

# Infantile Hämangiome

## Infantile Hemangiomas

### Autor

M. Pleimes

### Institut

Praxis für Kinder- und Jugendhaut, Heidelberg

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-101732>  
 Online-Publikation: 21.3.2016  
 Akt Dermatol 2016; 42: 406–413  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Marc Pleimes**  
 Praxis für Kinder- und Jugendhaut  
 Poststraße 4  
 69115 Heidelberg  
 praxis@kinderderma.de

### Zusammenfassung

▼  
 Infantile Hämangiome (IH) sind die häufigsten Tumoren des Säuglings- und Kleinkindesalters. Im Gegensatz zu vielen anderen Tumoren haben sie nach einer anfänglichen Proliferationsphase die Eigenschaft einer spontanen Remission durch Involution. Ein Großteil der IH kann diese Abfolge spontan durchlaufen, ohne dass therapeutisch interveniert werden muss. Bei einem kleinen Teil der ansonsten gutartigen Tumoren kommt es jedoch schon frühzeitig zu Komplikationen, welche selten lebensbedrohlich sein können und oft bleibende funktionelle Schäden, Schmerzen oder dauerhaft entstellende Befunde hinterlassen. Die

Herausforderung für den Dermatologen ist eine frühzeitige Diagnosedstellung und im Falle drohender Komplikation die rasche Einleitung einer angepassten Therapie zu bahnen. Dabei stehen je nach Lage und Art des IH sowie der Größe, welche auch vom Zeitpunkt der Erstpräsentation abhängt, unterschiedliche therapeutische Optionen zur Verfügung. Gerade in der sehr frühen Phase lassen sich manchmal sowohl Folgeschäden als auch Therapieintensität und -dauer positiv beeinflussen.

In diesem Artikel sollen Eigenschaften infantiler Hämangiome, Entwicklungsverlauf und therapeutische Modalitäten daher aktualisiert besprochen werden.

### Einteilung und Abgrenzung

▼  
 Infantile Hämangiome (IH) werden nach der aktuellen ISSVA- (International Society for the Study of Vascular Anomalies) Klassifikation der vaskulären Anomalien zu den gutartigen vaskulären Tumoren gerechnet [1]. Sie unterscheiden sich von ihrer Tumorbilogie als auch vom Verhalten her von anderen gutartigen vaskulären Tumoren wie dem Granuloma pyogenicum oder der Gruppe der kongenitalen Hämangiome. Zu letzterer gehören das non-involuting congenital hemangioma (NICH), welches bei Geburt schon bestehend keine weitere Wachstums- oder Involutionstendenz zeigt, und das rapidly involuting congenital hemangioma (RICH), welches bei Geburt schon seine volle Größe entwickelt hat und eine spontane Rückbildungstendenz meist innerhalb des ersten Lebensjahres zeigt. Molekularbiologisch findet sich, neben anderen Markern, bei IH eine Expression des Glukosetransporter 1-Proteins (GLUT1), welches bei kongenitalen Hämangiomen nicht vorkommt, sodass es sich hier um unterschiedliche Entitäten handelt. Auch therapeutisch spiegelt sich dies wider, und ein Ansprechen auf z. B. Propranolol ist ausschließlich bei IH, nicht

aber bei kongenitalen Hämangiomen zu erwarten [2–4]. Auf Seite der vaskulären Tumoren müssen weiterhin das Tufted angioma und das kaposiforme Hämangioendotheliom sowie sehr seltene andere Hämangioendotheliome abgegrenzt werden (● **Tab. 1**) [1,5].

Der Zeitpunkt der Erstmanifestation (bei IH fast immer in den ersten Lebenswochen), die Wachstumsdynamik zusammen mit der klinischen Präsentation und in unklaren Fällen auch die histologische und immunhistologische Diagnostik ermöglichen eine gute Differenzierung dieser Entitäten gegen die IH [6,7].

Vaskuläre Malformationen, in Abgrenzung zu den vaskulären Tumoren, stellen die zweite Subgruppe der vaskulären Anomalien dar und zeichnen sich durch ein vollumfängliches Bestehen schon bei Geburt aus, entsprechen also angeborenen Fehlbildungen. Sie haben keine erhöhte Rate von Endothelzell-Turnover und persistieren lebenslang ohne Involution. Auch sie sind GLUT1-negativ. Je nach Typ können hier Venen, Arterien oder lymphatische Gefäße oder auch Kombinationen der genannten beteiligt sein. Nicht selten kommt es – vermutlich auch aufgrund hämodynamischer und druckbedingter Einflüsse – zu einem langsa-

