

# Interdisziplinäres Management vaskulärer Anomalien im Kopf-Hals-Bereich

## Interdisciplinary Management of Vascular Anomalies in the Head and Neck




### Autorinnen/Autoren

Stefan Mattheis<sup>1</sup>, Isabel Wanke<sup>2</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsmedizin Essen (Direktor: Prof. Dr. Stephan Lang)
- 2 Zentrum für Neuroradiologie, Klinik Hirslanden, Zürich, Schweiz

### Schlüsselwörter

Lymphatische Malformationen, venöse Malformationen, arterio-venöse Malformationen, Hämangiome, vaskuläre Anomalien

### Keywords

Lymphatic malformations, venous malformations, arterio-venous malformations, hemangioma, vascular anomalies

### Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2024; 102: S125–S147

DOI 10.1055/a-2225-9932

ISSN 0940-6689

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Mattheis, MHBA  
Universitätsmedizin Essen  
Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde  
Kopf- und Hals-Chirurgie  
Hufelandstraße 55  
45122 Essen  
Deutschland  
[stefan.mattheis@uk-essen.de](mailto:stefan.mattheis@uk-essen.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Vaskuläre Anomalien im Kopf-Hals-Bereich sind meist seltene Erkrankungen und stellen diagnostisch und therapeutisch eine besondere Herausforderung dar. Sie werden eingeteilt in vas-

kuläre Tumore und vaskuläre Malformationen. Bei den Tumoren unterscheidet man benigne Tumore, wie z. B. das infantile Hämangiom, von seltenen malignen Tumoren, wie z. B. dem Angiosarkom. Die vaskulären Malformationen werden eingeteilt in einfache Malformationen, gemischte Malformationen, Anomalien großer Gefäße und Anomalien im Rahmen von Syndromen. Die Behandlung erfolgt interdisziplinär und es stehen verschiedene Modalitäten zur Verfügung. Hierzu gehören klinische Beobachtung, Sklerotherapie, Embolisation, ablativ und koagulierende Verfahren, chirurgische Resektion und medikamentöse Systemtherapie. Die Therapie ist herausfordernd, da bei vaskulären Anomalien im Kopf-Hals-Bereich praktisch immer Funktion und Ästhetik betroffen sind. Ein besseres Verständnis der genetischen und molekularbiologischen Grundlagen vaskulärer Anomalien führte in jüngster Zeit zur klinischen Erforschung zielgerichteter medikamentöser Therapien. Dieser Artikel bietet eine aktuelle Übersicht über die Diagnostik, Klinik und Therapie vaskulärer Anomalien im Kopf-Hals-Bereich.

### ABSTRACT

Vascular anomalies in the head and neck area are usually rare diseases and pose a particular diagnostic and therapeutic challenge. They are divided into vascular tumours and vascular malformations. A distinction is made between benign tumours, such as infantile haemangioma, and rare malignant tumours, such as angiosarcoma. Vascular malformations are categorised as simple malformations, mixed malformations, large vessel anomalies and those associated with other anomalies. Treatment is interdisciplinary and various modalities are available. These include clinical observation, sclerotherapy, embolisation, ablative and coagulating procedures, surgical resection and systemic drug therapy. Treatment is challenging, as vascular anomalies in the head and neck region practically always affect function and aesthetics. A better understanding of the genetic and molecular biological basis of vascular anomalies has recently led to clinical research into targeted drug therapies. This article provides an up-to-date overview of the diagnosis, clinic and treatment of vascular anomalies in the head and neck region.

## Inhaltsverzeichnis

	Zusammenfassung				
	Abstract				
1.	Einleitung				
2.	ISSVA-Klassifikation	126			
3.	Vaskuläre Tumore	127			
3.1	Gutartige vaskuläre Tumore	127			
3.1.1	Infantiles Hämangiom	127			
3.1.2	Kongenitale Hämangiome	129			
3.1.3	Büschelartiges (Tufted) Hämangiom	130			
3.1.4	Pyogenes Granulom	130			
3.1.5	Spindelzell Hämangiom	130			
3.1.6	Epitheloides Hämangiom	130			
3.1.7	Andere gutartige vaskuläre Tumore	130			
3.2.1	Kaposiformes Hämangioendotheliom	130			
3.3	Maligne Tumore				S130
3.3.1	Angiosarkom				S130
3.3.2	Epithelioides Hämangioendotheliom				S130
4.	Vaskuläre Malformationen				S130
4.1	Einfache vaskuläre Malformationen				S130
4.1.1	Kapilläre Malformationen (CM)				S131
4.1.2	Lymphatische Malformationen				S132
4.1.3	Venöse Malformationen				S137
4.1.4	Arteriovenöse Malformationen				S139
4.1.5	Arteriovenöse Fisteln				S141
4.2	Gemischte Malformationen				S142
4.2.1	Lymphatisch venöse Malformationen				S142
4.2.2	Gemischte Malformationen mit kapillärem Anteil				S142
4.3	Anomalien großer Gefäße				S142
4.4	Anomalien im Zusammenhang mit anderen Fehlbildungen				S143
	Literatur				S143

## 1. Einleitung

Bei vaskulären Anomalien handelt es sich um eine heterogene Gruppe von meist seltenen Erkrankungen, die sich in klinischer Ausprägung, Anatomie, Pathologie und Therapieansätzen unterscheiden. Seit den frühen 1980er Jahren unterscheidet man bei den Gefäßanomalien, basierend auf histologischen Endothelcharakteristika und klinischen Erscheinungsbildern, zwischen Gefäßtumoren und vaskulären Malformationen [1]. Gefäßtumore umfassen häufigere Erkrankungen wie das infantile Hämangiom, aber auch seltene Erkrankungen wie die aggressiv wachsenden Hämangioendotheliome oder das maligne Angiosarkom. Bei den Gefäßtumoren handelt es sich um echte Neoplasien, die durch Wachstum und Gewebevermehrung gekennzeichnet sind. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den vaskulären Malformationen um Fehlbildungen in der embryonalen Gefäßentwicklung. Zu dieser Gruppe gehören z. B. lymphatische oder venöse Malformationen.

Im Kopf-Hals-Bereich stellt die Therapie vaskulärer Anomalien eine besondere Herausforderung dar, da praktisch immer funktionelle und ästhetische Aspekte der Erkrankung berücksichtigt werden müssen. Insbesondere im funktionellen Bereich gilt es den Atemweg, wichtige Funktionen von Sinnesorganen und Hirnnerven, Mimik, Schluckakt, und Stimme zu erhalten. Bei Befall der Orbita ist die Erhaltung von Augenmotilität und Visus ein wichtiges Behandlungsziel. Zusätzlich können Knochenbefall, chronische Schmerzen, Blutungen und rezidivierende Entzündungen die Behandlung erschweren. Neben all diesen Herausforderungen sind eine exakte Diagnose und Klassifikation für eine erfolgreiche Behandlung erforderlich. Im Folgenden wird der aktuelle Stand bei Diagnostik und Therapie der vaskulären Anomalien im Kopf-Hals-Bereich erläutert.

## 2. ISSVA-Klassifikation

Die Klassifikation der Internationalen Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) teilt die vaskulären Anomalien in die zwei

Hauptgruppen vaskuläre Tumore und vaskuläre Malformationen ein [2]. Bei den Tumoren unterscheidet man benigne von malignen Tumoren. Als dritte Gruppe liegen dazwischen die lokal aggressiv wachsenden Tumore oder sogenannte „Borderline“-Tumore. Häufigster benigner Tumor ist das infantile Hämangiom, lokal aggressiv wachsend ist z. B. das kaposiforme Hämangioendotheliom und der häufigste maligne Gefäßtumor ist das Angiosarkom.

Die vaskulären Malformationen werden eingeteilt in einfache und kombinierte Malformationen, Malformationen großer Gefäße sowie Malformationen im Rahmen anderer Anomalien oder Syndrome. Zu den einfachen Malformationen gehören kapilläre Malformationen, lymphatische Malformationen, venöse Malformationen, arteriovenöse Malformationen und arteriovenöse Fisteln. Die kombinierten Malformationen bestehen aus zwei oder mehreren Typen der einfachen Malformationen, z. B. lymphatisch-venöse Malformationen mit Anteilen einer lymphatischen und einer venösen Malformation. Man findet diese Mischformen im klinischen Alltag häufiger.

Eine weitere Einteilung betrifft die intravaskuläre Flussrate. Man unterscheidet hier „low-flow“ oder „slow-flow“ von „high-flow“ Malformationen. Diese Einteilung ist unter anderem für die Therapie und Prognose der Malformationen von großer Bedeutung. „high-flow“ Malformationen neigen im Verlauf zur Größenzunahme, häufig getriggert durch hormonelle Veränderungen und müssen, in der Regel mit einer Kombination aus Embolisation und Resektion, früh und konsequent behandelt werden. Im Kopf-Hals-Bereich gelingt mit der Duplex-Sonographie in der Regel eine rasche Beurteilung von Malformationen im Hinblick auf die Flussrate. Etwas komplexer ist die Beurteilung bei gemischten Malformationen, da hier „high-flow“ und „low-flow“ Anteile in einer Malformation nebeneinander vorkommen können. Zu den „low-flow“ Malformationen gehören die kapillären, die lymphatischen und die venösen Malformationen. Bei arteriovenösen Malformationen und arteriovenösen Fisteln handelt es sich um „high-flow“ Malformationen.

In den letzten Jahren gewann die genetische Untersuchung von betroffenen Patienten an Bedeutung, da man festgestellt hat, dass die bei vaskulären Malformationen betroffenen Gewebe häufig somatische Mutationen in sich tragen, die zu einer Gefäßfehlbildung oder anderen Komplikationen führen. Betroffen sind häufig die beiden zentralen Signalwege PI3K/Akt/mTOR sowie Ras/Raf/MEK [3, 4]. Die Kenntnis der zugrundeliegenden Gendefekte führte zu einem besseren Verständnis der Biologie und Pathologie der vaskulären Anomalien. Verschiedene Malformationen können nach ihrem Genotyp eingruppiert werden, z. B. Läsionen, die dem PI3CA bezogenem „tissue overgrowth spectrum“ angehören. Mutationen im PI3CA-Gen führen hier zu Großwuchs, z. B. an den Extremitäten. Neben dem akademischen Interesse an den zugrundeliegenden genetischen Ursachen für vaskuläre Malformationen, erlangt die genetische Diagnostik eine Schlüsselposition in der medikamentösen Therapie vaskulärer Malformationen, da inzwischen zahlreiche Ziele für eine medikamentöse Therapie in den Signalwegen identifiziert wurden.

Um die Fortschritte in der Bildgebung, bei den chirurgischen Verfahren, in der interventionellen Neuroradiologie und in der medikamentösen Therapie effektiv nutzen zu können, ist eine saubere Diagnostik und einheitliche Klassifikation der vaskulären Anomalien erforderlich. Die vorliegende Übersicht orientiert sich an der aktuellen Klassifikation der International Society for the Study of Vascular Anomalies (► **Tab. 1**).

### 3. Vaskuläre Tumore

Bei den vaskulären Tumoren unterscheidet man benigne von lokal aggressiv wachsenden oder borderline-Tumoren und malignen Tumoren. Während maligne und lokal aggressiv wachsende Tumore selten sind, handelt es sich beim infantilen Hämangiom um einen häufigen Tumor, der diagnostisch von anderen Gefäßanomalien abgegrenzt werden muss. Sehr häufig werden Gefäßanomalien im Säuglingsalter fälschlich generell als Hämangiom oder „Blutschwamm“ bezeichnet und damit unter Umständen auch falsch therapiert.

## 3.1 Gutartige vaskuläre Tumore

### 3.1.1 Infantiles Hämangiom

Infantile Hämangiome sind die häufigste gutartige Neubildung im Kindesalter und treten bei etwa 5 % aller Säuglinge auf. Sie sind häufiger beim weiblichen Geschlecht (Verhältnis 3:1), bei hellhäutigen Säuglingen und bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000g [5–7]. Es handelt sich um proliferierende Gefäßtumore die in ihrer Struktur Plazentagewebe ähneln. Als Ursache wird eine lokale oder regionale Gewebhypoxie diskutiert [8]. Häufigste Lokalisation ist der Kopf-Hals-Bereich, weshalb in der interdisziplinären Behandlung die Beteiligung von HNO-Ärzten, Augenärzten und Kinderärzten sinnvoll ist (► **Tab. 2**).

**Klinik:** Infantile Hämangiome werden einige Tage nach der Geburt sichtbar und vergrößern sich in der Folge. Zum Zeitpunkt der Geburt sind sie klinisch praktisch nie vorhanden, allenfalls Vorläuferstufen wie Teleangiektasien oder livide Makulae können auftreten. Der zeitliche Verlauf ist ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu vaskulären Malformationen, die bei Geburt bereits vorhanden und sichtbar sind (► **Tab. 3**). Auch die kongenitalen Hämangiome, das „Rapid Involuting Congenital Hemangioma“ (RICH), das „Partial Involuting Congenital Hemangioma“ (PICH) und das „Non-involuting Congenital Hemangioma (NICH) sind bereits bei Geburt vorhanden und sichtbar [9]. Gleiches gilt für das kaposiforme Hämangioendotheliom. Im klinischen Verlauf macht das infantile Hämangiom drei verschiedene Phasen durch [5]. Am Anfang, Tage oder Wochen nach der Geburt, zeigt sich eine, zum Teil rasch progrediente Proliferationsphase. Hierbei besteht meist flächiges Wachstum mit exophytischer oder subkutaner Ausbreitung in einzelnen Fällen. Etwa nach 6 Lebensmonaten zeigt sich eine unterschiedlich lange Übergangsphase ohne nennenswertes Wachstum, gefolgt von einer Involutionsphase. Im Alter von 4 Jahren haben sich 90 % der infantilen Hämangiome vollständig zurückgebildet.

Etwa 90 % der infantilen Hämangiome sind lokalisiert und zeigen kutanes und/oder subkutanes Wachstum. Exophytisch wach-

► **Tab. 1** ISSVA-Klassifikation vaskulärer Anomalien.

	Vaskuläre Anomalien			
<b>Vaskuläre Tumore</b>	<b>Vaskuläre Malformationen</b>			
Benigne	<b>Einfache Malformationen</b>	<b>Kombinierte Malformationen</b>	<b>Beteiligung großer Gefäße</b>	<b>Syndrome</b>
Lokal aggressiv Borderline	Kapilläre Malformationen	Kapillär-venöse Malformationen		Klippel-Trenaunay-Syndrom
Maligne	Lymphatische Malformationen	Kapillär-lymphatische Malformationen		Parkes-Weber Syndrom
	Venöse Malformationen	Lymphatisch-venöse Malformationen		Servelle-Martorell Syndrom
	Arteriovenöse Malformationen	Kapillär-lymphatisch-venöse Malformationen		Sturge-Weber Syndrom Maffucci Syndrom
	Arteriovenöse Fisteln	Kapillär-arteriovenöse Malformationen		CLOVES Proteus Syndrom
		Kapillär-lymphatisch-arteriovenöse Malformationen		CLAPO Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrom
		Andere		Andere

► **Tab. 2** Vaskuläre Tumore.

Vaskuläre Tumore		
Benigne vaskuläre Tumore	Lokal aggressive Tumore Borderline Tumore	Maligne vaskuläre Tumore
Infantile Hämangiome	Kaposiformes Hämangioendotheliome	Angiosarkom
Kongenitale Hämangiome (RICH,PICH,NICH)		Epitheloide Hämangioendotheliome
Büschelartige Hämangiome		
Spindelzell Hämangiome	Andere lokal aggressive oder Borderline Tumore	andere maligne Tumore
Epitheloidzell Hämangiome		
Pyogenes Granulom		
Andere		

► **Tab. 3** Unterscheidung zwischen infantilem Hämangiom und vaskulärer Malformation (mod. nach [7]).

	Infantiles Hämangiom	Vaskuläre Malformation
<b>Zeitpunkt der Manifestation</b>	Tage bis Wochen nach der Geburt	Bei Geburt (Symptome können auch später auftreten)
<b>Größenzunahme</b>	In den ersten Lebensmonaten rasch, danach langsam	In den ersten Lebensmonaten kaum, danach über Jahrzehnte langsam oder schubweise
<b>Regression</b>	Obligat	Keine Regression

sende Verlaufsformen sind möglich. Seltene Verlaufsformen sind die segmentalen und die multifokalen Hämangiome (fünf oder mehr kutane Hämangiome) (► **Abb. 1**).

