

K. Querings, D. Fuchs,
E. E. Küng, J. Hafner

Dermatologische Klinik und Poliklinik,
Universitätsspital Zürich

CO₂-Laser-Therapie stigmatisierender Hautveränderungen bei tuberöser Sklerose (Bourneville-Pringle) und bei Neurofibromatose Typ I (von Recklinghausen)

Summary

CO₂-laser therapy of stigmatising cutaneous lesions in tuberous sclerosis (Bourneville-Pringle) and type I neurofibromatosis (von Recklinghausen)

Tuberous sclerosis (Bourneville-Pringle) and type I neurofibromatosis (von Recklinghausen) are familial multiple tumour syndromes. Both entities have in common that the cutaneous manifestations can stigmatise the carriers and considerably reduce the quality of life. CO₂-laser surgery (vaporisation) consistently yields good to excellent aesthetic results in the treatment of adenoma sebaceum in tuberous scler-

osis. Patients with type I neurofibromatosis who carry several hundreds neurofibromas usually benefit from a numerical reduction in their skin lesions, despite the less predictable aesthetic result, ranging from excellent to fair. The present study reports on the treatment outcome of CO₂-laser surgery in 8 patients with adenoma sebaceum and 8 with neurofibromatosis.

Keywords: CO₂-laser; vaporisation; tuberous sclerosis; adenoma sebaceum; connective tissue nevi; type I neurofibromatosis; neurofibroma

Zusammenfassung

Die tuberöse Sklerose (Bourneville-Pringle) und die Neurofibromatose Typ I (von Recklinghausen) sind beides familiäre Syndrome mit der Entwicklung multipler Tumoren. Beiden Erkrankungen ist gemeinsam, dass die Hautmanifestationen ein stigmatisierendes Ausmass annehmen können und damit die Lebensqualität der Patienten massgebend einschränken. Die Abtragung (Vaporisation) mit dem CO₂-Laser führt beim Adenoma sebaceum im Rahmen der tuberösen Sklerose reproduzierbar zu ästhetisch guten bis sehr guten Resultaten. Die Behandlungsergebnisse bei der

Neurofibromatose sind weniger eindrücklich, aber dennoch begrüssen diejenigen Patienten mit mehreren hundert Neurofibromen in der Regel eine numerische Reduktion der Läsionen. In der vorliegenden Arbeit werden anhand von 8 Patienten mit tuberöser Sklerose und 8 Patienten mit Neurofibromatose Typ I die Möglichkeiten und Grenzen der ästhetisch-korrektiven CO₂-Laser-Therapie dargestellt.

Keywords: CO₂-Laser; Vaporisation; tuberöse Sklerose; Adenoma sebaceum; Bindegewebe-Nävus; Neurofibromatose Typ I; Neurofibrom

Korrespondenz:
Dr. med. Jürg Hafner
Dermatologische Klinik und Poliklinik
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
e-mail: jhafner@derm.unizh.ch

Einleitung

Die tuberöse Sklerose (Bourneville-Pringle) und die Neurofibromatose Typ I (von Recklinghausen) sind beides familiäre Syndrome, die aufgrund einer Mutation in drei verschiedenen Genen, die das Gewebewachstum, bzw. die Tumorentstehung steuern, zur Ausbildung von multiplen Tumoren an verschiedenen Organ-systemen führen. Beiden Erkrankungen ist gemeinsam, dass die Hautmanifestationen ein stigmatisierendes Ausmass annehmen können und damit die Lebensqualität der Patienten massgebend einschränken.

Die tuberöse Sklerose (Tuberöse-Sklerose-Komplex; M. Bourneville-Pringle) ist ein autosomal-dominantes Krankheitsbild mit ausgesprochen variabler Expression. Im wesentlichen führt es zu Hamartomen im Bereich mehrerer Organsysteme, wobei die zerebralen und kutanen Manifestationen im Vordergrund stehen [1]. Die Frequenz der Erkrankung wird mit 1:10 000–1:30 000 angegeben, wobei etwa die Hälfte der Fälle Neumutationen sind. Verantwortlich sind entweder Mutationen des TSC1-Gens (auf Chromosom 9q34), welches für das Protein «Hamartin» kodiert oder Mutationen des TSC2-Gens (auf Chromosom 16p13.3), welches für das Protein «Tuberin» kodiert. Hamartin und Tuberin bilden im Zytosol einen Proteinkomplex, und Tuberin scheint eine Wachstums-regulierende Funktion zu haben [2].