**Tab. 1** Vaskulären Anomalien (ISSVA) [1, 4, 17, 34, 35].

Vaskuläre Anomalien	Charakteristika	Klinische Präsentation und Verhalten
Vaskuläre Tumoren		
Infantiles Hämangiom	Bei Geburt nicht vorhanden, in etwa 50% jedoch mögliche Vorläuferläsion $w > m$ (3:1)	Aktive Wachstumsphase wenige Wochen nach Geburt bis zum 6.–9. Lebensmonat, dann Übergang in spontane Rückbildungsphase. Oberflächlich: rote Plaque, tiefliegend: blaue weiche, oft in der proliferativen Phase warm tastbare Raumforderung
RICH (rapidly involuting congenital hemangioma)	Bei Geburt vollständig vorhanden $w = m$	Livid-grauer Tumor mit oft radiärer Venenzeichnung und Teleangiektasien. Blasser Randsaum. Spontane Rückbildung ggf. mit residueller, atropher, gefäßgezeichneter Plaque. Kardiale Belastungssymptomatik möglich, hin und wieder mit Thrombozytopenie
NICH (non involuting congenital hemangioma)	Bei Geburt vollständig vorhanden $w = m$	Scharf begrenzter, mehrere cm großer Tumor mit hellrot-rot-blau-livider Farbe. Hypämer Randsaum, oft auch zentral hypäme Bereiche, meist deutlich warmer Tastbefund
Granuloma pyogenicum Eruptives Angiom	Erworben, in jedem Alter möglich, meist aber ältere Kinder (Mittel: 6,7 Jahre) $w < m$ (2:3)	Erworbene Gefäßproliferation, initial meist kleine Papel, dann schnelles Wachstum zu meist nur wenige mm großem, teils gestieltem Tumor, <i>im Gegensatz zum infantilen Hämangiom häufige Blutungstendenz</i>
Tufted Angiom (TA)	Kongenital oder erworben. Auftreten meist erste 5 Lebensjahre, damit meist später $w = m$	Unterschiedlich, meist solitärer, langsam wachsender Tumor, rotbraun, indurierte, druckempfindliche Plaque. Spontane Rückbildung (besonders bei kongenitalen TA) möglich. Viele Ähnlichkeiten mit KHE
Kaposiformes Hemangioendotheliom (KHE)	Auftreten meist in den ersten Lebensjahren, nur selten kongenital $w = m$	Lokal infiltratives Wachstum (langsam-schnell), solitärer ggf. druckempfindlicher Tumor. Rot- bis dunkel-livide Plaque mit hellrotem Randsaum. Spontane Rückbildungen selten (partiell) möglich. Oft mit thrombozytopenischer Koagulopathie (Kasabach-Merritt-Phänomen)
Vaskuläre Malformation	Bei Geburt vorhanden Oft langsamer Progress	Kein erhöhter Endothelzell-Turnover. Oft aber Zunahme der Läsionen im Verlauf, teilweise mit Entwicklung massiver Befunde. Abhängig von beteiligten Gefäßen (kapillär, venös, arteriell, lymphatisch, kombiniert)

men Progress der Läsionen, welcher, da therapeutisch oft schwierig anzugehen, durchaus massive Ausmaße annehmen kann [1, 8].

## Epidemiologie und Pathogenese

Mit einer Prävalenz von ca. 2,6–4,5% sind infantile Hämangiome (IH) die häufigsten Tumoren im Kindesalter. Mädchen sind insgesamt häufiger betroffen als Jungen [9–11]. Die Häufigkeit von IH bei Frühgeborenen ist nochmals deutlich erhöht, und bis zu 23% der Frühgeborenen unter 1 kg entwickeln Hämangiome [12]. Es wird spekuliert, dass unterschiedliche pathologische Prozesse, welche zur intrauterinen oder plazentaren Hypoxie führen, ursächlich sein können, wodurch dann ein endothelialer Proliferationsreiz gesetzt wird. Es werden jedoch unterschiedliche Hypothesen für die Entstehung und den speziellen Verlauf von IH mit Proliferations-, Plateau- und Involutionsphase diskutiert. Hinweise bestehen zum einen für eine Beteiligung von endothelialen Vorläuferzellen, welche sich in GLUT1-positive Endothelzellen differenzieren können aber ihre Stammzeleigenschaften fakultativ behalten. Darüber hinaus könnten intrinsische Faktoren, wie die Vermehrung angio- und vaskulogenetischer Faktoren, z.B. ausgelöst durch passagere Gewebhypoxie, beteiligt sein. Auch eine Verschleppung von Plazentazellen, welche ähnliche immunhistochemische Marker (z.B. GLUT1) aufweisen, ist denkbar. Die genaue Ätiopathogenese ist jedoch noch unverstanden [6, 13].

## Klinische Präsentation von infantilen Hämangiomen

Typischerweise bestehen zum Zeitpunkt der Geburt infantile Hämangiome (IH) klinisch noch nicht. In bis zu 50% der meist in den ersten Lebenswochen entstehenden IH sind jedoch gewisse Vorläuferläsionen als leicht anämische, zentral teleangiektatische



**Abb. 1** Infantile Hämangiom-Precursor-Läsionen bei einem Neugeborenen.

Makulae schon bei Geburt erkennbar (Abb. 1) [13]. Teilweise handelt es sich bei diesen auch um sog. abortive oder „arrested“ Hämangiome, welche im Verlauf keine merkliche Wachstumsphase zeigen.

In den ersten Lebenswochen kommt es bei den meisten IH zu einer raschen Proliferation und Neubildung von Gefäßen. Die ausgeprägteste Wachstumsphase liegt meist um die 6.–8. Lebenswoche, und die Mehrheit aller IH erreichen 80% ihrer Endgröße bis zum 5. Lebensmonat. Gefolgt wird diese Phase von einer kli-



**Abb. 2** Lokalisierte infantile Hämangiome: **a** oberflächlich; **b** oberflächlich und tiefer Anteil – mixed type; **c** tiefliegendes infantiles Hämangiom.

nischen Plateauphase, in der vermutlich einzelne Hämangiomenteile noch leicht proliferieren, während andere Anteile schon in die folgende Involutionsphase mit der typischen Rückbildung des IH übergehen [14, 15]. Der größte Anteil dieser Rückbildung wird meist bis zum 4.–5. Lebensjahr (manchmal auch erst im frühen Schulalter) erreicht.