Neben den unkomplizierten fokalen infantilen Hämangiomen treten in 10–15% auch komplizierte Verlaufsformen auf [10]. Diese sind gekennzeichnet durch funktionelle oder ästhetische Beeinträchtigungen, Ulzeration, sekundäre Hypothyreose, andere extrakutane Manifestationen (Leber, Larynx, Orbita u. a.), oder assoziierte Syndrome mit entsprechenden zusätzlichen Fehlbildungen. Insbesondere im Kopf-Hals-Bereich können infantile Hämangiome bei ungünstiger Lage und großem Wachstum, zu bleibenden ästhetischen und funktionellen Einbußen führen. Hierzu gehören Deformitäten an Haut, Ohren, Mund und Nase, eine Beteiligung der Orbita mit Visusverlust und Motilitätsstörungen, Einschränkung der Luft- und Speisewege und Beeinträchtigung der Stimme bei Larynxbeteiligung mit eventuell lebensbedrohlichen Zuständen. Selten findet man im Rahmen des PHACES-Syndroms, oder bei segmentalen Hämangiomen des Halses, glottische oder subglottische Hämangiome, mit der Gefahr der Atemwegsverlegung. In solchen Fällen kann eine rasche Therapie komplizierte Verläufe verhindern [12]. Das PHACES-Syndrom manifestiert sich mit einer Posterior fossa malformation (Fehlbildung der hinteren Schädelgrube), einem infantilen Hämangiom größer als 5 cm an Kopf und Hals,

► **Abb. 1** Exophytisch wachsendes infantiles Hämangiom an der Schläfe.

einer Arteriellen Anomalie, einer Cardialen Anomalie, einer Aortenisthmusstenose, Augenanomalien (Eye) und einer Sternumspalte mit oder ohne supraumbilikaler Raphe.

### Diagnose

Die wichtigsten diagnostischen Hinweise liefern die genaue Anamnese zum Zeitpunkt des Auftretens und die Beobachtung des zeitlichen Verlaufs. Häufigste Differentialdiagnose zum infantilen Hämangiom sind vaskuläre Malformationen, die bei Geburt schon vorhanden und sichtbar sind. Seltene Differentialdiagnosen sind die

► **Tab. 4** Erweiterte Diagnostik bei komplizierten infantilen Hämangiomen im Kopf-Hals-Bereich (mod. nach [7]).

Komplizierte infantile Hämangiome	Erweiterte Diagnostik
5 und mehr fokale Hämangiome (multifokale Hämangiome)	Sonographie des Schädels und der Leber, TSH im Serum
Große (> 1 % der Körperoberfläche) infantile Hämangiome der Kinn- und vorderen Hals-Region	Echokardiographie, TSH im Serum, Laryngoskopie, MRT
Segmentale infantile Hämangiome der Kopf-Hals-Region	Echokardiographie, Augenärztliche Untersuchung, MRT-Schädel inkl. Orbita, kontrastmittelunterstützte, dynamische MR-Angiographie der supraaortalen und zerebralen Arterien (MR-Angiographie)
Augennahe, potenziell den Visus bedrohende infantile Hämangiome	Augenärztliche Untersuchung MR zur Beurteilung der Orbitabeteiligung
Tumore unklarer Klassifikation	Biopsie (Histologie und Immunhistochemie), ggf. bildgebendes Staging

kongenitalen Hämangiome und andere seltene Gefäßtumore. In der Erstdiagnostik sollte eine klinische und sonographische Untersuchung mit Duplexsonographie erfolgen. Die farbkodierte Duplexsonographie gibt Auskunft über die Ausdehnung, insbesondere die Tiefenausdehnung und den Grad der Vaskularisation des Hämangioms. In der Wachstumsphase zeigt sich eine ausgeprägte Vaskularisation, die in der Übergangsphase und Involutionsphase rückläufig ist. Somit eignet sich die Duplexsonographie insbesondere auch zur Verlaufsdokumentation und Einschätzung der Prognose. Ebenso ist eine Fotodokumentation mit Größenmaßstab notwendig, um den Wachstumsverlauf objektiv zu dokumentieren. Wenn sich klinisch und vom Verlauf eindeutig die Diagnose eines unkomplizierten fokalen infantilen Hämangioms ergibt, sind weitere Diagnostikschritte, wie zum Beispiel MRT-Bildgebung, die in der Regel eine Narkose erfordert, nicht erforderlich. Bei kompliziertem Verlauf oder bei unklarer Diagnose sind eventuell weitere Untersuchungen erforderlich. Eine Übersicht über die erweiterte Diagnostik bei komplizierten Hämangiomen im Kopf-Hals-Bereich gibt (► **Tab. 4**).

Bei segmentalen Hämangiomen der Kopf-Hals-Region dient die MR-Angiographie zur Erfassung eventueller Gefäßanomalien bei assoziierten Syndromen (PHACES). Bei einer unklaren differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen Gefäßstumoren kann eine Biopsie mit immunhistochemischer Untersuchung sinnvoll sein. Im Gegensatz zu anderen Gefäßstumoren, exprimiert das infantile Hämangiom als Marker das Glukose-Transporter-Protein 1 (Glut1-positiv) [11].

### Therapie

Bei unkomplizierten fokalen infantilen Hämangiomen ist in der Regel keine Therapie erforderlich. Hier sollte ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit den Eltern und eine Verlaufskontrolle mit Sonographie und Fotodokumentation erfolgen. Bei komplizierten infantilen Hämangiomen sollte die Therapie frühzeitig, d. h. vor Eintreten einer deutlichen Größenzunahme erfolgen, um Spätfolgen zu verhindern. Dies bedeutet, dass die Therapie in solchen Fällen möglichst im 2.-5. Lebensmonat beginnen sollte. Die Behandlung soll einen frühzeitigen Wachstumsstopp und eine beschleunigte Rückbildung bewirken.

Therapie der Wahl ist die systemische Therapie mit dem Beta-blocker Propranolol [13]. Der exakte Wirkmechanismus von Propa-

nolol ist noch unklar, diskutiert werden eine Vasokonstriktion, eine Hemmung der Angiogenese, eine Induktion der Apoptose in proliferierenden Endothelzellen und eine Hemmung der Freisetzung von Renin. Vor dem Einsatz von Propranolol sollte auch bei einem gesunden Säugling und unauffälliger Familienanamnese hinsichtlich angeborener Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein EKG durchgeführt werden.

Die Therapie mit Propranolol wird einschleichend, mit einer Dosis von 1 mg/kg KG/Tag begonnen und im stationären Setting täglich, im ambulanten Setting wöchentlich, auf die Zieldosis 2 (-3) mg/kg KG/Tag, verteilt auf zwei, in begründeten Fällen drei Einzeldosen gesteigert. Die Dauer einer Propranololbehandlung sollte mindestens 6 Monate betragen [14]. Nebenwirkungen treten in etwa 30 % der Fälle auf, sind jedoch in der Regel harmlos und vorübergehend [15]. Hierzu gehören Schlafstörungen, nächtliche Unruhe und Magen-Darm-Beschwerden. Selten kommt es zu einer Bradykardie, Hypoglykämie oder Hypotonie.

Alternative Therapieverfahren sollten nur bei Kontraindikationen für eine Propranolol-Therapie, beim seltenen Versagen der Propranolol-Therapie oder zur Behandlung von Restzuständen nach Abwarten der Involutionsphase angewendet werden. Zu den alternativen Behandlungsverfahren gehören die systemische Therapie mit den selektiven Beta-Blockern Nadolol oder Atenolol („Off Label“), die systemische Kortikosteroid-Therapie, die Kryotherapie bei kleinen Hämangiomen, die Embolisation, die Farbstoff-Lasertherapie, die Behandlung mit dem Nd:YAG-Laser und die chirurgische Therapie. Die systemische Kortisongabe sollte nur als Ergänzung zur Propranololtherapie bei akuten Atemnotzuständen erfolgen. Die Laserbehandlungen und die chirurgische Therapie sind in der Regel der Behandlung von Restzuständen nach inkompletter Involution vorbehalten. Idealer Zeitpunkt zur chirurgischen Korrektur von funktionell ästhetisch bedeutsamen Restzuständen ist das 4.-5. Lebensjahr, vor der Einschulung der Kinder und nach Abschluss der Involutionsphase.

### 3.1.2 Kongenitale Hämangiome

Kongenitale Hämangiome sind seltene vaskuläre Tumoren die, im Unterschied zu den infantilen Hämangiomen, bereits bei der Geburt vorhanden sind und nicht proliferieren [16]. Hierbei unterscheidet man rasch zurückbildende („involutierende“) kongenita-



le Hämangiome (rapidly involuting congenital hemangioma; RICH), von nicht-involutierenden kongenitalen Hämangiomen (non-involuting congenital hemangioma; NICH) und nur partiell involutierenden Hämangiomen (partial involuting congenital hemangioma; PICH). Klinisch ähneln sie teilweise vaskulären Malformationen und sind im Vergleich zum infantilen Hämangiom bläulicher mit blassem Randsaum. Kongenitale Hämangiome sind im Gegensatz zu infantilen Hämangiomen negativ für den Glukose-Transporter GLUT1. Die Rückbildung kann innerhalb der ersten Lebenswoche erfolgen oder viele Monate dauern [17]. Häufig verbleiben nach Rückbildung Restzustände, die bei ästhetischer oder funktioneller Beeinträchtigung chirurgisch oder mit koagulierenden Verfahren behandelt werden müssen.

### 3.1.3 Büschelartiges (Tufted) Hämangiom

Das büschelartige Hämangiom, in der englischen Bezeichnung „tufted angioma“, ist ein seltener, komplexer vaskulärer Tumor, der lokal aggressives Wachstum zeigen kann [18]. Ähnlich wie beim kaposiformen Hämangioendotheliom, kann es im Rahmen der Erkrankung zum Kasabach-Merritt Phänomen kommen, einer lebensbedrohlichen Verbrauchskoagulopathie, die mit einer schweren Thrombozytopenie, hämolytischen Anämie und einer disseminierten intravasalen Koagulation einhergeht. Dadurch besteht ein hohes Risiko einer schweren Blutung. Die Behandlung erfolgt mit einer Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden, Chemotherapie, Transfusionen sowie Thrombozytenaggregationshemmern. In der neueren Literatur wird diskutiert, ob aufgrund ähnlichem Verhalten das büschelartige Hämangiom und das kaposiforme Hämangioendotheliom nicht der gleichen Tumorgruppe angehören.

### 3.1.4 Pyogenes Granulom

Das pyogene Granulom ist ein häufiger, schnell wachsender Gefäßtumor der Haut und Schleimhaut, der bevorzugt im Kopf-Hals-Bereich und an den Fingern auftritt [19]. Ursache ist häufig ein Mikrotrauma der Haut oder der Schleimhaut, die spontane Entstehung ist aber auch möglich. Klinisch zeigt sich eine solitäre rote, leicht blutende Papel, die sich auch subkutan oder submukös ausbreiten kann. Die Histologie zeigt lobulär angeordnete, proliferierende Kapillare. 40 % der pyogenen Granulome treten in den ersten 5 Lebensjahren auf, sie können aber auch schon bei Geburt vorhanden sein, oder erst im Erwachsenenalter auftreten. Komplikationen sind Blutung oder Ulzeration, weshalb pyogene Granulome in der Regel chirurgisch entfernt, oder mit dem Laser behandelt werden.

### 3.1.5 Spindelzell Hämangiom

Es handelt sich um einen gutartigen Tumor mit proliferierenden Spindelzellen und kavernösen Gefäßen, der bevorzugt an den Extremitäten aber auch im Kopf-Hals-Bereich auftritt [20]. Betroffen sind Kinder beider Geschlechter mit einem Altersgipfel im Kleinkindalter. Die Behandlung ist in der Regel chirurgisch.

### 3.1.6 Epitheloides Hämangiom

Epitheloide Hämangiome treten besonders am Kopf und an den distalen Extremitäten auf. Nach Resektion zeigen sie eine hohe Rezidivrate [21].

### 3.1.7 Andere gutartige vaskuläre Tumore

Neben den oben genannten Tumoren existieren noch eine Reihe sehr seltener anderer gutartiger Gefäßtumore, bei denen im Zweifel die Diagnose durch eine Biopsie gesichert werden muss.

## 3.2. Lokal aggressiv wachsende Tumore oder semimaligne Tumore

### 3.2.1 Kaposiformes Hämangioendotheliom

Ähnlich wie beim büschelartigen Hämangiom, kann das lokal aggressiv wachsende kaposiforme Hämangioendotheliom mit dem lebensbedrohlichen Kasbach-Meritt Phänomen einhergehen. Die Tumore treten meist an den Extremitäten, selten im Kopf-Hals-Bereich auf und können eine beträchtliche Größe erreichen. Die Therapie erfolgt individualisiert, in klinischen Studien zeigte unter anderem Sirolimus Wirksamkeit [18, 22].

## 3.3 Maligne Tumore

### 3.3.1 Angiosarkom

Beim seltenen Angiosarkom handelt es sich um eines der aggressivsten Weichteilsarkome mit einer schlechten Prognose [23]. Der Tumor betrifft meist Patienten im höheren Lebensalter und wächst aus Blut und Lymphgefäßen. Risikofaktoren sind eine vorangegangene Strahlentherapie oder ein chronisches Lymphödem. Trotz multimodaler und interdisziplinärer Behandlung kommt es häufig zu Rezidiven, die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei etwa 35 %.

### 3.3.2 Epitheloides Hämangioendotheliom

Es handelt sich um ein sehr seltenes Sarkom mit früher Metastasierung. Im Kopf-Hals-Bereich kommen epitheloide Hämangioendotheliome gehäuft in der Mundhöhle an Zunge und Gingiva vor. Ziel der Behandlung ist eine vollständige Resektion. In einer kürzlich erschienenen großen Multicenter-Studie betrug die Zwei-Jahres-Überlebensrate des epitheloiden Hämangioendothelioms nach multi-modaler Therapie etwa 82 % [24].

## 4. Vaskuläre Malformationen

Die vaskulären Malformationen werden eingeteilt in einfache Malformationen, kombinierte Malformationen, Malformationen mit Beteiligung großer Gefäße und Malformationen, die im Rahmen von Syndromen auftreten.

### 4.1 Einfache vaskuläre Malformationen

Bei den einfachen Malformationen unterscheidet man anhand der Durchblutung und der damit verbundenen Flussrate sogenannte „low-flow“ oder „slow-flow“ von „high-flow“ Malformationen. High-flow Malformationen haben eine arterielle Komponente und in diese Gruppe gehören die arterio-venösen Malformationen (AVM) und die arteriovenösen Fisteln. Eine rasche Einschätzung der Perfusion von Malformationen im Kopf-Hals-Bereich gelingt mit der Duplex-Sonographie. Zu den einfachen „low-flow“ Malformationen gehören die kapillären, die lymphatischen und die venösen Malformationen (► **Tab. 5**).

► **Tab. 5** Einteilung der einfachen vaskulären Malformationen nach Flussrate.

Einfache vaskuläre Malformationen	Slow-flow	High-flow
	Kapilläre Malformationen	Arteriovenöse Malformationen
	Lymphatische Malformationen	Arteriovenöse Fisteln
	Venöse Malformationen	

#### 4.1.1 Kapilläre Malformationen (CM)

Kapilläre Malformationen sind die häufigsten angeborenen vaskulären Malformationen im Kopf-Hals-Bereich. Sie sind gekennzeichnet durch eine Erweiterung der Kapillaren im Hautniveau. Man unterscheidet den Nävus simplex (Storchenbiss), kapilläre kutane oder Schleimhautmalformationen („Feuermal“ oder „Portweinfleck“), retikuläre kapilläre Malformationen, die Cutis marmorata und die Gruppe der Teleangiektasien. Kapilläre Malformationen können mit einer arteriovenösen Malformation (AVM) vergesellschaftet sein. Beim Sturge-Weber-Syndrom treten kapilläre Malformationen an der Stirn und im Gesicht zusammen mit ZNS- und okulären Anomalien auf [25].

##### 4.1.1.1 Nävus simplex (Storchenbiss)

Der Nävus simplex ist eine häufige kapilläre Malformation der Haut, die bei etwa 40% aller Neugeborenen mit heller Hautfarbe im Nacken, an der Stirn oder im Lidbereich auftritt [26, 27]. Säuglinge mit dunkler Haut sind etwas seltener betroffen. Meist liegen die Läsionen in der Mittellinie, können jedoch auch beidseitig auftreten. Es zeigen sich einzelne oder mehrere rötliche Flecken mit unregelmäßigen unscharfen Rändern, die bei Druck abblassen. Die Diagnose wird durch das typische klinische Erscheinungsbild gestellt. In den meisten Fällen verblassen die Nävus während der ersten zwei Lebensjahre und sind nach dem zweiten Lebensjahr verschwunden. Bei persistierenden Läsionen mit ästhetischer Einschränkung, können diese mit einem gepulsten Farbstofflaser behandelt werden.