Zweifellos wiegen die neurologischen Folgen der tuberösen Sklerose am schwersten. Sie sind sehr unterschiedlich ausgeprägt und reichen von völliger neurologischer Unauffälligkeit mit normaler Bildungsfähigkeit bis zur schweren psychomotorischen Retardierung, dann meistens begleitet von einer Epilepsie. Für alle betroffenen Patienten gilt aber unabhängig von den neurologischen Symptomen, dass sie sich durch das für Laien auffällige Adenoma sebaceum im sozialen Kontakt stark stigmatisiert fühlen. Das Adenoma sebaceum (Pringle) be-

steht aus multiplen spitzkegeligen kleinen Papeln in zentrofazialer Lokalisation (nasolabial, Kinn, Nase, Wangen). Histologisch handelt es sich um Angiofibrome. Diverse Therapiemodalitäten sind aufgrund überzeugender Resultate zur Abtragung des Adenoma sebaceum empfohlen worden, so die Dermabrasion [3, 4], Kryochirurgie [5], der Argonlaser [6–8], Kupferdampflaser [9], KTP-Laser [10] und der CO₂-Laser [8, 11–14]. In unserer Erfahrung hat sich die Vaporisation mit dem CO₂-Laser in der Behandlung des Adenoma sebaceum besonders bewährt.

Die Neurofibromatose ist ebenfalls eine autosomal-dominante Krankheit, die zur Ausbildung multipler Tumoren des Nervengewebes, charakteristischer Hautmanifestationen (Café-au-lait-Flecken, axilläres Freckling, subkutane Neurofibrome) und weiterer Symptome an verschiedenen Organ-systemen führen kann [1]. Es wurden bis heute acht unterschiedliche Typen der Neurofibromatose (NF) charakterisiert, wobei der Typ I mit 95% mit Abstand am häufigsten ist. Verantwortlich sind Mutationen im NF1-Gen auf Chromosom 17q11.2. Die Inzidenz der Neurofibromatose beträgt 1:2000–1:5000, wobei ungefähr jede zweite Mutation de novo entstehen dürfte [15]. Das NF1-Gen kodiert für das Protein Neurofibromin, welches zu einer Familie von Tumorsuppressorgenen gehört (GAP-Familie, regulieren das Proto-Onkogenprodukt *ras*) [16].

Die phänotypische Expression der Neurofibromatose ist sehr variabel. Die ersten Neurofibrome entstehen gewöhnlich in der Kindheit und bis zum frühen Erwachsenenalter können bereits mehrere hundert Läsionen bestehen. Insbesondere Patienten mit sehr grossen Einzel-Läsionen (plexiforme Neurofibrome, Wammenbildung) und Patienten mit sehr zahlreichen Läsionen (oft mehrere hundert Neurofibrome) leiden mit zunehmender Krankheitsdauer an ihrem äusseren Erscheinungsbild. Neurofibrome können einzeln durch die Exzision mit dem Skalpell, durch die Abtragung mit dem Elektrokauter oder durch CO₂-Laser-Vaporisation entfernt werden [17, 18]. Der Vorteil der CO₂-Laser-Behandlung liegt im blutungsfreien Vorgehen. In einer Sitzung können zwischen 100 und 300 Läsionen entfernt werden, wobei die Anzahl der behandelten Läsionen vor allem durch die entstehende Wundfläche limiert ist. Für die chirurgische Abtragung von Neurofibromen hat sich die Einteilung in gestielte (ganz über der Hautoberfläche), sessile (halb über, halb unter der Hau-

Abbildung 1

Vaporisation eines Neurofibroms mit dem CO₂-Laser. Es handelt sich hier um ein sessiles (zur Hälfte subkutanes und zur Hälfte über das Hautniveau ragendes) Neurofibrom. Inzision in Richtung der Hautspaltlinien und Luxation des Neurofibroms durch seitlichen Druck.



toberfläche) und subkutane (ganz unter der Hautoberfläche) Läsionen bewährt. Die gestielten Neurofibrome sind einfach durch die Durchtrennung des Stiels total zu entfernen. Die sessilen und die subkutanen Neurofibrome

verlangen eine Längseröffnung der darüber liegenden Haut in Richtung der Hautspaltlinien, bis die Läsion durch seitlichen Druck luxiert und abgetragen werden kann (Abb. 1).