In der anfänglichen Proliferationsphase ist die Flächenausdehnung des IH schon sehr früh definiert und es findet folgend nur eine Dickenzunahme mit Ausbildung typischer klinischer Befunde an der Haut statt. Diese unterscheiden sich in ihrer Präsentation je nach Tiefenausdehnung und Lage der Gefäßproliferationen innerhalb der Kutis sowie Subkutis: Oberflächliche IH (☉ **Abb. 2a**) sind in der Regel hell- bis dunkelrote, meist recht scharf abgegrenzte, im Verlauf zunehmend erhabene bis papillomatöse Gefäßplaques. Tiefe IH zeichnen sich durch Gefäßproliferationen in der unteren Dermis und Subkutis aus und führen zu einem meist weich und in der Proliferationsphase warm tastbaren, oft bläulichen Tumor mit ggf. leicht gefäßinjizierter, ansonsten unverändert erscheinender Epidermis (☉ **Abb. 2c**). Bei Beteiligung oberflächlicher und tiefer Anteile spricht man von gemischtförmigen (mixed type) IH (☉ **Abb. 2b**).

Oberflächliche Anteile der IH treten zeitlich oft etwas früher auf und zeichnen sich auch durch eine meist raschere Rückbildung im Vergleich zu tiefen Anteilen der IH aus [15].

IH werden zusätzlich nach ihrer anatomischen Lokalisation und Ausdehnung klassifiziert:

1. die häufiger vorkommenden lokalisierten infantilen Hämangiome (☉ **Abb. 2a–c**) und
2. die deutlich großflächigeren segmentalen infantilen Hämangiome (☉ **Abb. 3a,b**)

Diese Unterscheidung ist insofern wichtig, als dass segmentale IH eine deutlich erhöhte Komplikationsrate aufweisen und gerade bei Lokalisationen im Gesichts-/Halsbereich (☉ **Abb. 3a**), aber auch im Lumbosakralbereich mit zusätzlichen Fehlbildungen assoziiert als Fehlbildungssyndrome vorkommen können (☉ **Tab. 2**). Segmentale IH in diesen Lokalisationen bedürfen einer erweiterten Diagnostik, um Komplikationen frühzeitig und vor einer in der Regel notwendigen Therapieeinleitung zu erkennen und zu behandeln [5, 7, 16, 17].

Besondere Obacht ist auch bei Auftreten vieler IH an der Haut geboten. Wir sprechen hier ab 5 bzw. 10 Hämangiomen von sog. multifokalen Hämangiomen oder Hämangiomatosen. Bei diesen besteht ein erhöhtes Risiko für das zeitgleiche Vorliegen viszera-



**Abb. 3** Segmentales infantiles Hämangiom: **a** frontotemporoparietal bei einem Kind mit PHACES-Syndrom; **b** am Bein eines 7 Wochen alten Säuglings.

ler, vor allem Leberhämangiome, welche nicht selten eine hämodynamische Relevanz haben können. Darüber hinaus können auch Lunge oder Gehirn beteiligt sein. Eine sorgfältige Untersuchung mit zusätzlicher abdomineller und kranialer Ultraschall- und Doppler-Ultraschall-Untersuchung ist daher bei Kindern mit mehr als 5–10 Hämangiomen indiziert [7, 18]. Differenzial-



**Tab. 2** Segmentale Hämangiome: Assoziierte Fehlbildungen und Abklärung [17, 36–41].

Lokalisation	Assoziierte Fehlbildungen oder Komplikationen	Maßnahmen
Alle Lokalisationen	Erhöhtes Ulzerationsrisiko (vor allem jedoch Gesicht, Hals und lumbosakral) Oft längere Proliferationsphase	Niedrigschwellig Einleitung einer Systemtherapie
Kopf-Hals (Schulter)	<b>P</b> osterior fossa brain abnormalities (Anomalien der hinteren Schädelgruben) <b>H</b> ämangiome: großes Segment an Kopf und Hals <b>A</b> rterielle Blutgefäße: Gehirnanomalien <b>C</b> ardiac and aortic arch anomalies (Anomalien Herz und große Gefäße) <b>E</b> yes anomalies (Augenanomalien) <b>S</b> ternal pit (Sternales Grübchen)	MRT Schädel und Hals mit Gefäßdarstellung, Echokardiografie Ggf. Augenfacharzt Vorsichtigerer Therapieeinleitung stationär
Bart-Bereich (mandibulär – anteriorer Hals)	Risiko für Atemwegshämangiome	Ggf. MRT/Laryngoskopie Frühe Therapieeinleitung
Lumbo-sakrale Lage	Unterschiedliche Akronyme existieren für assoziierte Fehlbildungen: Dysraphie bis Lipo-Meningo-Myelozele, urogenitale und anale Anomalien, Hautanhängsel, Gefäßfehlbildungen, ggf. knöcherne Fehlbildungen	Vollständige körperliche Untersuchung; insbes. Anogenitalbereich
	<b>L</b> ower body hemangioma <b>S</b> pinal dysraphism <b>P</b> erineales Hämangiom <b>U</b> rogenital anomalies <b>A</b> nogenital anomalies <b>E</b> xterne genitale Fehlbildung <b>M</b> yelopathy <b>C</b> utaneous anomalies <b>L</b> ipo-meningo-myelocele <b>B</b> ony deformities <b>R</b> enal and urologic anomalies <b>V</b> esicorenale Fehlbildung <b>A</b> norectal/Arterial anomalies <b>A</b> ngioma of <b>I</b> mperforate anus (Analatresie) <b>R</b> enal anomalies <b>L</b> umbosacral area <b>S</b> kintags (Hautanhängsel)	Bildgebung Wirbelsäule und Urogenitalorgane (Sonografie, ggf. MRT)