##### 4.1.1.2 Kutane oder Schleimhaut kapilläre Malformationen (Feuermal/Portweinfleck)

Kapilläre Malformationen der Haut und der Schleimhaut sind schon bei Geburt vorhanden und treten häufig im Kopf-Hals-Bereich auf. Sie sind gekennzeichnet durch fleckige, glatt begrenzte Hautrötungen, ausgelöst durch eine angeborene Erweiterung der Kapillare der Haut und der Schleimhaut [28]. Im Säuglingsalter imponieren diese Hautveränderungen rötlich, weswegen sie auch als Feuermal (Nävus flammeus) bezeichnet werden. Im Laufe des Lebens blasen manche Malformationen ab, andere werden aber dunkler, was zur Bezeichnung Portweinflecken führte. Die Bezeichnung „portwine stain“ für kapilläre Malformationen, ist insbesondere im englischen Sprachgebrauch, weit verbreitet. Mit der Zeit findet sich bei einigen Malformationen eine Hypertrophie des Bindegewebes in den betroffenen Arealen. Es kann auch zu vermehrtem Wachstum von benachbartem Knochen oder einer nodulären Umwandlung des Gewebes kommen. Abgesehen von der ästhetischen Beein-

trächtigung, die besonders im Gesichtsbereich von großer Bedeutung ist, verursachen isolierte kapilläre Malformationen keine Beschwerden. Die Diagnose wird in der Regel durch das klassische klinische Erscheinungsbild gestellt, so dass eine ergänzende Bildgebung nicht erforderlich ist. Nur bei Auftreten von kapillären Malformationen im Rahmen von Syndromen ist eine weiterführende Diagnostik erforderlich. Im Kopf-Hals-Bereich kann das Vorliegen einer kapillären Malformation im Bereich der Stirn, Glabella und des Oberlids ein Hinweis auf das Vorliegen eines Sturge-Weber-Syndroms sein.

##### 4.1.1.3 Retikuläre kapilläre Malformationen

Zu den retikulären kapillären Malformationen gehören nach ISSVA-Klassifikation zwei seltene Syndrome, bei denen kapilläre Malformationen mit einer Mikrozephalie oder Megalenzephalie vergesellschaftet sind. Beim Mikrozephalie-kapilläre Malformationen-Syndrom leiden die betroffenen Patienten an multiplen kapillären Malformationen, Mikrozephalie, Krampfanfällen, neurologischen Einschränkungen und allgemeiner Entwicklungsverzögerung [29]. Das noch seltener vorkommende Megalenzephalie-kapilläre Malformationen-Polymikrogyri-Syndrom, ist gekennzeichnet durch multiple kapilläre Malformationen, Megalenzephalie, fokale Krampfanfälle und geistige Retardierung [30].

##### 4.1.1.4 Kapilläre Malformationen und AVM

Das kapilläre Malformation-arteriovenöse Malformationssyndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, ausgelöst durch eine Mutation im RASA1 Gen (Typ I), oder im EPHB4 Gen (Typ II) und ist gekennzeichnet durch multiple, kleine, ovale kapilläre Malformationen [31, 32]. In etwa einem Drittel der Fälle treten zusätzlich arterio-venöse Malformationen auf, die das Rückenmark oder Gehirn betreffen können. Typ II-Formen zeigen zudem häufiger Teleangiektasien und die Patienten leiden an Nasenbluten. Eine Differentialdiagnose in solchen Fällen ist die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT, Morbus Osler).

##### 4.1.1.5 Cutis marmorata teleangiectatica congenita

Bei der Cutis marmorata teleangiectatica congenita (CMTC) handelt es sich um eine seltene angeborene vaskuläre Malformation, die durch eine netzartige Gefäßzeichnung mit Teleangiektasien gekennzeichnet ist [33]. Betroffen sind häufig die Extremitäten auf einer Seite, es gibt aber auch generalisierte Formen. In etwa 50% der Fälle ist die CMTC mit Syndromen vergesellschaftet. In einigen Fällen kann es im Bereich der betroffenen Haut zu Ulzerationen kommen. Selten zeigt sich an der betroffenen Extremität eine Gewebhypoplasie. In den meisten Fällen bilden sich die Hautveränderungen im Laufe der ersten beiden Lebensjahre zurück. Residuen können eventuell mit Farbstoffpumpenlaser behandelt werden.

##### 4.1.1.6 Teleangiektasien

In dieser Kategorie sind in der ISSVA-Klassifikation verschiedene seltene Erkrankungen subsummiert, die mit Teleangiektasien einhergehen. Bei einigen dieser Erkrankungen wird aktuell die Zugehörigkeit zur Gruppe der kapillären Malformationen diskutiert und eventuell eine Neueinordnung erfolgen [2]. Häufigste Erkrankung in dieser Gruppe ist die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie.

#### 4.1.1.7 Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT)

Bei der HHT, auch bekannt unter dem Namen Morbus Osler, oder Morbus Rendu-Osler-Weber, handelt es sich um eine autosomal-dominante, durch Mutationen in den Genen ENG, ACVRL1, SMAD4 oder GDF2 ausgelöste Erkrankung, die durch multiple Läsionen mit Erweiterung der Kapillare gekennzeichnet ist [34]. Diese Teleangiektasien können grundsätzlich die gesamte Haut und Schleimhaut betreffen. Häufig befallen im Kopf-Hals-Bereich sind Lippen, Mundhöhle und die Nasenschleimhaut. Charakteristisch sind zudem Teleangiektasien an den Fingern. Aber auch andere Organsysteme, wie Magen-Darm, Lunge, Leber oder ZNS sind häufig beteiligt. In späteren Stadien zeigen sich bei einigen Patienten im Bereich der pulmonalen oder hepatischen Läsionen, selten auch im ZNS, arteriovenöse Fisteln, die beträchtliche Shuntvolumina erreichen können [35–36]

#### Diagnose

Shovlin et al. [37] definierten im Jahr 2000 klinische Kriterien zur Diagnose der HHT, die sogenannten „Curaçao-Kriterien“ (► **Tab. 6**). Hierzu gehören Nasenbluten, Teleangiektasien an Haut und Schleimhaut, Organbefall und eine positive Familienanamnese. Wenn drei oder mehr dieser Kriterien vorhanden sind gilt die Diagnose als sicher. Bei Vorhandensein von zwei Kriterien ist die Diagnose wahrscheinlich oder möglich, bei Nachweis nur eines Kriteriums ist die Diagnose M. Osler unwahrscheinlich.

Die Diagnostik im Bereich der Nase und der Mundhöhle erfolgt HNO-ärztlich durch Endoskopie. Bei Verdacht auf Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt sind auch hier Endoskopien nötig. Zur

Darstellung der Läsionen in Lunge, Leber, Magen-Darm-Trakt und spinal ist eine Bildgebung erforderlich. Eine Kombination aus CT, MRT und Sonographie liefert sichere Ergebnisse. Bei Verdacht auf AV-Shunts, insbesondere in Lunge und Leber oder ZNS, kann eine Angiographie angezeigt sein.

#### Klinik

Leitsymptom der HHT ist rezidivierendes Nasenbluten, beginnend im Kinder- und Jugendalter. Im Laufe der Erkrankung, insbesondere in der dritten Lebensdekade nehmen die Teleangiektasien und damit die verbundenen Beschwerden zu. Durch rezidivierende Epistaxis und zum Teil okkulte Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, kommt es im Verlauf der Erkrankung häufig zu chronischen anämischen Zuständen. Die arteriovenösen Malformationen in Lunge und Leber können bei entsprechender Größe hämodynamisch wirksam werden und müssen daher bei Bedarf behandelt werden (► **Abb. 2**).

#### Therapie

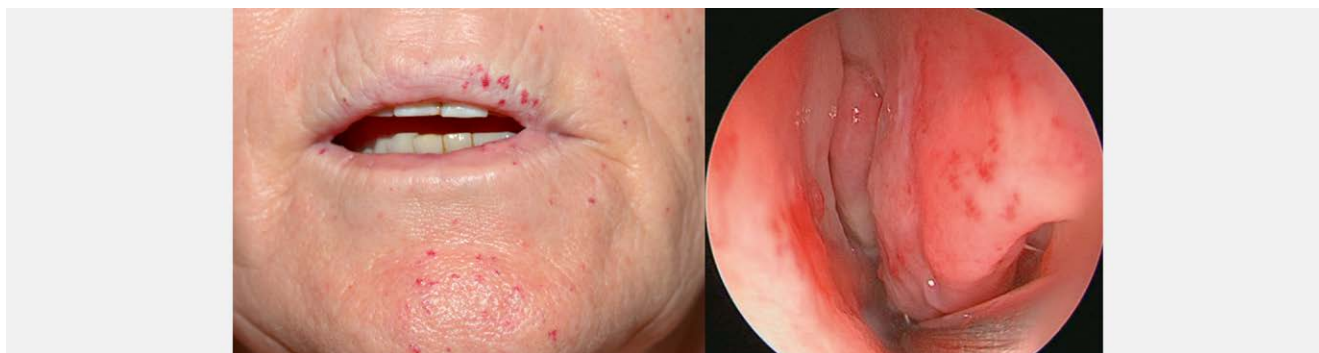
Die Therapie des Morbus Osler erfolgt individualisiert und umfasst vor allem die Behandlung des Nasenblutens und der gastrointestinalen Blutungen, mit dem dazugehörigen Management der Anämie und eventueller Koagulationsstörungen [38]. Maßnahmen an der Nase beinhalten die Anfeuchtung, die Anwendung von Salben und bei Bedarf die Koagulation der blutenden Teleangiektasien mit Radiofrequenz, Laser und anderen Verfahren. Im Einzelfall kann ein chirurgischer Verschluss der Nase notwendig werden. Bei Bedarf müssen die arteriovenösen Fisteln der Lunge, Leber und ZNS in spezialisierten Zentren behandelt werden.

#### 4.1.2 Lymphatische Malformationen

Bei lymphatischen Malformationen handelt es sich um angeborene Entwicklungsanomalien lymphatischer Gefäße, die klinisch als „low flow“ Malformationen mit erweiterten Lymphgefäßen imponieren. Sie treten mit einer Häufigkeit von 1:2000–1:3000 auf und beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen. Etwa die Hälfte aller lymphatischen Malformationen zeigt sich bereits bei Geburt. Ein weiterer Teil wird während der ersten beiden Lebensjahre sichtbar. Selten manifestieren sich lymphatische Malformationen erst im Erwachsenenalter. Häufige Lokalisationen sind der Kopf-Hals-Bereich und die Extremitäten. Ausgeprägte Befunde können durch intrauterine Diagnostik bereits vor der Geburt diagnostiziert werden, so dass z. B. Maßnahmen zur Sicherung der Atemwege getroffen werden können. Klinisch imponieren lymphatische Malformatio-

► **Tab. 6** Curaçao-Kriterien zur klinischen Diagnose der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT) [37].

Kriterium	Beschreibung
Epistaxis	Spontanes, rezidivierendes Nasenbluten
Teleangiektasien	Multiple Teleangiektasien an typischen Stellen: Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase
Viszerale Läsionen	Teleangiektasien im Magen-Darm-Trakt, in der Lunge, in der Leber, zerebral oder spinal
Familiäre Vorgeschichte	Ein Verwandter 1. Grades ist nach den oben genannten Kriterien erkrankt.

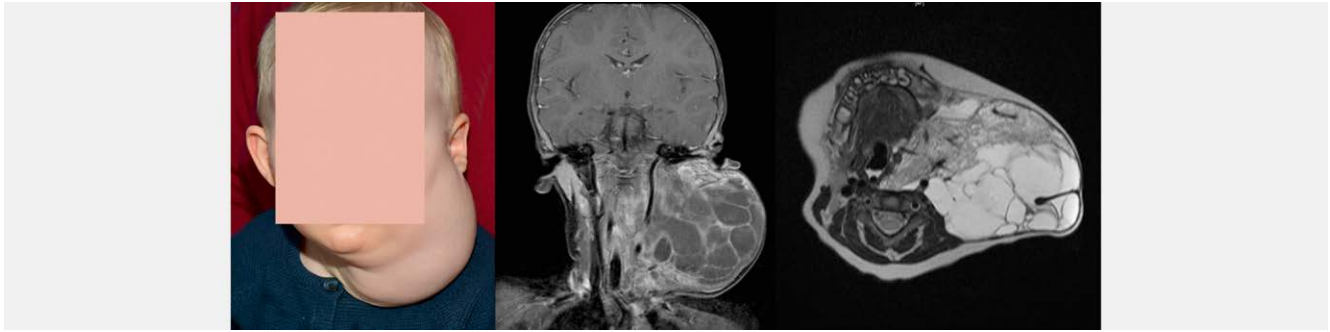


► **Abb. 2** Teleangiektasien der Haut perioral und der Nasenschleimhaut bei M. Osler.



► **Tab. 7** Klassifikation lymphatischer Malformationen nach de Serres et.al [39].

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Stadium V
<b>Lokalisation der lymphatischen Malformation</b>	einseitig infrahyoidal	Einseitig suprahyoidal	einseitig infrahyoidal und suprahyoidal	beidseitig suprahyoidal	beidseitig infrahyoidal und suprahyoidal



► **Abb. 3** Große zervikale lymphatische Malformation mit makrozystischen und mikrozystischen Anteilen.

nen als weiche, schmerzlose Raumforderungen, bei kutaner Beteiligung mit livider Verfärbung der Haut. Bei akuten, viralen Infektionen kann es zu einer erheblichen Schwellung und Einblutungen kommen. Die genaue Ursache für die Entstehung lymphatischer Malformationen ist noch nicht geklärt. Mitursächlich sind aber Mutationen, die mit aktivierenden Varianten im PIK3/Akt/mTOR Signalweg sowie im Ras/Raf/MEK-Signalweg einhergehen [3, 4, 39, 40].

#### 4.1.2.1 Einfache (zystische) lymphatische Malformationen

Bei den einfachen Malformationen unterscheidet man klinisch makrozystische von mikrozystischen und gemischten Malformationen mit makro- und mikrozystischen Anteilen. Makrozystische Läsionen zeigen große, glatt begrenzte Zysten umgeben von wenig lymphozytärem Stroma. Mikrozystische Läsionen imponieren mit multiplen kleinen Zysten, die schwammartig von breiteren Bindegewebssträngen umgeben sind. Diese Einteilung ist auch für die Therapie bedeutsam, da makrozystische Malformationen sowohl chirurgisch als auch mit Sklerotherapie besser zu behandeln sind. Häufige Lokalisationen sind zervikal im Bereich der Halsweichteile, sowie im Kieferwinkel mit Beteiligung der Glandula parotis. Atemwege und Schluckstraße können betroffen sein. Hier findet sich ein häufiger Befall in der Mundhöhle mit Beteiligung der Zungenmuskulatur und des Zungengrunds. Der Larynx und die Trachea sind seltener betroffen. Bei Larynxbeteiligung finden sich lymphatische Malformationen häufig in der supraglottischen Region, mit Übergang der Läsion in den Zungengrund [41].

**Diagnostik:** Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung spielen im Rahmen der Diagnostik bei lymphatischen Malformationen, die Ultraschalluntersuchung und die Bildgebung eine wichtige Rolle. Im Ultraschall erscheinen lymphatische Malformationen glatt begrenzt, echoarm bis echoleer und mit Flüssigkeit gefüllt, die bei hämorrhagischer Komplikation eine Sedimentierung aufweisen. In der Duplexsonographie zeigt sich kein Flow. In der Kernspintomographie sind lymphatische Malformationen hyperintens in der fettgesättigten T2-Wichtung. Bei großen zervika-

len lymphatischen Malformationen zeigt die Kernspintomographie präzise die Tiefenausdehnung, insbesondere die Beteiligung von Pharynx, Larynx, Trachea und Mediastinum. Bei Beteiligung der Orbita gibt die MRT Auskunft über die Ausdehnung in der Orbitaspitze und die Lagebeziehung der Malformation zum Nervus opticus. Zur besseren Vergleichbarkeit der sehr unterschiedlichen Ausprägungen lymphatischer Malformationen, wurden verschiedene Vorschläge für ein Staging gemacht. Die am häufigsten angewendete Klassifikation ist die von de Serres et al. [42], die die lymphatischen Malformationen einteilt nach ihrer Lagebeziehung zur Mittellinie und zum Hyoid (► **Tab. 7**).