Patienten und Methode

Im Zeitraum von 1990 bis 1999 wurden an unserer Klinik 8 Patienten mit Adenoma sebaceum im Rahmen einer tuberösen Sklerose (Tab. 1) und 8 Patienten mit Neurofibromatose Typ I (Tab. 2) mit dem CO₂-Laser behandelt. Bis 1997 kam das Gerät Illumina 25[®] von Heraeus und ab 1998 das Gerät Sharplan 40c[®] von Sharplan

zum Einsatz. Im letzten Jahr (1999) haben wir sämtliche Patienten telefonisch kontaktiert und nach dem ästhetischen Resultat (sehr gut, gut, moderat oder schlecht) und der Entstehung neuer Läsionen (sehr viele, ziemlich viele, wenige oder keine neuen Läsionen) gefragt.

Tabelle 1

CO₂-Laser beim Adenoma sebaceum. Therapieresultate bei 8 Patienten.

Alter, Geschlecht	Hautmanifestationen	extrakutane Manifestationen	Therapie (1) Illumina 25 (Heraeus) (2) Sharplan 40c	Resultat neue Läsionen im Verlauf (Follow-up in Jahren)
22, ♂	Adenoma sebaceum	Epilepsie im Kindesalter normale Schulbildung	CO ₂ -Laser (1) in Narkose früher: CO ₂ -Laser, Argonlaser	gut keine neuen Läsionen (7 Jahre)
21, ♂	Adenoma sebaceum (Gesicht) Koenen-Tumoren (Fussnägel)	keine Epilepsie normale Schulbildung	CO ₂ -Laser (1) in Lokalanästhesie früher: Exzisionen, Dermabrasio, Argonlaser	sehr gut wenige neue Läsionen (6 Jahre)
19, ♀	Adenoma sebaceum (Gesicht) lanzettförmige Hypopigmentierung Café-au-lait-Flecken	Epilepsie Minderbegabung Angiomyolipome der Niere	CO ₂ -Laser (1) in Narkose früher: Dermabrasio	gut einige neue Läsionen (4 Jahre)
15, ♀	Adenoma sebaceum lanzettförmige Hypopigmentierung Café-au-lait-Flecken	Epilepsie im Kindesalter normale Schulbildung Hamartome beider Nieren	CO ₂ -Laser (1) und Dermabrasio kombiniert in Narkose	moderat Narbe Kinn bei Keloid-Neigung einige neue Läsionen (2 Jahre)
20, ♂ (Abb. 2a, b)	Adenoma sebaceum Koenen-Tumoren (Zehen) lanzettförmige Hypopigmentierung	Epilepsie Minderbegabung	CO ₂ -Laser (2) in Narkose	sehr gut minimale neue Läsionen (2 Jahre)
19, ♂	Adenoma sebaceum Koenen-Tumoren (Fussnägel) Bindegewebe-Nävi an der Schläfe	Epilepsie im Kindesalter Minderbegabung Neurochirurgie: Astrozytom	CO ₂ -Laser (2) in Narkose früher 3mal CO ₂ -Laser in Lokalanästhesie	sehr gut keine neuen Läsionen (1 Jahr)
39, ♀	Adenoma sebaceum lanzettförmige Hypopigmentierung	keine Epilepsie normale Schulbildung	CO ₂ -Laser (2) in Lokalanästhesie	sehr gut keine neuen Läsionen (1 Jahr)
25, ♂	Adenoma sebaceum lanzettförmige Hypopigmentierung	keine Epilepsie normale Schulbildung Neurochirurgie: Meningeom	CO ₂ -Laser (2) in Lokalanästhesie	sehr gut keine neuen Läsionen (1 Jahr)

Resultate

Die Behandlungsergebnisse sind ebenfalls in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt. Zusammenfassend bewerteten sämtliche Patienten mit Adenoma sebaceum das Therapieergebnis als «gut» oder als «sehr gut» (Abb. 2a und b). Neue Läsionen traten bei den meisten Patienten nach 2–4 Jahren auf, wobei es sich in der Regel um vereinzelte Papeln handelte, die problemlos in Lokalanästhesie entfernt werden konnten.

Die Patienten mit Neurofibromatose werteten die Behandlungsergebnisse im Bereich des Décolletés und des Kopfes als «gut» bis vereinzelt «sehr gut», während die Resultate am Stamm als «moderat» und 2mal infolge hypertropher

Narbenbildung als «schlecht» eingeschätzt wurden (Abb. 3a und b). Sechs Monate postoperativ prägten im Normalfall einerseits die leicht atrophischen Narben und andererseits die stehen gebliebenen kleineren Läsionen das insgesamt zwar stark verbesserte, aber bei weitem nicht normalisierte Bild. Die 4 Patienten, die in den letzten 2 Jahren mit dem leistungsstärkeren Gerät Sharplan 40c[®] behandelt wurden, werteten das Therapieergebnis besser als die 4 mit dem schwächeren, älteren Gerät behandelten Patienten. In der Regel traten bei den Neurofibromatose-Patienten bereits ein Jahr postoperativ wieder neue, ästhetisch störende Neurofibrome auf.