diagnostisch muss eine Abgrenzung zur seltenen diffusen Lymphangioendotheliomatose (Risiko für disseminierte intra-vasale Koagulopathie, GLUT1-negativ) bedacht werden.

### Komplikationen und Diagnostik

Der Großteil der infantilen Hämangiome (IH), insbesondere der lokalisierten IH im Stamm- und Extremitätenbereich, bedarf in der Regel keiner Behandlung. Ziel ist jedoch die frühzeitige Erkennung und Therapieeinleitung von komplikationsauslösenden oder komplikationsverdächtigen IH. Ca. 10–24% der IH führen zu Komplikationen; unter diesen sind IH im Gesicht- und Lumbosakralgebiet sowie IH vom segmentalen Typ überproportional vertreten [7, 16].

**Ulzerationen:** Die häufigste Komplikation bei IH ist das Auftreten meist sehr schmerzhafter Ulzerationen, welche vor allem bei schnell wachsenden IH und besonders bei segmentalen und flächigen IH mit Lokalisation an der Lippe, Gesicht und Hals und im intertriginösen und Genitalbereich auftreten (▶ **Abb. 4**) [16, 19].

**Funktionelle Schäden:** IH im Gesicht können unabhängig vom morphologischen Subtyp auch als lokalisierte Hämangiome z. B. aufgrund ihrer Lage nahe wichtiger funktioneller Strukturen zu Komplikationen führen. Z. B.:

- ▶ Auge: Amblyopie, Astigmatismus
- ▶ Nase und Ohr: Knorpeldestruktionen und anatomische Distorsion
- ▶ Lippen: Anatomische Distorsion und Ulzerationen

**Residualläsionen:** Schnell wachsende IH im zentrofazialen Bereich bergen darüber hinaus das Risiko bleibender, kosmetisch störender und stigmatisierender Residualläsionen. Gewisse Residuen (Teleangiektasien, laxe Haut, Erythem, Narbe oder residuales Fettgewebe) nach abgeschlossener Rückbildungsphase kommen bei über der Hälfte aller IH vor (▶ **Abb. 5a–c**) [20].

**Atemwegshämangiome:** Eine besonders gravierende Komplikation bei IH sind Proliferationen im Bereich der Atemwegsschleimhaut. Klinisch sind nicht selten zeitgleich segmentale Hämangiomanteile mandibulär bis anteriorer Hals (Bartbereich) sichtbar.



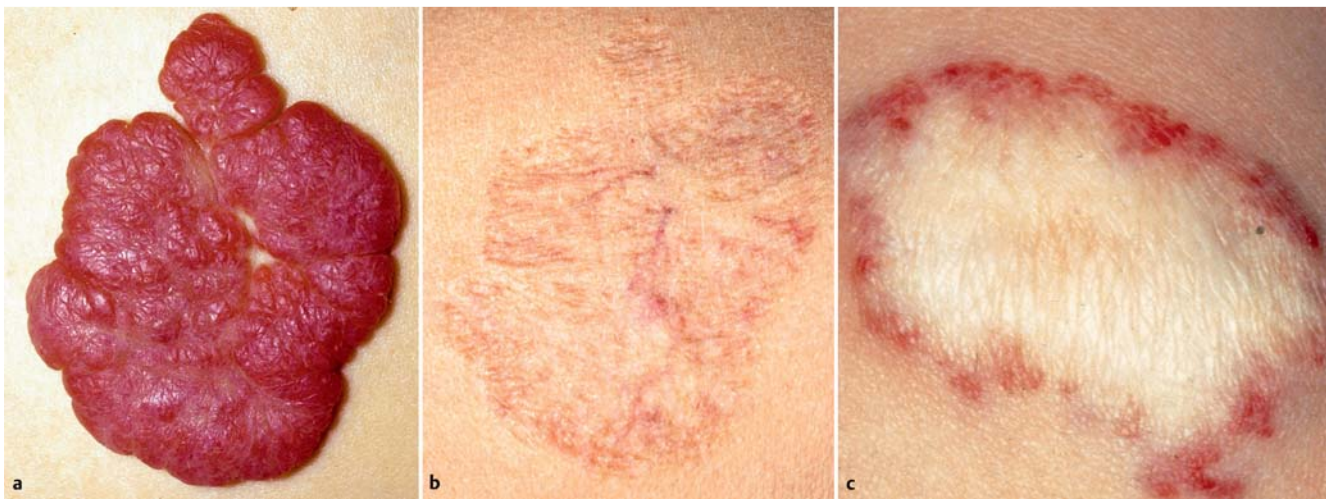
**Abb. 4** Ulzeriertes infantiles Hämangiom perianal.