Der Cologne Disease Score (CDS) für Kinder erfasst die Beeinträchtigungen durch lymphatische Malformationen im funktionellen und ästhetischen Bereich [43]. Beurteilt werden die Atmung, der Schluckakt, die Stimme, das Ausmaß der ästhetischen Beeinträchtigung und der Verlauf der Erkrankung. Sehr komplex ist die gemeinsame Klassifikation der American Society of Pediatric Otolaryngology Vascular Anomalies Task Force und der American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery Workgroup for Evidence in Vascular Anomalies aus dem Jahr 2015 [44], die Elemente aus beiden oben genannten Klassifikationen berücksichtigt. Wiegand et al. konnten zeigen, dass funktionelle Einschränkungen nach CDS durch lymphatische Malformationen bei Kindern am ausgeprägtesten sind im Stadium IV und V nach de Serres und bei makrozystischen Malformationen [45] (► **Abb. 3**).

#### Therapie

Nicht immer ist eine Therapie lymphatischer Malformationen erforderlich, da in einigen Fällen eine nur geringe Beeinträchtigung für den Patienten besteht und über lange Zeit konstante Befunde beobachtet werden können. Im Säuglingsalter müssen Nutzen und Risiken einer Behandlung sorgfältig gegeneinander abgewogen werden, da Diagnostik und Therapie häufig nur in Vollnarkose und mit intensivmedizinischer Überwachung durchgeführt werden können. Das kontrollierte Hinauszögern der Behandlung bei lymphatischen



► **Abb. 4** Großzystische lymphatische Malformation an typischer Stelle submandibulär und nach einmaliger Sklerotherapie mit STS 3%.

tischen Malformation in den Stadien I-III nach de Serres, kann unter Umständen die langfristige Prognose verbessern [46]. Andererseits können insbesondere akute Entzündungen oder Hämorrhagien jedoch zu einer akuten Zunahme und bleibenden Vergrößerung lymphatischer Malformationen führen, so dass bei funktioneller Einschränkung oder möglicher Gefährdung therapeutisch reagiert werden muss. Die Behandlung lymphatischer Malformationen kann durch operative Verfahren, Sklerotherapie oder systemische medikamentöse Therapie erfolgen. In den letzten Jahren hat sich die perkutane Sklerotherapie zum Standardtherapieverfahren bei oberflächlichen, aber auch tiefer gelegenen lymphatischen Malformationen entwickelt [47]. Bei sehr großen Malformationen, oder im Rezidivfall, kommen chirurgische Resektions- oder Ablationsverfahren zum Einsatz. Zudem konnte in prospektiven Untersuchungen gezeigt werden, dass die systemische Gabe des mTOR-Inhibitor Rapamycin (Sirolimus) bei etwa 80–90% der lymphatischen Malformationen und anderer "low-flow" Malformationen zu einer signifikanten Verkleinerung der Malformation führt [48, 49]. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass insbesondere Malformationen mit Großwuchsanteilen, gemischte Malformationen und die syndromalen Formen auf diese Systemtherapie ansprechen. Auch eine hohe Gefäßdichte lymphatischer Mikrogefäße und damit eine höhere Proliferationsneigung der Malformationen scheint ein besseres Ansprechen auf Sirolimus zur Folge zu haben [50].

### Sklerotherapie

Die perkutane Sklerotherapie ist in den meisten Fällen das erste angewendete Therapieverfahren. Es kommen verschiedene Sklerosierungsmittel zur Anwendung. Hierzu gehören Doxycyclin [51], Natriumtetradecylsulfat (im englischen: Sodiumtetradecylsulfate, STS) [52], Bleomycin [53], Ethanol, Pingyangmycin oder OK-432. Alle Verfahren wirken über eine lokale Gewebeschädigung oder hemmen lokales Wachstum. Doxycyclin hemmt Matrixmetalloproteine und VEGF und damit die Angiogenese. STS schädigt die Lipide in der Gefäßwand und führt zu einer Entzündungsreaktion, Bleomycin verursacht eine DNA-Schädigung der Gefäßwandzellen und führt über eine Peroxidation zu einer lokalen Entzündung, Ethanol verursacht eine direkte Schädigung des Endothels und Pingyangmycin schädigt, ebenso wie Bleomycin, über eine Peroxidation und Schädigung der DNA die Zellwand, wirkt aber stärker. OK-432 enthält einen abgetöteten Streptococcus pyogenes Stamm und führt über eine Aktivierung von Natural Killer Zellen, T-Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen zu einer heftigen Immunreaktion und lokalen Entzündung. Alle Sklerosierungsmittel führen zu einer

lokalen Entzündung mit zum Teil deutlicher Schwellung. Bei einer Lokalisation im Bereich der Atemwege kann dies zu einer Verlegung führen, so dass gegebenenfalls eine post-interventionelle Beatmung oder eine temporäre Tracheotomie geplant werden muss (► **Abb. 4**).

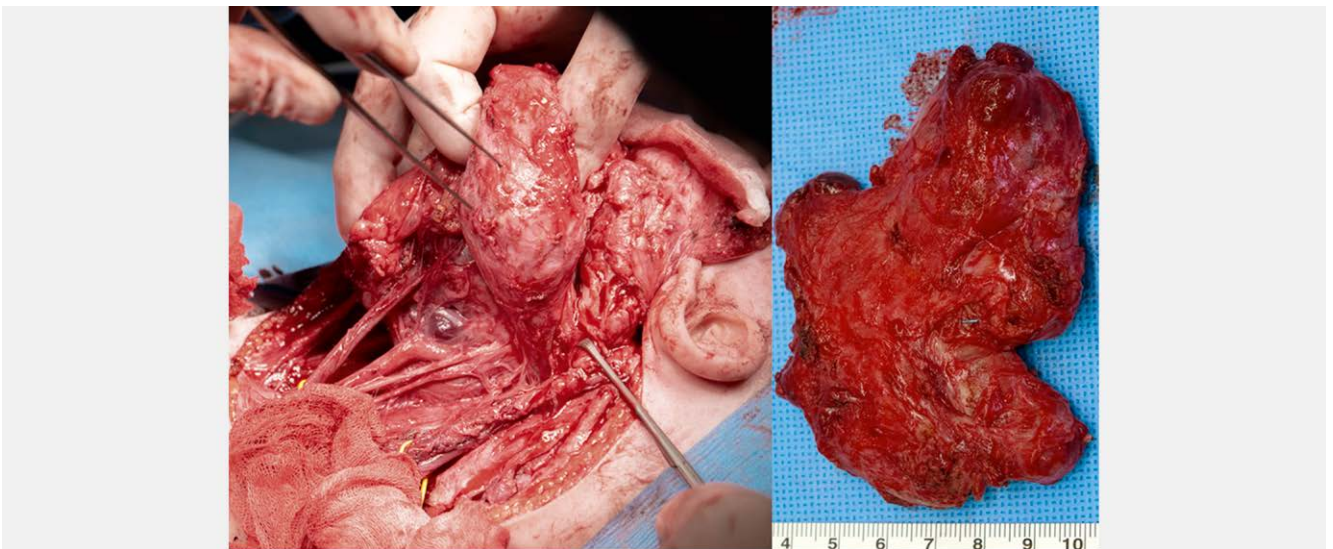
Appliziert werden die Medikamente durch ultraschallkontrollierte, transkutane oder endoskopisch-transmuköse Punktion und Injektion. Durch Mischung mit Kontrastmittel lässt sich, mit Hilfe der Durchleuchtung, die Verteilung des Medikaments in der Läsion kontrollieren. Großzystische Läsionen sprechen besser auf eine Behandlung an, unter anderem, weil eine bessere Verteilung der Medikamente in der Läsion möglich ist. Die Ansprechraten der lymphatischen Malformationen auf Sklerotherapie sind gut und liegen zwischen 70 und 100%, ohne dass eine eindeutige Überlegenheit eines einzelnen Medikaments nachgewiesen werden konnte [54, 55]. Eine post-interventionelle Drainage ist zu erwägen, um die Wirksamkeit der injizierten Medikamente zu optimieren. Unterschiede gibt es jedoch in der Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen. Hier zeigen Ethanol und OK-432 die meisten Nebenwirkungen, bis hin zu lokalen Ulzerationen, Nekrosen und schweren Allgemeinreaktionen. In Einzelfällen kam es zu Paresen des Nervus facialis, wenn dieser den Läsionen benachbart war. Bei aggressiven Medikamenten, wie z. B. Ethanol, besteht zudem die Gefahr der Diffusion in das benachbarte extravasale Gewebe. Die Kombination verschiedener Medikamente könnte eine weitere Verbesserung der Behandlung bewirken [56] (► **Abb. 5**).

### Chirurgische und ablative Verfahren

In den letzten Jahren ist durch Fortschritte in der medikamentösen Therapie und der Sklerosierungsbehandlung, die chirurgische Therapie lymphatischer Malformationen in den Hintergrund getreten. Allerdings zeigen chirurgische Verfahren, ebenso wie die Sklerotherapie, bei makrozystischen Läsionen ein besseres Ergebnis, besonders bei einseitigen Läsionen die infrahyoidal lokalisiert sind [57]. Bei Beteiligung der Glandula parotis und bei medialen Anteilen, die den Pharynx oder Larynx erreichen, besteht eine deutlich größere Gefahr der Nerven-Läsion als Folge der Chirurgie. Betroffen sind besonders die kaudalen Hirnnerven N. facialis, N. hypoglossus, N. accessorius und N. glossopharyngeus. Die Nervenäste können durch die Malformation verlagert sein und sind häufig allseitig von pathologischem Gewebe umgeben, was eine Präparation erschwert. Suprahyoidale Läsionen sollten daher unter Neuromonitoring operiert werden [58, 59]. Trotz Mikrochirurgie unter Neuromonitoring treten jedoch in bis zu 25% der operierten Fälle



► **Abb. 5** Großzystische Lymphatische Malformation supraclavikulär (links). Rechts Zustand nach einmaliger Sklerotherapie mit insgesamt 5ml STS 3% vier Wochen nach Therapie.



► **Abb. 6** Resektion einer großen zervikalen lymphatischen Malformation mit Darstellung der Halsgefäßscheide unter Neuromonitoring der Hirnnerven.

vorübergehende Nervenläsionen nach Chirurgie auf [60] und stellen eine nennenswerte Komplikation dar. Bei Beteiligung der Zunge stellt die resultierende Makroglossie häufig ein funktionelles Problem bei Atmung und Schluckakt dar. Das Muskelgewebe ist bei lymphatischen Malformationen der Zunge von pathologischen Lymphgefäßen durchzogen, was zu einer deutlichen Volumenvermehrung führen kann. Bei der chirurgischen Therapie geht neben der Verkleinerung der vaskulären Malformation auch immer funktionelles Muskelgewebe verloren, wodurch funktionelle Einbußen und Narben entstehen [61]. An der Zunge können oberflächliche Anteile lymphatischer Malformationen zu Ulzerationen und rezidivierenden Blutungen führen. In solchen Fällen kann mit Hilfe von Radiofrequenz oder Laserchirurgie der betroffene Bereich koaguliert oder abgetragen werden [62, 63]. In komplexen Fällen und bei höhergradigen Malformationen kann eine Kombinationstherapie aus Chirurgie und Sklerotherapie angezeigt und erfolgreich sein [64] (► **Abb. 6**).

#### **Sirrolimus zur Therapie lymphatischer Malformationen**

Seit mehr als 10 Jahren wird der mTOR-Inhibitor Sirrolimus auch zur Behandlung vaskulärer Malformationen eingesetzt [65]. Sirrolimus (Rapamycin) hemmt direkt mTOR, ein zentrales Regulatorprotein,

das mitverantwortlich ist für Zellwachstum, Proliferation und auch Angiogenese und Lymphangiogenese. Adams et al. beobachteten in einer prospektiven Studie, bei 57 Patienten mit komplizierten Malformationen nach einem Jahr eine Verkleinerung der Malformationen bei 85% der behandelten Patienten [66]. Eine vollständige Rückbildung trat jedoch nicht ein. Bei etwa 30% der Patienten kam es zu Nebenwirkungen aufgrund der Knochenmarktoxizität und gastro-intestinaler Beschwerden. In einem systematischen Review mit 73 Artikeln und 373 eingeschlossenen Patienten zeigte sich in 94% der Patienten mit lymphatischen Malformationen eine klinische Verbesserung unter der Therapie mit Sirrolimus [67]. Auch venöse Malformationen verbesserten sich unter Sirrolimus in 89% der Fälle. Die besten Ergebnisse erreichte die Therapie mit Sirrolimus bei Gefäßtumoren, die mit dem Kasabach-Meritt Phänomen vergesellschaftet sind. In 96% der Fälle verbesserten sich die Patienten klinisch und in 93% der Fälle normalisierte sich die Koagulopathie. Arteriovenöse Malformationen sprachen auf die Behandlung nicht an. Bei der Mehrzahl der Studien handelt es sich jedoch um retrospektive Beobachtungsstudien oder Fallberichte, so dass immer wieder die Forderung nach prospektiven Studien geäußert wird. Problematisch ist zum Beispiel, dass sehr unterschiedliche

Dosierungen und Zielspiegel von Sirolimus die Vergleichbarkeit erschweren. Maruani et al. [68] konnten in einer prospektiven randomisierten Studie an 59 Kindern im Alter von 6–18 Jahren, mit „slow-flow“ Malformationen zeigen, dass sich bei den Kindern mit lymphatischen Malformationen, unter Behandlung mit Sirolimus, das Volumen der Malformation nicht signifikant verringerte. Es kam jedoch zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität. Unter Sirolimus litten die Patienten unter geringeren Schmerzen, weniger Blutungen und geringerer Schwellung. Der Zielerumspiegel betrug in der Studie 10–15 ng/ml. Häufigste Nebenwirkung waren Schleimhautulzerationen bei etwa der Hälfte der Patienten. Zusammenfassend scheint die Behandlung mit Sirolimus auf einen größeren Teil der Patienten mit lymphatischen Malformationen einen positiven Effekt zu haben, Vollremissionen sind jedoch nicht zu erwarten.

#### 4.1.2.2 Komplexe lymphatische Anomalien

Zu den komplexen lymphatischen Malformationen gehören die generalisierte lymphatische Anomalie, (GLA), die lymphatischen Malformationen bei Gorham-Stout Syndrome (GSD), die kaposiforme Lymphangiomatosis (KLA), und die lymphatische Anomalie der zentralen sammelnden lymphatischen Gefäße (Central Conducting Lymphatic Anomaly-CCLA), auch „channel type“ lymphatische Malformation genannt [69]. Komplexe lymphatische Malformationen sind selten und lassen sich anhand ihrer klinischen Ausprägung nicht immer sicher voneinander unterscheiden. Die Behandlung ist schwierig und eine Hoffnung liegt in der Entwicklung von zielgerichteten Therapien.

##### 4.1.2.2.1 Generalisierte lymphatische Anomalie

Es handelt sich um eine Erkrankung mit multifokalen lymphatischen Fehlbildungen mit Manifestationen an unterschiedlichen Organen. Die Erkrankung wird wahrscheinlich ausgelöst durch somatisch aktivierende PIK3CA-Mutationen mit einer Hyperaktivierung im PI3K-AKT-mTOR Signalweg [70]. Man findet häufig Knochenbefall und es kann zu pulmonalen und gastrointestinalen Lymphfisteln kommen. Unter Behandlung mit Sirolimus verringern sich Beschwerden, es zeigt sich z. B. eine signifikante Schmerzreduktion.

##### 4.1.2.2.2 Kaposiforme Lymphangiomatosis (KLA)

Die kaposiforme Lymphangiomatosis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung des Kinder- und Jugendalters, die gekennzeichnet ist durch eine multifokale Dysplasie der lymphatischen Gefäße [71]. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung und häufig wird die richtige Diagnose erst sehr spät gestellt. In den Gefäßen finden sich spindelzellförmige Zellnester, die die Bezeichnung kaposiform begründen. Die Erkrankung betrifft häufig die Lunge, das Mediastinum, die Haut, das Fettgewebe und die Milz. Klinisch besteht eine Ähnlichkeit mit dem Gorham-Stout Syndrom und der lymphatischen Anomalie der zentralen sammelnden Gefäße. Die Therapie erfolgt mit Sirolimus.