Tabelle 2CO₂-Laser bei der Neurofibromatose Typ I. Therapieresultate bei 8 Patienten.

Alter, Geschlecht	Hautmanifestationen	extrakutane Manifestationen	Therapie (1) Illumina 25 (Heraeus) (2) Sharplan 40c	Resultat (Patienten-Beurteilung) neue Läsionen im Verlauf (Follow-up in Jahren)
39, ♀	Neurofibrome (Stamm, Beine, Hände, Gesicht, Gingiva-Papeln) Café-au-lait-Flecken axilläres und inguinales Freckling Lisch-Knötchen	keine	CO ₂ -Laser (1) am Stamm in Narkose	gut wenige neue Läsionen (9 Jahre)
42, ♀	Neurofibrome (Stamm, Beine, Hände, Gesicht, Gingiva-Papeln) Café-au-lait-Flecken axilläres Freckling	keine	CO ₂ -Laser (1) am Stamm, Beine, Hände in Narkose	gut an Hals, Brust schlecht an Hüfte, Beinen (Narben) wenige neue Neurofibrome (4 Jahre)
28, ♀	Neurofibrome (Stamm, Gesäss, Beine) Café-au-lait-Flecken axilläres Freckling Lisch-Knötchen	Orbitaexenteration infolge Optikus-Gliom	CO ₂ -Laser (1) am Stamm in Narkose	sehr gut einige neue Läsionen (4 Jahre)
34, ♀	Neurofibrome (Stamm, Hals) Café-au-lait-Flecken axilläres Freckling	Skoliose	CO ₂ -Laser (1) am Stamm in Narkose, in 2 Sitzungen	moderat: behandelte Stellen gebessert, aber enttäuscht über die neuen Läsionen (4 Jahre)
25, ♀	Neurofibrome (disseminiert) Café-au-lait-Flecken axilläres Freckling	Skoliose	CO ₂ -Laser (1) am Rücken in Narkose (früher wiederholt in Lokalanästhesie)	moderat: Arme und Décolleté gut, Bauch hingegen schlecht (Narben) keine neuen Läsionen (4 Jahre)
42, ♂	Neurofibrome (Stamm-betont) Café-au-lait-Flecken axilläres Freckling	keine	CO ₂ -Laser (1) am Stamm in Narkose	sehr gut keine neuen Läsionen (3 Jahre)
49, ♂ (Abb. 3a, b)	Neurofibrome (Stamm, Hände, Gesicht) Café-au-lait-Flecken axilläres Freckling	keine	CO ₂ -Laser (2) am Stamm in Narkose, später ergänzt am Gesicht in Lokalanästhesie	gut bis sehr gut bisher keine neuen Läsionen (1 Jahr)
42, ♀	Neurofibrome (Stamm-betont) Café-au-lait-Flecken	keine	CO ₂ -Laser (2) am Stamm in Narkose (mehrere Sitzungen)	gut bis sehr gut bisher keine neuen Läsionen (1 Jahr)

Abbildung 2

- a: 20jähriger Patient mit ausgeprägtem Adenoma sebaceum.
b: 2 Monate nach CO₂-Laser-Therapie, eine Sitzung in Narkose.



a



b

Abbildung 3

- a: 49-jähriger Patient mit Neurofibromatose Typ I, mehrere hundert Neurofibrome.
 b: 2 Monate nach CO₂-Laser-Therapie, eine Sitzung in Narkose.



a



b

Diskussion

Obwohl die kutanen Manifestationen bei der tuberösen Sklerose bzw. bei der Neurofibromatose Typ I medizinisch weniger schwerwiegend sind als die neurologischen, sind sie für die soziale Lebensbewältigung dennoch sehr einschneidend. Mit der CO₂-Laser-Chirurgie steht uns vor allem für das Adenoma sebaceum, aber auch für die Behandlung multipler Neurofibrome eine effiziente Methode zur ästhetisch-korrektiven Verbesserung des äusseren Erscheinungsbildes zur Verfügung. Die Behandlungsergebnisse beim Adenoma sebaceum werden von den Patienten einstimmig als gut bis sehr gut beurteilt. In der Behandlung der Neurofibromatose schneiden die leistungsfähigeren CO₂-Laser der neuen Generation besser ab, indem sie in der Lage sind, in nützlicher Frist eine grössere Zahl von Neurofibromen vollständig zu vaporisieren, während die Leistungsfähigkeit des älteren Geräts bei so ausgedehnten Operationen nach einer halben Stunde deutlich nachliess.

