielt werden können. Die nicht-ablative Lasertherapie überzeugt durch geringe Invasivität sowie gute Verträglichkeit und kann bei Rezidiven auch mehrfach wiederholt werden. Dies kann nicht nur in ästhetischer Hinsicht, sondern vor allem auch zur Vermeidung von Blutungen der Läsionen die Lebensqualität der Betroffenen verbessern.

Auch wenn die Patienten sich durch ihre bisherige Leidensgeschichte zum Teil bereits darüber im Klaren sind, empfiehlt es sich, sie für eine realistische Bewertung des Behandlungsergebnisses auf das mögliche Auftreten von Rezidiven oder auch neuen Läsionen (sowohl mit als auch ohne Therapie) hinzuweisen.

Da die Erstvorstellung fast immer im ambulanten Bereich erfolgt und gleichzeitig nicht bei allen Betroffenen eine positive Familienanamnese vorliegt, kommt insbesondere Dermatologen und HNO-Ärzten eine wichtige Rolle in der Diagnosestellung zu (22). Um möglichst alle Betroffenen einer umfassenden Abklärung zuzuführen, sollte erfragt werden, ob bereits ein Screening auf viszerale Beteiligung erfolgt ist, und dieses, wenn nicht, gegebenenfalls veranlasst werden.

Literatur

- Geisthoff UW, Nguyen HL, Röth A, Seyfert U (2015): How to manage patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br J Haematol* 171 (4), 443–452
- Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM (1989): Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 32 (3), 291–297
- Krecak I, Gardijan B, Brkiviv J, Grubisic-Cabo R, Gveric-Krecak V (2021): Cryptic brain abscess – do not forget hereditary hemorrhagic telangiectasia! *Am J Hematol* 96 (5), 640–642
- Matsubara S, Mandzia JL, ter Brugge K, Willinsky RA, Faughnan ME (2000): Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (6), 1016–1020
- Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, Polak JS, White RI Jr (2000): Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 343 (13), 931–936
- de Gussem EM, Kroon S, Hosman AE, Kelder JC, Post MC, Snijder RJ, Mager JJ (2020): Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) and Survival: The Importance of Systematic Screening and Treatment in HHT Centers of Excellence. *J Clin Med* 9 (11), 3581
- Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, Deslandres E, Kasthuri RS, Lausman A, Poetker D, Ratjen F, Chesnutt MS, Clancy M, Whitehead KJ, Al-Samkari H, Chakinala M, Conrad M, Cortes D, Crocione C, Darling J, de Gussem E, Derksen C, Dupuis-Girod S, Foy P, Geisthoff U, Gossage JR, Hammill A, Heimdal K, Henderson K, Iyer VN, Kjeldsen AD, Komiyama M, Korenblatt K, McDonald J, McMahon J, McWilliams J, Meek ME, Mei-Zahav M, Olitsky S, Palmer S, Pantalone R, Piccirillo JF, Plahn B, Porteous MEM, Post MC, Radovanovic I, Rochon PJ, Rodriguez-Lopez J, Sabba C, Serra M, Shovlin C, Sprecher D, White AJ, Winship I, Zarrabeitia R (2020): Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med* 173 (12), 989–1001
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H (2000): Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 91 (1), 66–67
- Hohenleutner U (2018): Infantile Hämangiome und Fehlbildungen von Gefäßen, Fettgewebe und Bindegewebe. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M (Hrsg): *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1047–1048
- Abiri A, Goshtasbi K, Maducdoc M, Sahyouni R, Wang MB, Kuan EC (2020): Laser-Assisted Control of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Systematic Review. *Lasers Surg Med* 52 (4), 293–300
- Sautter NB, Smith TL (2016): Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis. *Otolaryngol Clin North Am* 49 (3), 639–654
- Apfelberg DB, Maser MR, Lash H, Flores J (1983): Expanded role of the argon laser in plastic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 9 (2), 145–151
- Lyons GD, Owens RE, Mouney DF (1981): Argon laser destruction of cutaneous telangiectatic lesions. *Laryngoscope* 91 (8), 1322–1325
- Malacker S, Shah VV, Aldahan AS, McNamara CA, Kamath P, Nouri K (2016): Laser and light-based treatments of venous lakes: a literature review. *Lasers Med Sci* 31 (7), 1511–1519
- Anderson RR, Parrish JA (1983): Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 220 (4596), 524–527
- Cheung EJ, Chuang GS, Grassi AM (2015): Cutaneous and Mucosal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Treated With Pulsed Dye Laser. *Dermatol Surg* 41 (10), 1186–1188
- Dave RU, Mahaffey PJ, Monk BE (2000): Cutaneous lesions in hereditary haemorrhagic telangiectasia: successful treatment with the tunable dye laser. *J Cutan Laser Ther* 2 (4), 191–193
- Parkin JL, Dixon JA (1981): Laser photocoagulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89 (2), 204–208
- Werner A, Bäuml W, Zietz S, Kühnel T, Hohenleutner U, Landthaler M (2008): Hereditary haemorrhagic telangiectasia treated by pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet (Nd:YAG) laser (1,064 nm). *Lasers Med Sci* 23 (4), 385–391
- Fernández-Jorge B, Del Pozo Losada J, Parada S, Martínez-González C, Fonseca E (2007): Treatment of cutaneous and mucosal telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of three cases. *J Cosmet Laser Ther* 9 (1), 29–33
- AWMF online (2022): S2k-Leitlinie »Lasertherapie der Haut«. Registernummer 013 - 095, Stand: 11.01.2022. www.awmf.org/leitlinien/de/tail/013-095.html
- Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Triggiani V, Valerio R, Comelli M, Salvante D, Stella A, Resta N, Logroscino G, Resta F, Sabbà C (2012): A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 7, 33

Anschrift für die Verfasser:

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