##### 4.1.2.2.3 Lymphatische Malformation bei Gorham-Stout Syndrom

Beim Gorham-Stout Syndrom handelt es sich ebenfalls um eine seltene lymphatische vaskuläre Malformation, die durch eine fortschreitende Osteolyse gekennzeichnet ist [72]. Differentialdiag-

nostisch muss eine generalisierte lymphatische Anomalie mit Knochenbefall abgegrenzt werden. Radiologisch zeigt sich eine fortschreitende Osteolyse mit Kortikalisabbau. Am häufigsten betroffen sind die Rippen und kraniale Knochen. Die Behandlung besteht aus chirurgischen Maßnahmen, Bestrahlung und medikamentöser Therapie mit Biphosphonaten. Sirolimus zeigte in Einzelfällen Wirksamkeit beim Gorham-Stout-Syndrom [73].

##### 4.1.2.2.4 Lymphatische Anomalie der zentralen sammelnden lymphatischen Gefäße

Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine Erweiterung und Dysplasie der großen zentralen Lymphgefäße wie z. B. dem Ductus thoracicus, die zu einem insuffizienten Lymphabfluss führt. Folge sind Perikardergüsse, Pleuraergüsse, sowie zentraler und peripherer Lymphstau. Die Behandlung ist schwierig, jedoch gibt es neue hoffnungsvolle chirurgische Ansätze [74]. Mit Hilfe der Lymphangiographie werden die betroffenen dysplastischen Gefäße dargestellt. Chirurgische Therapieverfahren beinhalten z. B. Anastomosen zwischen Ductus thoracicus und großen Venen, die Ligatur aberranter Gefäße, Pleurektomien zur Reduktion der Ergüsse, die Anlage lymphokutaner Fisteln oder Sklerosierungsbehandlungen.

##### 4.1.2.3 Primäres Lymphödem

Beim primären Lymphödem handelt es sich um eine angeborene Erkrankung mit einer Dysplasie der Lymphgefäße, bei der es aufgrund von Abflussstörungen zu einem Lymphstau mit Ödem und Schwellung kommt [75, 76]. Dabei können die betroffenen Lymphgefäße sowohl aplastisch oder hypoplastisch sein, oder aber in 10 % der Fälle auch hyperplastisch sein. Betroffen sind am häufigsten die unteren Extremitäten, gefolgt von den oberen Extremitäten und den Genitalien. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um spontane Erkrankungen mit unbekanntem Mutationen. In mehr als einem Drittel der Fälle, insbesondere bei familiärer Häufung, ist die Mutation bekannt. Für die Auslösung eines primären Lymphödems konnten bisher Mutationen in mehr als 20 Genen identifiziert werden.

Vom primären Lymphödem muss das sehr viel häufigere sekundäre Lymphödem abgegrenzt werden, welches durch eine Verletzung oder Schädigung der Lymphbahnen, z. B. durch Infektionen, Operationen oder Bestrahlung entsteht.

##### Klinik

Das primäre Lymphödem manifestiert sich im pädiatrischen Patientengut in etwa 50 % der Fälle im Säuglingsalter, in etwa 10 % der Fälle im Grundschulalter und in etwa 40 % der Fälle im Jugendlichenalter [77]. Jungen sind früher betroffen als Mädchen. Die International Society of Lymphology unterscheidet beim primären Lymphödem beginnend bei Stadium 0 ohne Symptome bis zu Stadium 4 mit einer irreversiblen harten Schwellung mit Hautsymptomen ► **Tab. 8.**

Die Diagnose des Lymphödems erfolgt klinisch und durch Bildgebung. Klinisch zeigt sich eine zunehmende teigige Schwellung meist an der unteren Extremität. Seltener betroffen sind die obere Extremität und die Genitalien. Die Lymphszintigraphie hat im Rahmen der Diagnostik beim Lymphödem eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 100 % [79]. Weitere spezifische Verfahren im Rahmen der Diagnostik sind die Lymphangiographie und die Nah-infrarot Fluoreszenzangiographie der Lymphgefäße.



► **Tab. 8** Klinische Stadien des Lymphödems [78].

Klinische Stadien des Lymphödems	Symptome
Stadium 0	Kein sichtbares Ödem, subklinische Erkrankung mit pathologischer Lymphszintigraphie
Stadium 1	Eindrückbares Ödem, Flüssigkeitsansammlung die bei Hochlagerung verschwindet
Stadium 2	Ödem im Verlauf nicht mehr eindrückbar, Flüssigkeitsansammlung verschwindet bei Hochlagerung nicht, Einlagerung von fett- und Bindegewebe
Stadium 3	Nicht eindrückbares, hartes Ödem, Fibrose, Hautveränderungen, „Elephantiasis“

## Therapie

Die Behandlung des primären Lymphödems erfolgt durch physikalische Therapie (komplexe physikalische Entstauungstherapie), mit einer Kombination aus Lymphdrainage, Kompressionsbandagen und Gymnastik [78]. In Einzelfällen kommen zusätzlich chirurgische Verfahren zur Anwendung. Hierzu gehören Lymphgefäßanastomosen, Reduktion des gestauten Gewebes und Lymphknoten-transplantationen.

### 4.1.3 Venöse Malformationen

Bei venösen Malformationen handelt es sich um ein Geflecht aus dysplastischen, mit Blut gefüllten venösen Gefäßen. Etwa 40 % der venösen Malformationen finden sich im Kopf-Hals-Bereich [80]. Neben den einfachen venösen Malformationen, die sporadisch auftreten und umschrieben lokalisiert sind (etwa 90 % aller venösen Malformationen), unterscheidet man familiäre venöse Malformationen, die multifokal oder im Rahmen von Syndromen auftreten. Bei den einfachen unifokalen venösen Malformationen konnten Defekte im TEK und PIK3CA Gen nachgewiesen werden [81].

#### 4.1.3.1 Einfache venöse Malformationen

Häufigste Lokalisation der venösen Malformationen im Kopf-Hals Bereich sind die Kaumuskulatur, die Zungenmuskulatur und die Lippe. Auch die Schleimhaut des Rachens oder des Kehlkopfs kann beteiligt sein, was potenziell eine Gefährdung des Atemwegs darstellen kann [82, 83].

#### Klinik

Inspektorisch und endoskopisch zeigen sich glatt begrenzte, violett-bläuliche Läsionen der Haut oder Schleimhaut. Die Malformationen sind weich, können eingedrückt werden und zeigen keine Pulsationen. Bei Lageveränderungen oder Blutdruckschwankungen kann sich das Volumen verändern. Typischerweise schwellen venöse Malformationen im Kopf-Hals-Bereich bei Kopftieflage wegen stärkerer Blutfüllung an. Bei oberflächlichen Schleimhautläsionen kann es zu meist harmloseren Blutungen kommen. Venöse Malformationen sind über lange Zeiträume größenkonstant, können jedoch über zunehmende Ektasie der Kavernen an Ausdehnung zunehmen. Wie auch bei anderen vaskulären Malformationen, können Infektionen oder Traumata zu einer bleibenden Größenzunahme venöser Malformationen führen. Im Rahmen von Infektionen kann es zu schmerzhaften Schwellungen kommen. Über 60 % der venösen Malformationen im Kindesalter nehmen im Verlauf bei Jugendlichen an Volumen zu, so dass der richtige Zeitpunkt für eine Therapie diskutiert



► **Abb. 7** Venöse Malformation der Zunge und der Lippen.

werden muss [84]. Mit der Zeit kommt es durch Koagulation und Teilthrombosierung oft zu Verkalkungen mit Ausbildung sogenannter pathognomonischer Phlebolithen, die diagnostisch im Ultraschall und in der Bildgebung nachgewiesen werden können.

#### Diagnostik

Die meisten venösen Malformationen können aufgrund ihres charakteristischen klinischen Erscheinungsbildes durch die Anamnese als Blickdiagnose diagnostiziert werden. In Ergänzung ist eine Duplex-Sonographie hilfreich. Hier zeigen sich glatt begrenzte, echoarme Gefäßerweiterungen mit geringem Flow („slow-flow“ Malformation). Bei einigen Läsionen, insbesondere im höheren Lebensalter lassen sich typische Verkalkungen nachweisen. In der Kernspintomographie erscheinen venöse Malformationen hyperintens in der T2-Wichtung. Die Kernspintomographie ist wichtig bei der Einschätzung der Tiefenausdehnung der Läsionen. Bei unklarer Diagnose und zur Abschätzung des Blutungsrisikos kann eine MR-Angiographie oder eine Angiographie sinnvoll sein (► **Abb. 7**).



► **Tab. 9** Wirkmechanismus und Nebenwirkungen der verschiedenen Sklerosantien, modifiziert nach [86].

Sklerosierungsmittel	Wirkung	Dosierung	Nebenwirkungen
<b>Ethanol</b>	Endothelschädigung und Thrombose	1 ml/kg KG 10–20-ml Gesamtdosis	Hautnekrosen, Tachykardie, tiefe Beinvenenthrombosen, Pulmonale Embolie, Schmerzen, Nervenläsion
<b>Bleomycin</b>	DNA Schädigung, Lipidperoxidation, unspezifische Entzündung	0,5–1 mg/kg KG bis zu 15 mg Gesamtdosis	Hautpigmentierung, Fieber Mukositis, pulmonal toxisch (selten, dosisabhängig)
<b>STS Sodium (Natrium) Tetradecyl Sulfat</b>	Lipidschädigung in der Gefäßwand, unspezifische Entzündungsreaktion	0,5–2 ml 3%ige Lösung, bei Erwachsenen bis 5 ml Gesamtdosis	Schmerz, Ödem, lokale Ekchymose, selten Nervenläsion
<b>Ethanolamin oleate</b>	Fett-Säure-Emulsion führt zu Endothelschädigung und Thrombose	2 ml einer 50 mg/ml Lösung	Hautulzeration und Nekrosen
<b>Pingyangmycin</b>	DNA Schädigung, Lipidperoxidation, unspezifische Entzündungsreaktion	4 ml einer 2 mg/ml Lösung 8 mg Gesamtdosis	Atrophie des subkutanen Gewebes, Fieber, Schwellungen, anaphylaktischer Schock
<b>OK-432, Picibanil</b>	Proliferation von NK-Zellen, Granulozyten, Lymphozyten Makrophagen, führt zu Entzündung und Endothelschädigung	0,2 KE Streptokokken auf 10 ml NaCl	Fieber, Schmerzen, Ödem, Entzündungsreaktion, Tachykardie
<b>Doxycyclin</b>	Hemmung von Matrix Metalloproteinen und VEGF, Hemmung der Angiogenese	10–20 mg/kg KG	Starke Schmerzen im Bereich der Injektion

## Therapie

Grundsätzlich können venöse Malformationen chirurgisch, mit oder ohne vorausgegangener Embolisierung, mit Hilfe von Sklerotherapie oder medikamentös behandelt werden. Kleine, operable Läsionen können direkt vollständig reseziert werden. Bei größeren und eventuell nicht vollständig resektablen Läsionen, steht die Lokalthherapie, mit Anwendung von intraläsionalen Sklerosierungsverfahren, im Vordergrund. Unvollständige Resektionen lösen, ähnlich wie bei lymphatischen Malformationen, eventuell einen Wachstumsimpuls in der Malformation aus. Im Bereich der Mundhöhle und des Oropharynx können Sklerosierung, chirurgische Verfahren und koagulierende Verfahren, wie die Laserbehandlung kombiniert werden. Die kann insbesondere bei blutenden Malformationen hilfreich sein. Eine oberflächliche Koagulation mit Verschluss der Schleimhautgefäße, kann hier die Blutungsneigung verringern.

Als Sklerosierungsmittel stehen, ähnlich wie bei den lymphatischen Malformationen, verschiedene Medikamente zur Verfügung. Hierzu gehören Bleomycin, Ethanol, Sodiumtetradecyl Sulfat (STS), Ethanolamin, Pingamycin oder OK-432 (Picibanil).

In einer systematischen Metaanalyse verglichen de Maria et al. diese Mittel im Hinblick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil bei der Anwendung zur Therapie von venösen Malformationen [86]. Insgesamt konnten 37 Studien mit 2067 Patienten eingeschlossen werden. Es zeigte sich, dass Sklerosantien, die eine direkte Schädigung der Venenwand verursachen, wie Ethanol, Ethanolamid oder Pingyangmycin eine höhere Rate an vollständigen oder inkompletten Rückbildungen hervorrufen. Mildere Sklerosantien, wie Bleomycin oder STS, die eine unspezifische Entzündung in der Malformation auslösen, zeigen dafür aber geringere Nebenwirkungen. Eine Übersicht über Wirkungen und Nebenwirkungen gibt ► **Tab. 9**. Insgesamt konnte bei etwa 65 % der Patienten mit Hilfe der Sklerotherapie eine komplette Remission erreicht werden. Bei weiteren 28 % zeigte sich eine partielle Remission. Die Patientenzufriedenheit betrug nach Behandlung über 90 %. In fast der Hälfte der Fälle kam es zu milden Komplikationen aufgrund lokaler,

vorübergehender Reaktionen. In etwa jeweils 1 % der Fälle kam es schweren Komplikationen wie Hautnekrosen, bleibenden Schäden oder pulmonalen Komplikationen.

Insgesamt erscheint die Sklerosierungsbehandlung venöser Malformation erfolgreich und nebenwirkungsarm, in einigen Fällen sind aber mehrere Anwendungen erforderlich, bei kleinen Kindern erfolgen diese in Vollnarkose. Im Gegensatz zur Sklerotherapie und zur Chirurgie gibt es bisher zur medikamentösen Therapie mit Sirolimus bei venösen Malformationen nur wenig Erfahrungen. Die systemische Gabe von Sirolimus führte zu einer signifikanten Verkleinerung venöser Malformationen mit TIE-2 Gen und PIK3CA Gen Mutationen [48]. TIE-2 Mutationen, die man in der Hälfte aller venösen Malformationen nachweisen kann, sind mitverantwortlich für ein pathologisches Wachstumsverhalten von Lymphgefäßen und Venen. Bei den TIE-2 negativen venösen Malformationen finden sich in der Hälfte der Fälle aktivierende Mutationen im PIK3CA-Gen. In einem systematischen Review der bisher durchgeführten Untersuchungen zu Sirolimus bei venösen Malformationen, zeigte sich ein Ansprechen der einfachen venösen Malformationen in etwa 67 %. Nebenwirkungen waren häufig, sind aber meist milde verlaufen [87].

### 4.1.3.2 Familiäre mukokutane venöse Malformationen

Es handelt sich um eine sehr seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung die durch multifokale, bläuliche venöse Läsionen an Haut und Schleimhaut gekennzeichnet ist [88]. Ursache sind Mutationen im TIE-2/TEK Gen. Die Läsionen nehmen im Laufe des Lebens an Größe zu, die Prognose ist aber gut. Die Behandlung erfolgt mit Sklerotherapie.

### 4.1.3.3 Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM

Dieses seltene Syndrom ist gekennzeichnet durch immer wieder neu auftretende bläuliche venöse Läsionen an Haut und Schleimhaut sowie an inneren Organen [89]. Ausgelöst wird die Erkrankung durch eine Mutation im TEK Gen. Im Rahmen der Erkrankung kann

es zu teilweise lebensbedrohlichen Blutungen kommen. Die Behandlung ist endoskopisch chirurgisch, auch mit koagulierenden Verfahren. Unter Behandlung mit Sirolimus wird ein deutlicher Rückgang der Läsionen und der Blutungsneigung beobachtet [90].

#### 4.1.3.4 Glomuvenous malformation (GVM)

Es handelt sich um eine familiäre Form einer venösen Malformation, die meist plaque-artig die Haut und Unterhaut befallen. Histologisch finden sich in den Gefäßwänden Glomuszellen. Auslöser der Erkrankung ist eine Mutation im Glomulin Gen [91]. Die Therapie ist in der Regel eine chirurgische Resektion, wenn möglich vollständig. Auch erfolgreiche Laserbehandlungen mit dem Diodenlaser oder Nd:Yag-Laser sind beschrieben [92]. Diese kommen insbesondere bei sehr ausgedehnt flächigen Läsionen zur Anwendung.

#### 4.1.3.5 Cerebral cavernous malformation (CCM)

Zerebrale Kavernome sind venöse Gefäßmalformationen, die sporadisch oder familiär auftreten können [93]. Etwa 20 % aller Fälle werden autosomal-dominant vererbt und zeigen Mutationen in den Genen CCM1–3. In diesen Fällen finden sich in der Mehrzahl multiple intrazerebrale Läsionen. 80 % der Fälle treten sporadisch auf und zeigen meist unifokale Läsionen. Die häufigste Lokalisation ist supratentoriell, seltener finden sich Kavernome im Kleinhirn oder Rückenmark.