Diese sollten bei Erstvorstellung auch ohne das Vorliegen einer Atemwegssymptomatik (z. B. progressiver biphasischer, inspiratorischer und expiratorischer Stridor) Anlass zu einer zusätzlichen Abklärung möglicherweise vorliegender Atemwegsbeteiligung sein und meist umgehend einer Systemtherapie zugeführt werden [5, 21].

**Systemkreislauf und Stoffwechsel:** Sehr große IH bergen das Risiko einer kardialen Überlastung als Resultat der über das Hämangiom hohen geschunteten Blutmenge.

Im Hämangiomgewebe können relevante Mengen der Typ3-Deiodinase, welche die aktiven Schilddrüsenhormone T3 und T4 in inaktive Metaboliten abbaut, produziert werden. Mit dem Ausmaß des vorhandenen infantilen Hämangiomgewebes (sehr große IH und Hämangiomatosen) steigt damit auch das Risiko für die Entwicklung einer sekundären (Verbrauchs-)Hypothyreose. Die Bestimmung von TSH initial und im Verlauf der Therapie sollte daher für diese Fälle in der Diagnostik ergänzt werden [7, 22].

Eine zusätzliche bildgebende Untersuchung von IH ist bei kleinen lokalisierten oder flachen Befunden in aller Regel nicht notwendig. Die Tiefenausdehnung und das typische high-flow vaskuläre Muster können gut im Doppler-Ultraschall mittels hochauflösender Linearköpfe beurteilt werden.



**Abb. 5** Infantiles Hämangiom: **a** im ersten Lebensjahr (Plateau); **b** nach Involution mit residualen Teleangiektasien und Überdehnung der Haut; **c** residuale Narbe nach partieller Involution eines infantilen Hämangioms am Stamm.

Zusätzliche Untersuchungen sind bei V.a. viszerale Hämangiome (Hämangiomatosen) sowie bei Hämangiomen in besonderen Lokalisationen, z.B. bei V.a. Beteiligung der Orbita mit unklarer Tiefenausdehnung (MRT), sinnvoll. Die o.g. mit segmentalen IH assoziierten Fehlbildungen und zur Abklärung empfohlenen Untersuchungen sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

### Therapeutisches und klinisches Vorgehen nach Diagnosestellung

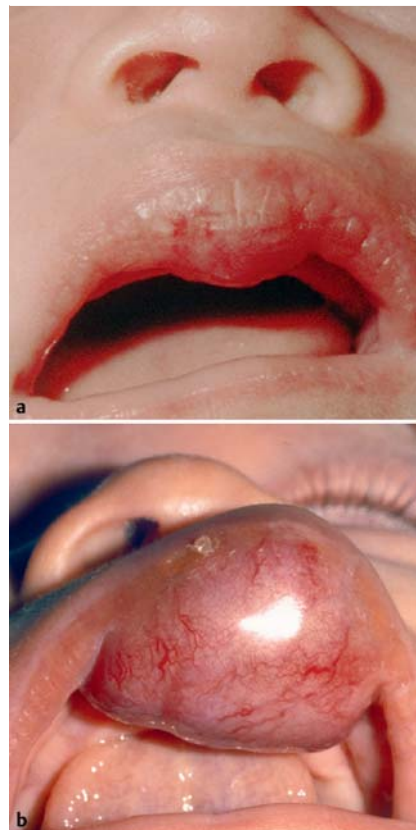
Ziel der klinischen Untersuchung und Verlaufsuntersuchung ist zunächst die eindeutige Diagnosestellung und Einordnung des Befundes als infantiles Hämangiom (IH). Typische Marker, neben dem klinischen Befund, sind hier ein:

- ▶ Auftreten de novo in den ersten Lebenswochen mit
  - ▶ Dokumentation eines Größenprogresses der Läsion
- Aufgrund des nicht linearen Wachstumverhaltens IH (**Abb. 6 a, b**) empfiehlt sich gerade am Anfang ein sehr engmaschiger Kontrollabstand. Als Regel kann hier gelten: **Kontrollabstand in Wochen = Alter des Kindes in vollendeten Lebensmonaten**. Immer sollte eine Fotodokumentation des Initialbefundes für einen optimalen Vergleich im Verlauf erfolgen. Bei IH mit tiefen Anteilen empfiehlt sich die zusätzliche Ausmessung mittels Ultraschall.

Der Großteil der IH ist unkompliziert, und ein rein beobachtendes Vorgehen ist ausreichend und angemessen.

Entwickeln sich IH jedoch in Richtung drohender oder schon präsenster Komplikationen oder sind bleibende, möglicherweise stigmatisierende kosmetische Beeinträchtigungen zu erwarten, ist die Initiierung einer Therapie sinnvoll. Je nach Lokalisation und Anamnese kann im Einzelfall, besonders bei Befall von Problemlokalisationen wie Auge, Lippe, Nase, Anogenitalregion und eindeutigen Hinweisen für eine Wachstumstendenz oder bei bereits funktionell einschränkenden IH, eine umgehende Therapie sinnvoll sein [7].