Wichtig scheint uns, dass die Patienten reali-

stisch über die Möglichkeiten und Grenzen der Laser-Therapie ihrer Erkrankung aufgeklärt werden. Es handelt sich um eine rein symptomatische Therapie, welche die Bildung neuer Läsionen selbstverständlich nicht verhindern kann. Die Behandlung eines Testareals in Lokalanästhesie erlaubt es den Patienten, die Methode und das zu erwartende Ergebnis kennenzulernen und das nötige Vertrauensverhältnis zum behandelnden Team aufzubauen. Gleichzeitig kann eine Keloid-Neigung (Schultergürtel-Bereich, dunklere Hauttypen) bei Vorbehandlung eines repräsentativen Testareals weitgehend ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend kann Patienten mit Adenoma sebaceum die Therapie mit dem CO₂-Laser sehr empfohlen werden. Patienten mit multiplen Neurofibromen im Rahmen einer Neurofibromatose Typ I können insbesondere dann von einer numerischen Reduktion der Neurofibrome profitieren, wenn sie mit einem modernen, leistungsstarken Gerät behandelt werden.

Literatur

- Harper JL. Familial multiple tumour syndromes. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Rook/Wilkinson/Ebling: Textbook of Dermatology. Oxford: Blackwell Science; 1998. p. 378–89.
- Nellist M, van-Slegtenhorst MA, Goedbloed M, van den Ouweland AM, Halley DJ, van der Sluijs P. Characterization of the cytosolic tuberin-hamartin complex. Tuberin is a cytosolic chaperone for hamartin. J Biol Chem 1999;274: 35652–74.
- Earhart RN, Nuss DD, Martin RJ, Imber R, Aeling JL. Dermabrasion for adenoma sebaceum. J Dermatol Surg 1976;2: 412–4.
- Eichmann F, Blank A. Dermabrasions of lesions of adenoma sebaceum. J Dermatol Surg Oncol 1981;7:884–7.
- Oliveira-da-Silva A, Picoto-da-Silva A, Verde SF, Martins O. Treatment of adenoma sebaceum by cryosurgery. J Dermatol Surg 1980;6:586–7.
- Landthaler M, Haina D, Waidelich W. Argonlasertherapie des Adenoma sebaceum. Hautarzt 1982;33:340–2.
- Pasyk KA, Argenta LC. Argon laser surgery of skin lesions in tuberous sclerosis. Ann Plast Surg 1988;20:426–33.
- Janninger CK, Goldberg DJ. Angiofibromas in tuberous sclerosis: comparison of treatment by carbon dioxide laser and argon laser. J Dermatol Surg Oncol 1990;16:317–20.
- Kaufman AJ, Grekin RC, Geisse JK, Frieden IJ. Treatment of adenoma sebaceum with the copper vapor laser. J Am Acad Dermatol 1995;33:770–4.
- Finch TM, Hindson C, Cotterill JA. Successful treatment of adenoma sebaceum with the potassium titanyl phosphate laser. Clin Exp Dermatol 1998;23:201–3.
- Wheeland RG, Bailin PL, Kantor GR, Walker NPJ, Ratz JL. Treatment of adenoma sebaceum with carbon dioxide laser vaporization. J Dermatol Surg Oncol 1985;11:861–4.
- Weston J, Apfelberg DB, Maser MR, Lash H, White D. Carbon dioxide laserabrasion for treatment of adenoma sebaceum in tuberous sclerosis. Ann Plast Surg 1985;15: 132–7.

- 13 Spenler CW, Achauer BM, Van-der-Kam VM. Treatment of extensive adenoma sebaceum with a carbon dioxide laser. *Ann Plast Surg* 1988;20:586-9.
- 14 Song MG, Park KB, Lee ES. Resurfacing of facial angiofibromas in tuberous sclerosis patients using CO₂ laser with flashscanner. *Dermatol Surg* 1999;25:970-3.
- 15 Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000;151:33-40.
- 16 Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, Viskochil D, Culver M, Stevens J. A major segment of the neurofibromatosis type I gene: CDNA sequence, genomic structure and point mutations. *Cell* 1990;62:193-201.
- 17 Roenigk RK, Ratz JL. CO₂-laser treatment of cutaneous neurofibromas. *J Dermatol Surg Oncol* 1987;13:187-90.
- 18 Becker DW. Use of the carbon dioxide laser in treating multiple cutaneous neurofibromas. *Ann Plast Surg* 1991;26:582-6.