#### Klinik

Das klinische Erscheinungsbild von zerebralen Kavernomen ist breit gefächert. Die meisten Kavernome sind klinisch asymptomatisch und fallen als Zufallsbefund im Rahmen einer durchgeführten Bildgebung auf. Krampfanfälle sind ein mögliches Symptom von Kavernomen. Bei Lokalisationen im Kleinhirn oder Hirnstamm kann es zu fokalen neurologischen Symptomen, durch eine intraläsionale Thrombose oder Blutung kommen. Nach Resorption der intraläsionalen Blutung oder Thrombose besteht eine gute Prognose mit Regredienz der Symptome. Bei Auftreten einer akuten Blutung aus Kavernomen können die Patienten schwerste neurologische Ausfälle zeigen.

#### Diagnostik

Die Diagnostik bei Erstdiagnose und auch im Verlauf erfolgt mit Hilfe der Kernspintomographie, bei der sowohl T1 als auch T2 gewichtete Aufnahmen erforderlich sind. Die Computertomographie spielt im Rahmen der Notfalldiagnostik eine Rolle.

#### Therapie

Bei asymptomatischen Kavernomen wird eine abwartende Haltung eingenommen. Symptomatische solitäre Kavernome können operiert werden, wenn sie günstig lokalisiert sind, die betroffenen Patienten an deutlichen Symptomen leiden, eine zukünftige Blutung nicht unwahrscheinlich ist oder die Patienten eine Therapie mit Koagulationshemmern benötigen. Dies gilt auch für Patienten, die aufgrund eines Kavernoms, an medikamentös nicht beherrschbaren Krampfanfällen leiden. Eine notwendige Therapie mit Koagulationshemmern ist bei Kavernomen nicht kontraindiziert, sondern zeigt tendenziell eine niedrigere Rate an Symptomen durch Blutung oder Thrombose.

#### 4.1.3.6 Familial intraosseous vascular malformation (VMOS)

Es handelt sich um eine seltene venöse Malformation die in Knochen, und hier besonders kraniofazialen Knochen auftritt [94]. Häufig befallen sind der Unterkiefer, die Schädelkalotte, die Schädelbasis und die Klavikula. Auch Rippen und Wirbelsäule können betroffen sein. Initial zeigen sich Schwellungen der betroffenen Regionen, in späteren Stadien kann es zu, zum Teil lebensbedrohlichen Blutungen kommen. Ursache der Erkrankung ist eine Mutation im ELMO-2 Gen. Die Therapie besteht in einer möglichst frühzeitigen Resektion.

#### 4.1.3.7 Verrucous venous malformation (formerly verrucous hemangioma)

Diese kutane Malformation findet sich häufig schon bei Geburt und ist gekennzeichnet durch bläulich-livide, hyperkeratotische Hautveränderungen [95, 96]. Betroffen sind meist die Extremitäten aber Läsionen am Stamm oder in der Kopf-Hals-Region sind beschrieben. Es zeigen sich erweiterte Kapillare und Venen in der Haut und Subkutis. Bei betroffenen Patienten konnte eine somatische Mutation im MAP3K3 Gen nachgewiesen werden.

### 4.1.4 Arteriovenöse Malformationen

Arterio-venöse Malformationen sind seltene „high-flow“ Malformationen mit abnormen, pathologischen Gefäßverbindungen zwischen dysplastischen Arterien und Venen [39]. Es kommt zu einer Shuntverbindung zwischen arteriellem und venösem Schenkel, unter Umgehung des kapillären Stromgebiets. Häufig zeigen sich auch nestartige („Nidus“) Gefäßknäuel mit arteriovenöser Verbindung. AVM können isoliert sporadisch auftreten oder im Rahmen von Syndromen, wie z. B. bei Morbus Osler oder in kapillären Malformationen. Ursache sind somatische Mutationen in den Genen MAP2K1, KRAS und BRAF [97].

#### 4.1.4.1 Sporadische AVM

Mehr als die Hälfte der extrakraniellen AVM betreffen die Kopf-Hals-Region und dort vor allem das Mittelgesicht und die Mundhöhle, inklusive der Lippen. Wie auch bei anderen Malformationen, stellen der Kopf-Hals-Bereich und das Gesicht eine besondere Herausforderung bei der Behandlung arteriovenöser Malformationen dar, da es rasch zu einer funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigung kommt. Die komplexe Gefäßanatomie erschwert zudem die Therapie [98]. Es gibt eine Reihe von symptomorientierten Klassifikationen der arteriovenösen Malformationen. Die gebräuchlichste klinische Klassifikation ist die Einteilung nach Schobinger, die von Houdart modifiziert wurde [99] (► **Tab. 10**).

► **Tab. 10** Schobinger-Klassifikation der AVM, modifiziert nach Houdart [99].

Stadium	Beschreibung der AVM
1	Ruhende Malformation
2	Größenzunahme der Malformation
3	Symptomatische Malformation: Schmerzen, Blutungen, ästhetische Beeinträchtigung, Funktionseinbußen
4	Dekompensierte Malformation: Herzinsuffizienz

Auch eine Einteilung der AVM nach Angiographie-Kriterien und angiographischer Morphologie ist hilfreich. Die gebräuchlichste ist die Einteilung ist die nach Cho [99], eine noch detaillierte ist die Klassifikation von Yakes und Baumgartner [100].

### Klinik

Die klinischen Symptome der AVM reichen von geringen Beschwerden, bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Herzinsuffizienz und Blutung. Im Stadium I nach Schöbinger zeigen die AVM keinen Progress. Bei kutan oder subkutan gelegenen AVM kann eine Hautzeichnung vorhanden sein und häufig findet man eine umschriebene Überwärmung des betroffenen Areals, mit tastbarer Pulsation, die auch vom Patienten wahrgenommen wird. Im Laufe der Zeit nehmen die meisten AV an Größe zu. Wenn die AVM im Kindesalter auftritt, sieht man in der Pubertät unter Hormoneinfluss sehr oft eine Größenzunahme. Die Malformationen rekrutieren mit zunehmender Größe Gefäße aus der Umgebung, sogenannte „Feeder“ und „Drainer“, die ebenfalls pathologisch an Größe zunehmen. Mit Fortschreiten der Erkrankung, nehmen auch die Symptome und Beschwerden zu. Es kommt häufig zu Schmerzen und Schwellungen, sowie zunehmender funktioneller und ästhetischer Beeinträchtigung, mit Dystrophie des umgebenden Gewebes. In späteren Stadien zeigen sich zum Teil groteske Schwellungen mit Ulzerationen der darüber liegenden Haut. Es kann zudem zu Blutungen mit bedrohlichem Blutverlust kommen. Letztlich zeigt sich bei ausgeprägtem Shunt-Volumen eine beginnende und später dekompensierte Herzinsuffizienz. Ziel der Behandlung ist es, diese Symptome zu verhindern und die Verläufe zu verlangsamen.

### Diagnostik

Wie auch bei anderen vaskulären Anomalien, sind bei den arteriovenösen Malformationen die Anamnese und der Verlauf wegweisend. Im Kopf-Hals-Bereich ist in Ergänzung nahezu immer die Duplexsonographie, als nicht-invasive, aussagekräftige und kostengünstige diagnostische Maßnahme möglich und sehr hilfreich. In der Duplexsonographie finden sich erweiterte Gefäße mit „high-flow“ und „fast-flow“ und der pulsatile Charakter lässt sich nachweisen. Im nächsten Schritt erfolgt eine CT- und MRT-Bildgebung, idealerweise mit CT- und/oder MRT-Angiographie. Beide Verfahren können die Diagnose sichern. Goldstandard in der Diagnostik der AVM ist, trotz ihrer Invasivität, weiterhin die arterielle Angiographie, meist als Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) [100, 101]. Sie liefert alle notwendigen Informationen über Gefäßversorgung und Architektur der AVM, um ggf. eine nachfolgende Therapie zu planen und durchzuführen. Die Katheter werden über die Arteria femoralis, Arteria brachialis oder Arteria radialis eingeführt. Im Rahmen der Diagnostik ist es wichtig, sämtliche „Feeder“ der AVM und die Kollateral-Situation darzustellen, um einen Überblick über die Gesamtarchitektur der Malformation zu erhalten. Eine selektive Angiographie von Arteria carotis externa und interna, sowie die Katheterisierung kleinerer Endäste ist häufig notwendig. Sehr gute Ergebnisse in der Darstellung aller versorgenden Gefäße und drainierenden Venen liefern neuartige zeitaufgelöste, sogenannte 4D-Angiographien [102].

### Therapie

Die Behandlung erfolgt durch ein multidisziplinäres Team interventionell und/oder chirurgisch. Kleine oberflächliche AVM können primär reseziert werden. Es kommt jedoch häufig zu ästhetischen und funktionellen Einbußen durch die Behandlung, weshalb die Therapie möglichst frühzeitig beginnen sollte. Eine unvollständige Resektion führt häufig zu vermehrtem Wachstum und sollte, wenn möglich vermieden werden. Bei größeren AVM kommt es intraoperativ zu stärkeren Blutungen, die eine kontrollierte Resektion oft unmöglich machen. In den meisten Fällen empfiehlt sich daher eine endovaskuläre Behandlung als Primärtherapie. Mögliche Verfahren sind endovaskuläre und/oder perkutane Techniken [85, 98]. Es sollte eine vollständige Embolisation der gesamten Gefäßarchitektur angestrebt werden. Wenn ein Nidus, bzw. eine AV-Fistel identifizierbar ist, sollte dieser/diese vollständig verschlossen werden. Der alleinige Verschluss größerer zuführender Gefäße proximal muss vermieden werden, da hierdurch keine Heilung erreicht wird und auch, weil ein späterer Zugang zur Malformation nicht mehr möglich oder erschwert ist. Als Embolisationsmittel stehen Partikel, Platinspiralen und Flüssigembolisate zur Verfügung. Bei den Flüssigembolisaten handelt es sich um den Klebstoff n-Butyl-2-Cyanoacrylat (Glubran) [85] und das Copolymer Ethylen-Vinyl-Alkohol (Onyx) [103]. Die Unterschiede liegen vorwiegend in der Anwendung und der Fließ-Eigenschaften der Flüssigembolisate, sowie auch in der unterschiedlichen Präzipitationsweise. Desweiteren ist eine Sklerotherapie mit Ethanol, insbesondere bei kleineren AVM möglich und erfolgreich. Komplikationen sowohl der Embolisation als auch der Sklerotherapie sind Schwellung, Entzündung und Schmerzen. In Einzelfällen kommt es zu Nekrosen des an die AVM angrenzenden Gewebes bzw. der Haut. Dies betrifft vor allem die Embolisation mit Glubran und die Sklerotherapie mit Ethanol. Häufig führen im Gewebe verbleibende Embolisate zu einer störenden Raumforderung mit Fremdkörperreaktionen, die sich auch Wochen und Monate nach der Intervention noch entzünden können. Es empfiehlt sich daher bei oberflächlicheren Läsionen eine Kombinationsbehandlung aus Embolisation und nachfolgender Resektion der AVM inklusive Embolisat.

Trotz aller Fortschritte in der interventionellen und chirurgischen Therapie, sind Rezidive und ein Fortschreiten der Erkrankung häufig. Liu et al. konnten zeigen, dass nach alleiniger Embolisation die Rezidivrate der AVM bis zu 98 % beträgt [104]. Hierbei sollte aber bedacht werden, dass bei ausgedehnten Befunden eine vollständige Embolisation initial selten erreicht werden kann und häufigere Anwendungen nötig sind. Signifikant niedriger ist die Rezidivrate bei chirurgischer Resektion (mit oder ohne präoperative Embolisation), sie liegt aber immer noch mit 81 %, bezogen auf einen Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 10 Jahren, auf einem sehr hohen Niveau. Signifikant schlechter schnitten Patienten ab, bei denen zu Therapiebeginn ein Schöbinger-Stadium größer als I vorlag (► **Abb. 8**).

Ziel ist eine möglichst frühzeitige Behandlung der AVM um ein Fortschreiten der Erkrankung zu Verhindern oder zu Verlangsamen. Wenn möglich sollte eine Resektion mit vorausgehender Embolisation angestrebt werden, ggf. in Kombination mit einer systemischen medikamentösen Therapie.

#### 4.1.4.2 AVM in HHT

Etwa 50 % aller Morbus Osler Patienten entwickeln im Erwachsenenalter pulmonale AVM weshalb eine Screening-Untersuchung auf pulmonale AVM empfohlen wird [105]. Im Kopf-Hals-Bereich spielen AVM im Rahmen einer HHT eine untergeordnete Rolle. Nur selten kommen intrakranielle AV-Fisteln vor.

#### 4.1.4.3 AVM in kapillären Malformationen

Beim kapillären Malformation-arteriovenösen Malformation-Syndrom (CM-AVM) handelt es sich um eine autosomal dominante Erkrankung mit Mutationen im RASA1 und EPHB4 Gen. Man findet glatt begrenzte ovale bläuliche oder rötlich-braune Hautflecken



► **Abb. 8** Entwicklung einer großen arteriovenösen Malformation der linken Gesichtshälfte über einen Zeitraum von etwa 40 Jahren. Ganz rechts nach erneuter Embolisation und OP.

mit lokaler Überwärmung. Das Syndrom kann mit Extremitäten Großwuchs, lymphatischen Malformationen und Retinaveränderungen vergesellschaftet sein [106].

#### 4.1.5 Arteriovenöse Fisteln

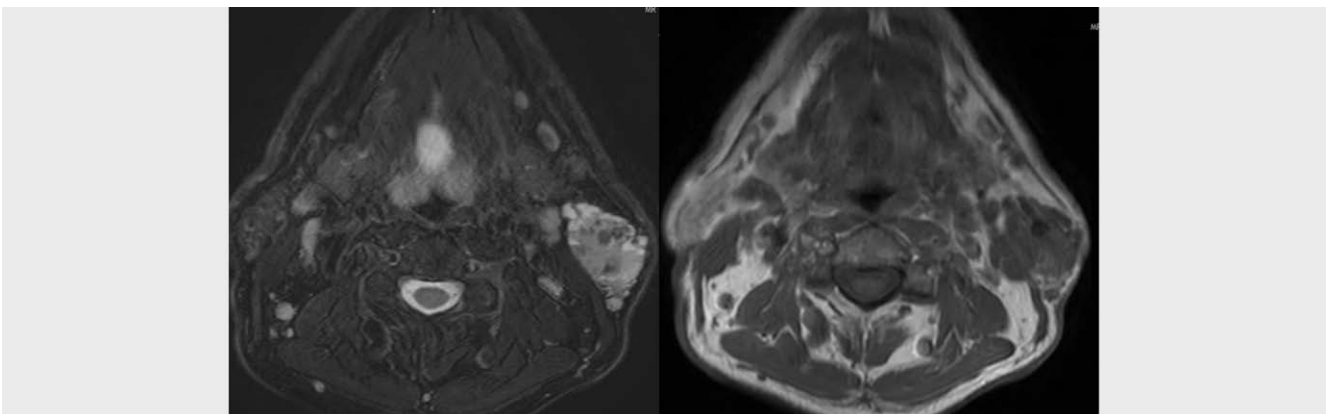
Bei arteriovenösen Fisteln (AVF) handelt es sich um eine direkte Verbindung zwischen einer Arterie und einer Vene unter Umgehung des kapillären Stromgebiets. AVF können sporadisch oder im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten.

##### 4.1.5.1 Sporadische AVF

Sporadische AVM können erworben oder angeboren sein. In der Mehrzahl der Fälle sind sie erworben und Folge von Verletzungen oder Operationen. Nach einer traumatischen oder iatrogenen Gefäßverletzung kommt es im Rahmen der Abheilung zu einer pathologischen Verbindung zwischen einer Arterie und einer Vene [107]. Häufigste Lokalisation ist die Leistenengegend, wo AVF als Folge vorangegangener Katheteruntersuchungen auftreten können. Im Rahmen der Dialyse werden AVF als Shunt, z. B. am Unterarm zwischen der Arteria radialis und der Vena cephalica oder brachialis angelegt. Eine angeborene arteriovenöse Fistel ist selten und kann sich prinzipiell an allen Stellen des Körpers bilden. Oft betrifft sie jedoch die untere Extremität, die Dura (durale AV-Fistel), das Rückenmark (spinale AV-Fistel) oder die Lunge (pulmonale AV-Fistel).