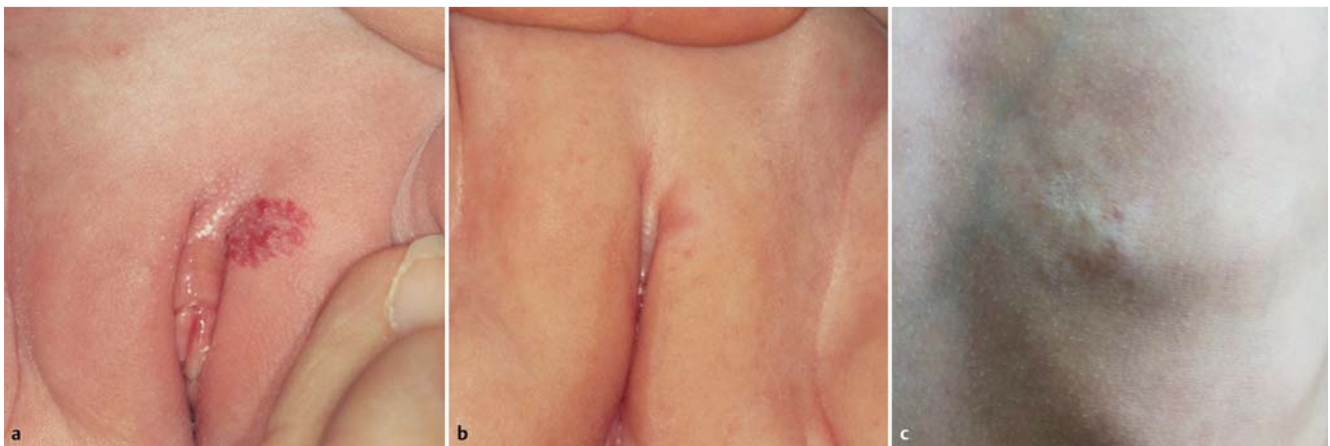
Kleine, sehr oberflächliche und flache IH können gerade in der Frühphase oft mit topischen Verfahren wie der Kryotherapie behandelt werden. Bei Kryotherapieverfahren werden in Deutschland vornehmlich Elektrokryotherapien mit einer konstanten Kühlung von  $-32^{\circ}\text{C}$  eingesetzt, mit welcher kleine IH bis 1 cm



**Abb. 6** Spontanverlauf eines infantilen Hämangioms der Lippe: **a** im Alter von 1 Monat; **b** mit massivem Progress bis zum Alter von 4 Monaten.

Durchmesser und maximal 4 mm Dicke oft gut behandelt werden können (**Abb. 7 a, b**). Nebenwirkungen wie Hypopigmentierungen oder lokale Narbenbildungen sind bei sachgerechtem Einsatz (auf die Säuglingshaut angepasste Therapiezeiten) und unter Verwendung von Elektrokühlung (im Gegensatz zur Stickstoff-Kryotherapie) (**Abb. 7 c**) extrem selten und werden gut toleriert [7,23].

Einsatzgebiet von Lasertherapieverfahren ist neben Spezialindikationen in der Akuttherapie der IH häufiger die spätere Behandlung eventuell persistierender Residualläsionen wie Teleangiektasien. Bei sehr oberflächlichen (max. 1–2 mm flachen), kleinflächigen IH kann in speziellen Fällen eine Lokalthherapie



**Abb. 7** Lokalisiertes oberflächliches infantiles Hämangiom perigenital: **a** vor Elektro-Kryotherapie; **b** wenige Wochen nach Elektro-Kryotherapie. **c** Vernarbung nach Behandlung eines infantilen Hämangioms am Thorax mittels Stickstoff-Kryotherapie.

mittels blitzlampengepulsten Farbstofflasers erfolgen. Für dieses Verfahren ist in der Regel eine Oberflächenanästhesie mit topischem Anästhetikum ausreichend [7].

Die medikamentöse Therapie für IH beinhaltet sowohl topische als auch systemische Therapiemaßnahmen, wobei für die topische Anwendung noch keine für diese Indikation zugelassenen und evaluierten Präparate zur Verfügung stehen.

Bis 2008 standen gerade für komplizierte, schnell proliferierende IH nur beschränkte Optionen mit oft sehr ungünstigem Nebenwirkungsprofil, wie systemische Steroide, Interferone oder Vincristin, zur Verfügung.

Die systemische Behandlung der IH hat sich 2007/8 mit der Entdeckung der Wirksamkeit des Betablockers Propranolol innerhalb von Monaten (und noch lange vor Indikations-Zulassung des Präparates 2014 in Deutschland) weltweit revolutioniert. Heute stellen systemische Betablocker die Erstlinientherapie für komplizierte IH dar [5–7, 24, 25].

Viele proliferierende IH mit Lage im zentrofazialen oder anogenitalen Bereich sowie segmentale IH bedürfen einer frühzeitigen Systemtherapie. Fakultativ gilt dies auch für IH der Brust und des Dekolletés sowie für sehr großflächige IH. Die Behandlung erfolgt hier mit Propranolol-Saft und sollte nur durch ein in dieser Therapie erfahrenes Zentrum eingeleitet werden [7].