► **Abb. 9** Lymphatisch venöse Malformation der Zunge. Sichtbar sind die mukösen Lymphgefäße an der Zungenspitze mit Sekretion und rezidivierenden Blutungen. Links vor Behandlung, rechts nach Sklerotherapie und Laserbehandlung.



► **Abb. 10** T2 fatsat und T1 nativ, gemischt venös-lymphatische Malformation. Phlebolithen sind gut sichtbar und Blut-Flüssigkeitsspiegel.



► **Tab. 11** Einteilung und Bezeichnung der Anomalien großer Gefäße (mod. nach [2]).

Bezeichnung nach betroffenen Gefäßen	Bezeichnung nach Ausprägung der Malformation
	Ursprung des Gefäßes
Venen	Verlauf des Gefäßes
	Zahl der betroffene Gefäße
Arterien	Länge der betroffenen Gefäße
	Lumenveränderung der betroffenen Gefäße (Aplasie, Hypoplasie, Stenose, Ektasie, Aneurysma)
Lymphgefäße	Herzklappenbeteiligung
	Kommunikation (Arteriovenöse Fistel)
	Persistenz embryonaler Gefäße



► **Abb. 11** Kapillär-lymphatisch-venöse Malformation des linken Gesichts. Z. n. Teilresektion im Kleinkindalter.

Die Ursache angeborener AV-Fisteln ist noch unklar, eine Mutation im MAP2K1 Gen wurde in einzelnen AVF nachgewiesen. Sie können mit fibromuskulären Erkrankungen oder einer Neurofibromatose vergesellschaftet sein.

#### 4.1.5.2 AVF in HHT

Im Rahmen der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie kann es im Laufe der Erkrankung zu AVF in der Lunge und der Leber kommen. Ursache sind autosomal-dominante Mutationen in den Genen ENG, ACVRL1, SMAD4 oder GDF2.

## 4.2 Gemischte Malformationen

Gemischte Malformationen sind definiert, als zwei oder mehr Malformationen in einer Läsion und sie machen etwa 10 % aller vaskulären Malformationen aus [108]. In der Mehrzahl handelt es sich um „low“-flow“ Malformationen, wie z. B. lymphatisch venöse Malformationen oder kapilläre Malformationen mit venösen und/oder lymphatischen Komponenten.

### 4.2.1 Lymphatisch venöse Malformationen

Lymphatisch venöse Malformationen finden sich im Kopf-Hals-Bereich häufig in der Mundhöhle, z. B. an der Zunge (► **Abb. 11**) oder in der Orbita [109]. Die Behandlung entspricht der Behandlung der einfachen Malformationen, beide Komponenten werden adressiert. In der Regel erfolgt eine Sklerotherapie, eventuell kombiniert mit einer chirurgischen Resektion. An der Zunge kann der oberflächlich liegende lymphatische Anteil mit dem Laser koaguliert werden, um Sekretion und Blutung zu verringern (► **Abb. 9**).

Lymphatisch venöse Malformationen zeigten auch ein Ansprechen auf eine systemische medikamentöse Therapie mit Sirolimus [48] (► **Abb. 10**).

### 4.2.2 Gemischte Malformationen mit kapillärem Anteil

Bei den gemischten Malformationen mit kapillärem Anteil unterscheidet die ISSVA-Klassifikation kapillär-lymphatische Malformationen, kapillär-venöse Malformationen, kapillär-arteriovenöse Malformationen, kapillär-lymphatisch-venöse Malformationen, kapillär-lymphatisch-arteriovenöse Malformationen, kapillär-venöse-arteriovenöse Malformationen, kapillär-lymphatisch-venöse-arteriovenöse Malformationen. Die Behandlung dieser komplexen Malformationen ist noch schwieriger als die der einfachen Malformationen, da jeder einzelne Anteil der Malformation adressiert werden muss. Es finden sich häufig gleichzeitig „low-flow“ und „high-flow“ Anteile, sowie eine Beteiligung der Haut. Die Behandlung umfasst somit eine Kombination aus Embolisation, Sklerotherapie, chirurgischer Resektion und Lasertherapie (► **Abb. 11**).

## 4.3 Anomalien großer Gefäße

Diese seltene Gruppe angeborener Anomalien betrifft große, mit Eigennamen versehene, zentrale Gefäße. Sie werden auch als Truncus-Malformationen oder „Channel-Type“ Malformationen bezeichnet. Sie können gemäß ISSVA-Klassifikation nach ► **Tab. 11** benannt werden, stellen jedoch klinisch häufig eigenständige Krankheitsbilder dar. Betroffen können Venen, Arterien und Lymphgefäße sein und sehr verschiedene Ausprägungen sind möglich.



► **Tab. 12** Vaskulärte Malformationen im Zusammenhang mit Syndromen und anderen Anomalien (mod. nach [2]). CM = kapilläre Malformation, VM = venöse Malformation, LM = lymphatische Malformation, AVM = Arteriovenöse Malformation, AVF = Arteriovenöse Fistel.

Syndrom	Klinische Ausprägung	Verursachende Gene
Klippel-Trenaunay Syndrom	CM, VM, LM, Extremitäten venöse Anomalien	PIK3CA
Makrozephalie-kapilläre Malformation	CM, Makrozephalie, Hirnmalformationen	
CLAPO Syndrom	CM der Unterlippe, LM des Gesichts und Hals, Asymmetrie, partieller Großwuchs	
CLOVES Syndrom	LM, CM, VM, AVM, lipomatöser Großwuchs, skeletale und akrale Anomalien	
Proteus Syndrom	CM, LM, VM, asymmetric overgrowth	AKT1
Parkes Weber Syndrom	CM, AVM, Extremitäten Großwuchs	RASA1
CM-AVM	CM, AVM, AVF, Weichteilgroßwuchs	
Sturge-Weber Syndrom	Faziale CM, leptomeningeale Angiome, Choroidea Angiome, Knochen- und Weichteilgroßwuchs	GNAQ
Mikrozephalie-kapilläre Malformation	CM, Mikrozephalie	STAMPBP
Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrom	VM, AVM, Macrozephalie, lipomatöser Großwuchs	PTEN
SOLAMEN	AVM, segmentaler Großwuchs, Lipomatose, Hautnävus	
Maffucci Syndrom	VM, Spindelzell-Hämangiom, Enchondrom	IDH1, IDH2
CM der Extremitäten mit angeborenem Großwuchs		GNA11
Servelle-Martorell Syndrom	Extremitäten VM + Knochenkleinwuchs	–

#### 4.4 Anomalien im Zusammenhang mit anderen Fehlbildungen

Neben den solitär auftretenden Malformationen gibt es auch eine Reihe komplexer Syndrome, die mit vaskulären Anomalien vergesellschaftet sind. Eine Übersicht über die Syndrome mit Gefäßbeteiligung gibt ► **Tab. 12**. Wie auch bei den Syndromen aus dem sogenannten PIK3CA-Großwuchsspektrum lässt sich auch bei venösen und lymphatischen Malformationen eine aktivierende PIK3CA-Mutation feststellen.

#### Interessenkonflikt

S.M. gibt folgendes an: Firma Medtronic GmbH, Meerbusch - Dozenten und Beratertätigkeit; Firma Olympus, Hamburg - Dozenten und Beratertätigkeit  
I.W. gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Literatur

- [1] Mulliken JBMD, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412–422
- [2] International Society for the Study of Vascular Anomalies. Classification. Zuletzt aufgerufen 01. Oktober 2023; <https://www.issva.org/classification>
- [3] Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP et al. Lymphatic and other vascular malformation/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr* 2015; 66: 1048–1054
- [4] Bertino F, Braithwaite KA, Hawkins CM, Gill AE, Briones MA, Swerdlin R, Milla SS. Congenital limb overgrowth syndromes associated with vascular anomalies. *Radiographics* 2019; 39: 491–515
- [5] Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, Annam A, Baker CN, Frommelt PC, Hodak A, Pate BM, Pelletier JL, Sandrock D, Weinberg ST, Whelan MA. Subcommittee on the management of infantile hemangiomas. Clinical Practice Guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2019; 143: pii e20183475
- [6] Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017; 390: 85–94
- [7] S2k-Leitlinie Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindalter. Zuletzt aufgerufen am 01. Oktober 2023; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/006-100>
- [8] Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: Does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 2010; 146: 1295–1299
- [9] Liang MG, Frieden IJ. Infantile and congenital hemangiomas. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 162–167
- [10] 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. Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. *Br J Dermatol* 2018; 179: 582–589
- [11] North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum pathol* 2000; 31: 11–22
- [12] Chen W, Zhu P, Xu M, Chen S, Wang Y, Shen C, Xu H, Chen J, Li X. Diagnosis of infantile subglottic hemangioma and the effect of oral propranolol. *Am J Otolaryngol* 2022; 43: 103610

- [13] Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011; 128: e259–e266
- [14] Léaute-Labrière C, Boccard O, Degrugillier-Chopinnet C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, Gautier S, Ortis V, Lafon M, Montagne A, Delarue A, Voisard JJ. Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Pediatrics*. 2016; 138: pii: e20160353
- [15] Ji Y, Chen S, Wang Q, Xiang B, Xu Z, Zhong L, Yang K, Lu G, Qiu L. Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: frequency, risk factors and management. *Sci Rep* 2018; 8: 4264
- [16] Boull C, Maguinness SM. Congenital hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg* 2016; 35: 124–127
- [17] Deveza E, Puzenat E, Manzoni P, Humbert P, Aubin F. Congenital hemangiomas: Report on ten patients. *Arch Pediatr* 2015; 22: 685–692
- [18] Colmenero I, Hoeger PH. Vascular tumours in infants. Part II: vascular tumours of intermediate malignancy [corrected] and malignant tumours. *Int J Dermatol* 2019; 58: 642–648
- [19] Plachouri KM, Georgiou S. Therapeutic approaches to pyogenic granuloma: an updated review. *Int J Dermatol* 2019; 58: 642–648
- [20] Spindle Cell Hemangioma of Lower Lip: The Fourth Case Report with Review of Literature Panda S, Padihyari S, Champatiray S, Mohanty N, Mishra S. *J Maxillofac Oral Surg* 2023; 22: 141–145
- [21] Sedran L, Bonaso M, Mettus A, Roccia F. Epithelioid Hemangioma of the Face. *J Craniofac Surg* 2018; 29:
- [22] Wildgruber M, Sadick M, Müller-Wille R, Wohlgemuth WA. Vascular tumors in infants and adolescents. *Insights Imaging* 2019; 10: 30
- [23] Florou V, Wilky BA. Current management of angiosarcoma: Recent Advances and lessons from the Past. *Curr Treat Options Oncol* 2021; 22: 61
- [24] Blay JY, Piperno-Neumann S, Watson S, Dufresne A, Valentin T, Duffaud F, Toulmonde M, Italiano A, Bertucci F, Tlemsani C, Firmin N, Bompas E, Perrin C, Ropars M, Saada-Bouzid E, Dubray-Longeras P, Hervieu A, Lebbe C, Gantzer J, Chaigneau L, Fiorenza F, Rios M, Isambert N, Soibinet P, Boudou-Roquette P, Verret B, Ferron G, Ryckewaert T, Lebellec L, Brahmî M, Gouin F, Meeus P, Vaz G, Le Loarer F, Karanian M, De Pinieux G, Ducimetiere F, Chemin C, Morelle M, Le Cesne A, Penel N. Epithelioid hemangio-endothelioma (EHE) in NETSARC: The nationwide series of 267 patients over 12 years. *Eur J Cancer* 2023; 192: 113262
- [25] Poliner A, Fernandez Faith E, Blieden L, Kelly KM, Metry D. Port-wine Birthmarks: Update on Diagnosis, Risk Assessment for Sturge-Weber Syndrome, and Management. *Pediatr Rev* 2022; 43: 507–516
- [26] Juern A, Glick Z, Drolet B, Frieden I. Nevus simplex: A reconsideration of nomenclature, sites of involvement, and disease associations. *J American Academy of Dermatology* 2010; 63: 805–814
- [27] Leung A, Telmesani A. Salmon patches in Caucasian children. *Pediatr Dermatol* 1989; 6: 185–187
- [28] Lee JW, Chung HY. Capillary Malformations (Portwine Stains) of the Head and Neck: Natural History, Investigations, Laser, and Surgical Management. *Otolaryngol Clin North Am* 2018; 51: 197–211
- [29] Postma JK, Zamboni JL, Khouj E, Alyamani S, Graham JM Jr, Alkuraya FS, Kundell S, Carter MT. Further clinical delineation of microcephaly-capillary malformation syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022; 188: 3350–3357
- [30] Sarma K, Nayak MK, Mishra B, Gaikwad SB. Megalencephaly-Capillary Malformation-Polymicrogyria Syndrome (MCAP): A Rare Dynamic Genetic Disorder. *Cureus*. 2022; 14: e25123
- [31] Orme CM, Boyden LM, Choate KA, Antaya RJ, King BA. Capillary malformation--arteriovenous malformation syndrome: review of the literature, proposed diagnostic criteria, and recommendations for management. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 409–415
- [32] Brix ATH, Tørring PM, Bygum A. Capillary Malformation-arteriovenous Malformation Type 2: A Case Report and Review. *Acta Derm Venereol* 2022; 102
- [33] Kienast AK, Hoeger PH. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 319–323
- [34] McDonald J, Bayrak-Toydemir P, DeMille D, Wooderchak-Donahue W, Whitehead K. Curaçao diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia is highly predictive of a pathogenic variant in ENG or ACVRL1 (HHT1 and HHT2). *Genet Med* 2020; 22: 1201–1205
- [35] Guttmacher AE, Marchuk DA, White RL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *New Engl J Med* 1995; 333: 918–924
- [36] Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2010; 24: 203–219
- [37] Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91: 66–67
- [38] 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, Heimdahl 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. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med* 2020; 173: 989–1001
- [39] Gallant SC, Chewning RH, Orbach DB, Trenor CC, Cunningham MJ. Contemporary management of vascular anomalies of the head and neck-part 1: Vascular Malformations
- [40] Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV, Rialon KL, Guevara CJ, Alomari AI, Greene AK, Fishman SJ, Kozakewich HP, MacLellan RA, Mulliken JB, Rahbar R, Spencer SA, Trenor CC 3rd, Upton J, Zurakowski D, Perkins JA, Kirsh A, Bennett JT, Dobyns WB, Kurek KC, Warman ML, McCarroll SA, Murrillo R. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr* 2015; 166: 1048–1054
- [41] O TM Rickert SM, Diallo AM et al. Lymphatic malformations of the airway. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 149: 156–160
- [42] De Serres LM, Sie KC, Richardson MA. Lymphatic malformations of the head and neck: a proposal for staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; ;121: 577–582
- [43] Wittekindt C, Michel O, Streppel M, Roth B, Qunte G, Beutner D, Guntinas-Lichius O. Lymphatic malformations of the head and neck: introduction of a disease score for children, Cologne Disease Score (CDS). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1205–1212
- [44] Balakrishnan K, Bauman N, Chun RH, Darrow DH, Grimmer JF, Perkins JA, Richter GT, Shin JJ, Shivaram GM, Sidell DR, Elluru RG. Standardized outcome and reporting measures in pediatric head and neck lymphatic malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: 948–953
- [45] Wiegand S, Wichmann G, Dietz A, Werner JA. Association between malformation type, location and functional deficits in lymphatic malformations of the head and neck in children. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2023; 280: 2535–2540
- [46] Bonilla-Velez J, Whitlock KB, Ganti S, Shivaram GM, Bly RA, Dahl JP, Manning SC, Perkins JA. Delaying Invasive Treatment in Unilateral Head and Neck Lymphatic Malformation Improves Outcomes. *Laryngoscope*. 2023; 133: 956–962. DOI: 10.1002/lary.30237. Epub 2022 Jun 3 PMID: 3567104

- [47] Hawkins CM, Chewing RH. Diagnosis and Management of Extracranial Vascular Malformations in Children: Arteriovenous Malformations, Venous Malformations, and Lymphatic Malformations. *Semin Roentgenol* 2019; 54: 337–348
- [48] Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, Wentzel MS, Mobberley-Schuman PS, Campbell LM, Brookbank C, Gupta A, Chute C, Eile J, McKenna J, Merrow AC, Fei L, Hornung L, Seid M, Dasgupta AR, Dickie BH, Elluru RG, Lucky AW, Weiss B, Azizkhan RG. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2016; 137: e20153257
- [49] Wiegand S, Dietz A, Wichmann G. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2022; 279: 3801–3810
- [50] Pandey V, Tiwari P, Sharma SP, Kumar R, Panigrahi P, Singh OP, Patne S. Development of a biomarker of efficacy in second-line treatment for lymphangioma of the tongue: a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019; 57: 1137–1142
- [51] Cheng J. Doxycycline sclerotherapy in children with head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 2143–2146
- [52] Farnoosh S, Don D, Koempel J, Panossian A, Anselmo D, Stanley P. Efficacy of doxycycline and sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy in pediatric head and neck lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79: 883–887. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.03.024. Epub 2015 Apr 6 PMID: 25887132
- [53] Chaudry G, Guevara CJ, Rialon KL, Kerr C, Mulliken JB, Greene AK, Fishman SJ, Boyer D, Alomari AI. Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1476–1481
- [54] Horbach SE, Lokhorst MM, Saeed P, de Gouyon Matignon de Pontouraude CM, Rothová A, van der Horst CM. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016; 69: 295–304. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.10.045. Epub 2015 Nov 18 PMID: 26723834
- [55] Bouwman FCM, Kooijman SS, Verhoeven BH, Schultze Kool LJ, van der Vleuten CJM, Botden SMBI, de Blaauw I. Lymphatic malformations in children: treatment outcomes of sclerotherapy in a large cohort. *Eur J Pediatr*. 2021; 180: 959–966. DOI: 10.1007/s00431-020-03811-4. Epub 2020 Oct 13 PMID: 33051716 PMID: PMC7886713
- [56] Caton MT, Baker A, Smith ER, Perez E, Hemphill K, Cooke DL, Dowd CF. Dual-agent percutaneous sclerotherapy technique for macrocystic lymphatic malformations. *J NeuroIntervent Surg* 2023; 15: 931
- [57] Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, Elliott MJ, Hartley BE. Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 270–276. DOI: 10.1001/archoto.2010.6. PMID: 20231646
- [58] Chiara J, Kinney G, Slimp J, Lee GS, Oliaei S, Perkins JA. Facial nerve mapping and monitoring in lymphatic malformation surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009; 73: 1348–1352. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.06.008. Epub 2009 Jul 9 PMID: 19592118
- [59] Adidharma L, Bly RA, Theeuwens HA, Holdefer RN, Slimp J, Kinney GA, Martinez V, Whitlock KB, Perkins JA. Facial Nerve Branching Patterns Vary With Vascular Anomalies. *Laryngoscope*. 2020; 130: 2708–2713. DOI: 10.1002/lary.28500. Epub 2020 Jan 11 PMID: 31925962
- [60] Khanwalkar A, Carter J, Bhushan B, Rastatter J, Maddalozzo J. Thirty-day perioperative outcomes in resection of cervical lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018; 106: 31–34. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.12.034. Epub 2018 Jan 3 PMID: 29447887
- [61] Bloom DC, Perkins JA, Manning SC. Management of lymphatic malformations and macroglossia: results of a national treatment survey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009; ; 73: 1114–1118. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.04.016. Epub 2009 Jun 9 PMID: 19515431
- [62] Glade RS, Buckmiller LM. CO2 laser resurfacing of intraoral lymphatic malformations: a 10-year experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009; 73: 1358–1361. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.06.013. Epub 2009 Jul 22 PMID: 19628286
- [63] Grimmer JF, Mulliken JB, Burrows PE, Rahbar R. Radiofrequency ablation of microcystic lymphatic malformation in the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 1251–1256. DOI: 10.1001/archotol.132.11.1251.PMID: 17116823
- [64] Wang Y, Chen J, Li X. Application of surgery combined with bleomycin irrigation for complex cervical-facial lymphatic malformations in children. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2022; Mar 36: 167–171. Chinese. DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2022.03.002.PMID: 35193335 PMID: PMC10128294
- [65] Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, Dasgupta R, Azizkhan RG, Adams DM. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57: 1018–1024. DOI: 10.1002/pbc.23124. Epub 2011 Mar 28 PMID: 21445948
- [66] Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, Wentzel MS, Mobberley-Schuman PS, Campbell LM, Brookbank C, Gupta A, Chute C, Eile J, McKenna J, Merrow AC, Fei L, Hornung L, Seid M, Dasgupta AR, Dickie BH, Elluru RG, Lucky AW, Weiss B, Azizkhan RG. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2016; 137: e20153257
- [67] Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, Costa J, Ferreira J. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg*. 2020; 71: 318–327. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.06.217. Epub 2019 Oct 30 PMID: 31676179
- [68] Maruani A, Tavernier E, Boccaro A, Mazereeuw-Hautier J, Leducq S, Bessis D, Guibaud L, Vabres P, Carmignac V, Mallet S, Barbot S, Chiaverini C, Droitcourt C, Bursztejn AC, Lengellé C, Woillard JB, Herbretreau D, Le Touze A, Joly A, Léauté-Labrèze C, Powell J, Bourgoin H, Gissot V, Giraudeau B, Morel B. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: The Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. *JAMA Dermatol*. 2021; 157: 1289–1298. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.3459.PMID: 34524406 PMID: PMC8444064
- [69] Andreotti TA, Berg S, Holm A, Angerer M, Oberlin M, Foeldi E, Baumgartner I, Niemeyer CM, Rössler J, Kapp FG. Complex Lymphatic Anomalies: Report on a Patient Registry Using the Latest Diagnostic Guidelines. *Lymphat Res Biol*. 2023; 21: 230–243. DOI: 10.1089/lrb.2022.0041. Epub 2023 Jan 27 PMID: 36706428
- [70] Rodriguez-Laguna L, Agra N, Ibañez K, Oliva-Molina G, Gordo G, Khurana N, Hominick D, Beato M, Colmenero I, Herranz G, Torres Canizalez JM, Rodríguez Pena R, Vallespín E, Martín-Arenas R, Del Pozo Á, Villaverde C, Bustamante A, Ayuso C, Lapunzina P, Lopez-Gutierrez JC, Dellinger MT, Martínez-Glez V. Somatic activating mutations in *PIK3CA* cause generalized lymphatic anomaly. *J Exp Med*. 2019; 216: 407–418. DOI: 10.1084/jem.20181353. Epub 2018 Dec 27 PMID: 30591517 PMID: PMC6363432
- [71] McDaniel CG, Adams DM, Steele KE, Hammill AM, Merrow AC, Crane JL, Smith CL, Kozakewich HPW, Le Cras TD. Kaposiform lymphangiomatosis: Diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2023; 70: e30219. DOI: 10.1002/pbc.30219. Epub 2023 Jan 22 PMID: 36683202 PMID: PMC10018800
- [72] Lala S, Mulliken JB, Alomari AI, Fishman SJ, Kozakewich HP, Chaudry G. Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly—clinical, radiologic, and histologic differentiation. *Skeletal Radiol*. 2013; 42: 917–924. DOI: 10.1007/s00256-012-1565-4. Epub 2013 Jan 31 PMID: 23371338
- [73] Liang Y, Tian R, Wang J, Shan Y, Gao H, Xie C, Li J, Xu M, Gu S. Gorham-Stout disease successfully treated with sirolimus (rapamycin): a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21: 577. DOI: 10.1186/s12891-020-03540-7 PMID: 32843029 PMID: PMC7446191

- [74] Laje P, Dori Y, Smith C, Pinto E, Taha D, Maeda K. Surgical Management of Central Lymphatic Conduction Disorders: A Review. *J Pediatr Surg*. 2023; S0022-3468: 00649–8. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2023.10.039. Epub ahead of print PMID: 37953163.
- [75] Sudduth CL, Greene AK. Primary Lymphedema: Update on Genetic Basis and Management. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022; 11: 374–381. DOI: 10.1089/wound.2020.1338. Epub 2021 Jan 27 PMID: 33502936 PMID: PMC9051871.
- [76] Senger JB, Kadle RL, Skoracki RJ. Current Concepts in the Management of Primary Lymphedema. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59: 894. DOI: 10.3390/medicina59050894. PMID: 37241126 PMID: PMC10222882.
- [77] Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, Grant FD, Zurakowski D, Greene AK. Primary lymphedema: clinical features and management in 138 pediatric patients. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 2419–2431. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318213a218. PMID: 21617474
- [78] Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020; 53: 3–19 PMID: 32521126.
- [79] Hassanein AH, Maclellan RA, Grant FD, Greene AK. Diagnostic Accuracy of Lymphoscintigraphy for Lymphedema and Analysis of False-Negative Tests. *Plast Reconstr*
- [80] Park H, Kim JS, Park H, Kim JY, Huh S, Lee JM, Lee SY, Lee SJ, Lee JS, Lee JW, Chung HY. Venous malformations of the head and neck: A retrospective review of 82 cases. *Arch Plast Surg*. 2019; 46: 23–33. DOI: 10.5999/aps.2018.00458. Epub 2019 Jan 15 PMID: 30685938 PMID: PMC6369043.
- [81] Limaye N, Kangas J, Mendola A, Godfraind C, Schlögel MJ, Helaers R, Eklund L, Boon LM, Viikkula M. Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation. *Am J Hum Genet*. 2015; 97: 914–921. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.11.011. PMID: 26637981 PMID: PMC4678782.
- [82] Richter GT, Braswell L. Management of venous malformations. *Facial Plast Surg* 2012; 28: 603–610. DOI: 10.1055/s-0032-1329935. Epub 2012 Nov 27 PMID: 23188688
- [83] Patel NA, Bonilla-Velez J, Rosenberg TL, Siegel D, Shivaram G, Chun RH, Waner M, Chen OTM, Moon I, Richter R, Perkins GT. JA. American society of pediatric otolaryngology vascular anomalies task force review of tongue venous malformations: Techniques, pearls, and pitfalls. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023; 167: 111497. DOI: 10.1016/j.ijporl.2023.111497. Epub 2023 Mar 5 PMID: 36893584
- [84] Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Alomari AI, Zurakowski D, Greene AK. Venous malformation: risk of progression during childhood and adolescence. *Ann Plast Surg* 2012; 68: 198–201. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31821453c8. PMID: 21629093
- [85] Bertino FJ, Hawkins CM. Contemporary management of extracranial vascular malformations. *Pediatric Radiology* 2023; 53: 1600–1617
- [86] De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, Tollefson M, Brinjikji W. Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurointervention*. 2020; 15: 4–17
- [87] Geeurickx M, Labarque V. A narrative review of the role of sirolimus in the treatment of congenital vascular malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021; 9: 1321–1333. DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.03.001. Epub 2021 Mar 15 PMID: 33737259
- [88] Shu W, Lin Y, Hua R, Luo Y, He N, Fang L, Tan J, Lu J, Hu Z, Yuan Z. Cutaneous venous malformations are linked to the TIE2 mutation in a large Chinese family. *Exp Dermatol* 2012; 21: 456–457. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2012.01492.x. PMID: 22621187
- [89] Xia H, Wu J, Huang Y. Blue rubber bleb nevus syndrome: a single-center case series in 12 years. *Transl Pediatr*. 2021; 10: 2960–2971. DOI: 10.21037/tp-21-238. PMID: 34976762 PMID: PMC8649602.
- [90] Weiss D, Teichler A, Hoeger PH. Long-term sirolimus treatment in blue rubber bleb nevus syndrome: Case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2021; 38: 464–468. DOI: 10.1111/pde.14506. Epub 2020 Dec 31 PMID: 33382463
- [91] Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Viikkula M. Glomuvenous malformation (glomangioma) and venous malformation: distinct clinicopathologic and genetic entities. *Arch Dermatol* 2004; 140: 971–976. DOI: 10.1001/archderm.140.8.971. PMID: 15313813
- [92] Vargas-Navia N, Baselga E, Muñoz-Garza FZ, Puig L. Congenital Plaque-type Glomuvenous Malformation: 11 Years of Follow-up and Response to Treatment With the Combined Pulsed-Dye and Neodymium:Yttrium-Aluminum-Garnet Laser. *Actas Dermosifiliogr*. 2017; 108: 72–74. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2016.07.008. Epub 2016 Aug 21 PMID: 27555518
- [93] Akers A, Al-Shahi Salman R, Awad A, Dahlem I, Flemming K, Hart K, Kim B, Jusue-Torres H, Kondziolka I, Lee D, Morrison C, Rigamonti L, Rebeiz D, Tournier-Lasserre T, Waggoner E, Whitehead D, Synopsis K. of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery*. 2017; 80: 665–680. DOI: 10.1093/neuros/nyx091. PMID: 28387823 PMID: PMC5808153.
- [94] Vargel I, Calis M, Canter HI, Cil BE. Clinical and Molecular Study of ELMO-2-Related Massive Intraosseous Vascular Malformations: Lessons Learned From 25 Years of Follow-up. *Ann Plast Surg* 2019; 83: 293–299. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001786. PMID: 30882408
- [95] Calduch L, Ortega C, Navarro V, Martínez E, Molina I, Jordá E. Verrucous hemangioma: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 213–217. DOI: 10.1046/j.1525-1470.2000.01755.x. PMID: 10886755
- [96] Boccara O, Ariche-Maman S, Hadj-Rabia S, Chrétien-Marquet B, Frassati-Biaggi A, Zazurca F, Brunelle F, Soupre V, Bodemer C, Fraitag S. Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35: e378–e381. DOI: 10.1111/pde.13671 Epub 2018 Sep 14 PMID: 30216519
- [97] Bameri O, Salarzaei M, Parooie F. KRAS/BRAF mutations in brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. *Interv Neuroradiol*. 2021; 27: 539–546. DOI: 10.1177/1591019920982810. Epub 2021 Jan 5 PMID: 33401991 PMID: PMC8580534.
- [98] Tanoue S, Tanaka N, Koganemaru M, Kuhara A, Kugiyama T, Sawano, Abe T. Head and Neck Arteriovenous Malformations: Clinical Manifestations and Endovascular Treatments. *Interventional Radiology* 2023; 8: 23–35
- [99] Cho SK, Do YS, Shin SW, Kim DI, Kim YW, Park KB, Kim EJ, Ahn HJ, Choo SW, Choo IW. Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J Endovasc Ther* 2006; 13: 527–538. DOI: 10.1583/05-1769.1. PMID: 16928170
- [100] Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP, Bianchini G, Burrows P, Do YS, Ivancev K, Kool LS, Laredo J, Loose DA, Lopez-Gutierrez JC, Mattassi R, Parsi K, Rimon U, Rosenblatt M, Shortell C, Simkin R, Stillo F, Villavicencio L, Yakes W. International Union of Angiology. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous management. *Int Angiol* 2013; 32: 9–36 PMID: 23435389
- [101] Hussein A, Malguria N. Imaging of Vascular Malformations. *Radiol Clin North Am*. 2020; 58: 815–830. DOI: 10.1016/j.rcl.2020.02.003. Epub 2020 Apr 23 PMID: 32471546
- [102] Falk KL, Schafer S, Speidel MA, Strother CM. 4D-DSA: Development and Current Neurovascular Applications. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021; 42: 214–220. DOI: 10.3174/ajnr.A6860. Epub 2020 Nov 26 PMID: 33243899 PMID: PMC7872169.

- [103] Giurazza F, Corvino F, Cangiano G, Cavaglià E, Amodio F, Silvestre M, De Magistris G, Niola R. Transarterial embolization of peripheral high-flow arteriovenous malformation with ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx): single-center 10-year experience. *Radiol Med*. 2019; 124: 154–162. DOI: 10.1007/s11547-018-0948-6. Epub 2018 Oct 27 PMID: 30368719
- [104] Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, Fishman SJ, Greene AK. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 1185–1194. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181d18070.PMID: 20335868.
- [105] Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, Geisthoff U, Ugolini S, Dupuis-Girod S. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13: 136. DOI: 10.1186/s13023-018-0850-2.PMID: 30111344 PMCID: PMC6094583.
- [106] Larralde M, Abad ME, Luna PC, Hoffner MV. Capillary malformation-arteriovenous malformation: a clinical review of 45 patients. *Int J Dermatol*. 2014; 53: 458–461. DOI: 10.1111/ijd.12040. Epub 2013 Oct 29 PMID: 24168113
- [107] Jayroe H, Foley K. Arteriovenous Fistula. 2022 Nov 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 PMID: 32644639.
- [108] Greene AK, Liu AS, Mulliken JB, Chalache K, Fishman SJ. Vascular anomalies in 5,621 patients: guidelines for referral. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1784–1789. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.05.006.PMID: 21929990
- [109] Nassiri N, Rootman J, Rootman DB, Goldberg RA. Orbital lymphaticovenous malformations: Current and future treatments. *Surv Ophthalmol*. 2015; 60: 383–405. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.03.001. Epub 2015 Mar 26 PMID: 26077629