Die Wirksamkeit dieses nicht selektiven lipophilen Betablockers auf das Proliferationsverhalten der IH ist fast immer dramatisch und es kommt zu klinisch sichtbaren Rückbildungen oft innerhalb der ersten Behandlungstage.

Mit der Zulassungsstudie von Propranolol für den Einsatz bei IH wird eine Dosierung von 3 mg/kg/d (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen) empfohlen. Viele Zentren behandeln jedoch aufgrund traditioneller Erfahrungen aus der Vor-Zulassungs-Ära noch mit etwas niedrigeren Dosen. Eine Zulassung besteht für Patienten im Alter von 5 Lebenswochen (bei Frühgeborenen korrigiertes Alter) bis 5 Lebensmonaten (Therapiestart und folgend 6 Monate Therapiedauer) [26].

Ohne Hinweise auf individuelle oder familiäre Risikofaktoren für kardiale Erkrankungen ist als Basisdiagnostik vor Therapieeinleitung neben der klinischen Untersuchung ein EKG meist ausreichend. Die Einleitung erfolgt dann unter jeweils mehrstündiger Überwachung von Puls, Blutdruck und Blutzucker in 3 Schritten mit wöchentlicher Steigerung der Dosis von 1 mg/kg/d bis auf 3 mg/kg/d. Schnellere Einleitungen können *off label* im stationären Setting erfolgen.

Bei Kindern mit Hinweisen für kardiale Auffälligkeiten oder schon bestehenden Beeinträchtigungen sollte vorab eine ausführliche kinder-kardiologische Beurteilung erfolgen.

Auch Kinder mit großen segmentalen IH im Kopf-, Hals- (und Schulter)-Bereich (Abb. 3b) müssen *immer* und *vor* Therapieeinleitung eine vollständige kardiale Untersuchung und zusätzlich eine weitere Gefäßbildgebung der Hals- und intrakraniellen Gefäße erhalten (MRT mit Gefäßdarstellung). Durch das mögliche Vorliegen zusätzlicher Gefäßanomalien z.B. im Rahmen eines assoziierten PHACES-Syndroms (Tab. 2) kann bei rascher Einleitung der Betablockertherapie das Risiko von zerebralen Ischämien erhöht werden. Die Risikoeinschätzung vor Therapiebeginn, ggf. unter Einbezug eines Kinderneurologen, und eine vorsichtige Therapieeinleitung stationär, über mehrere Tage auf zunächst max. 2 mg/kg/d in 3 Einzeldosen, werden empfohlen [7, 27].

Allgemein unter Therapie mit Propranolol zu beachtende unerwünschte Wirkungen sind ein gewisses Hypoglykämierisiko, weshalb Propranolol nie ohne Nahrung verabreicht werden darf und ggf. im Falle einer eingeschränkten Nahrungsaufnahme, z.B. während gastrointestinaler Infekte, pausiert werden sollte. Wiederholt werden darüber hinaus Schlafstörungen sowie eine Akrozyanose oder kühle periphere Extremitäten beobachtet, welche in der Regel aber nicht zu Therapieeinschränkungen führen. Ausführliche unerwünschte Wirkungen und Gegenanzeigen sollten der Fachinformation in der jeweils gültigen Fassung entnommen werden [26]. Nicht zentralnervensystemgängige Betablocker wie Nadolol, welche in kleinen Fallstudien eine ähnliche Wirksamkeit wie Propranolol zeigen, können ggf. in Zukunft helfen, gewisse Nebenwirkungen der Systemtherapie, vor allem die häufig berichteten Schlafstörungen, zu reduzieren [28, 29].

Mehr und mehr setzen sich in den letzten Jahren topische Therapiemaßnahmen mit Betablockern für bestimmte Indikationen durch: Vor allem für potenziell komplikationsträchtige IH wie möglicherweise kosmetisch stigmatisierende IH, welche eine Wachstumstendenz aufweisen aber *noch* flach und unkompliziert sind, z.B. in seitlicher Gesichtslokalisation, oder für nicht ulzerierte, flächige IH im Ano-Genitalbereich. Topische Therapieeinleitungen sollten zum aktuellen Zeitpunkt aber noch spezialisierten Zentren vorbehalten sein, da ausreichende klinische Studien, insbesondere Sicherheitsstudien, als auch zugelassene topische Präparate für diese Therapien im Kindesalter noch nicht vorliegen. Erste randomisierte Studien lassen aber hoffen, dass wir in den nächsten Jahren hier breiter einsetzbare therapeuti-



sche Optionen für behandlungsbedürftige und topisch behandelbare IH bekommen werden [30–33].

## Schlussfolgerungen für die Praxis

Infantile Hämangiome (IH) sind gutartige vaskuläre Tumoren, welche sich typischerweise in den ersten Lebenswochen als Gefäßmakula erstmals präsentieren und dann oft sehr rasch an Größe zunehmen. Die maximale Ausdehnung eines IH ist oft schon im Alter von (3–)5 Monaten weitgehend erreicht. Gerade in Problemlokalisationen wie Gesicht, Hals, Anogenital- und Lumbosakralbereich sind Komplikationen häufig und insgesamt bestehen auch trotz der typischen spontanen Rückbildung bei über der Hälfte der IH gewisse Residualläsionen. Eine frühzeitige Vorstellung bei einem erfahrenen Zentrum, vorzugsweise schon im Alter von ca. 4 Wochen und besonders bei aktiv wachsenden IH, wäre daher anzustreben, um die Versorgung betroffener Kinder zu optimieren. Mit lokalen oder systemischen Therapiemaßnahmen sind ungünstige Verläufe so meist zu vermeiden.

## Danksagung

Die Fotos der **Abb. 1** und **Abb. 3a–7b** wurden von Herrn Prof. Dr. Hansjörg Cremer, Heilbronn, dankenswerterweise zur Verfügung gestellt.

## Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, für die Firma Pierre-Fabre Beratungs- und Referententätigkeiten durchgeführt zu haben.

## Abstract

### Infantile Hemangiomas

Infantile hemangiomas are the most common tumors of infancy. Following an initial period of proliferation they have the capability of spontaneous remission by involution. The majority of infantile hemangiomas will pass through this sequence without the need for intervention. Within a small percentage of these per se benign tumors, however, complications can occur. These complications are rarely life threatening but often leave permanent functional damage, pain or disfigurement. The challenge for the dermatologist lies in the need for an early diagnosis and the prompt initiation of a clinical finding based therapy in case of impending complications.

Different therapeutic options are available depending on the localization, subtype and size of infantile hemangioma, the latter again depending on the time of the patient's first presentation. Especially in the very early stages possible distortion, tissue damage as well as treatment intensity and duration can be influenced positively.

This article will summarize and update the current knowledge on characteristics, development, diagnosis and therapy of infantile hemangiomas.

## Literatur

- 1 Wassef M, Blei F, Adams D et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; 136: e203–214
- 2 Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 875–882
- 3 North PE, Waner M, Mizeracki A et al. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 11–22
- 4 North PE, Waner M, James CA et al. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1607–1620
- 5 Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics* 2015; 136: e1060–104
- 6 Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 855–865
- 7 Schmittenbecher PP, Grantzow R, Rößler JH et al. S2k Leitlinie der DGKCh, DGKJ, DDG, DGMKG: Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. AWMF Leitlinien 2015; AWMF Register Nr. 006/100: 1–13
- 8 Theiler M, Walchli R, Weibel L. Vascular anomalies – a practical approach. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 397–405
- 9 Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 663–669
- 10 Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 168–173
- 11 Munden A, Butschek R, Tom WL et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014; 170: 907–913
- 12 Goelz R, Poets CF. Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F85–91
- 13 Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC et al. Educational paper: Pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *Eur J Pediatr* 2015; 174: 97–103
- 14 Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics* 2012; 130: e314–e320
- 15 Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122: 360–367
- 16 Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118: 882–887
- 17 Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ. Mulliken and Young's vascular anomalies: hemangiomas and malformations. Oxford: Oxford University Press; 2013
- 18 Dickie B, Dasgupta R, Nair R et al. Spectrum of hepatic hemangiomas: management and outcome. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 125–133
- 19 Shin HT, Orlow SJ, Chang MW. Ulcerated haemangioma of infancy: a retrospective review of 47 patients. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1050–1052
- 20 Bauland CG, Luning TH, Smit JM et al. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 1643–1648
- 21 Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr* 1997; 131: 643–646
- 22 Huang SA, Tu HM, Harney JW et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343: 185–189
- 23 Hoeger PH. An update on infantile haemangiomas. *Br J Dermatol* 2013; 169: 11
- 24 Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015; 372: 735–746
- 25 Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649–2651
- 26 Dermo-Kosmetiks PF. Fachinfo: HEMANGIOL® 3,75 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Rote Liste Fachinfo Service 2014: 1–6
- 27 Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013; 131: 128–140

- 28 Bernabeu-Wittel J, Narváez-Moreno B, de la Torre-García JM et al. Oral Nadolol for Children with Infantile Hemangiomas and Sleep Disturbances with Oral Propranolol. *Pediatr Dermatol* 2015; 32: 853–857
- 29 Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I et al. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol* 2013; 168: 222–224
- 30 Chan H, McKay C, Adams S et al. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics* 2013; 131: e1739–e1747
- 31 Ovidia SA, Landy DC, Cohen ER et al. Local administration of  $\beta$ -blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Ann Plast Surg* 2015; 74: 256–262
- 32 Qiu Y, Yang J, Chen M et al. A prospective self-controlled study of topical timolol 0.5% cream for large superficial infantile hemangiomas. *J Dermatol* 2015; 42: 363–366
- 33 Schneider M, Reimer A, Cremer H et al. Topical treatment with propranolol gel as a supplement to the existing treatment of hemangiomas. *World J Pediatr* 2014; 10: 313–317
- 34 Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr* 1996; 128: 329–335
- 35 Enjolras O, Picard A, Soupre V. Congenital haemangiomas and other rare infantile vascular tumours. *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51: 339–346
- 36 Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132: 307–311
- 37 Girard C, Bigorre M, Guillot B et al. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol* 2006; 142: 884–888
- 38 Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr* 2010; 157: 795–801.e1
- 39 Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 975–986
- 40 Metry DW, Siegel DH, Cordisco MR et al. A comparison of disease severity among affected male versus female patients with PHACE syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 81–87
- 41 Stockman A, Boralevi F, Taieb A et al. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology* 2007; 214: 40–45