

## ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL HEMANGIOMA CAPILAR.

### AUTORES

Juan Carlos MESA GUTIÉRREZ <sup>1</sup>, Edilia MESA TOLEDO<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Universitari Bellvitge, Barcelona. Miembro de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura.

<sup>2</sup> Pediatría. Centro de Salud Levante.

La Línea de la Concepción. Cádiz.

### CENTRO DE TRABAJO

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitari Bellvitge.

Avda. Feixa Llarga s/n

08907 Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

### CORRESPONDENCIA

Juan Carlos Mesa Gutiérrez .

Hospital Universitari Bellvitge.

Avda Feixa Llarga s/n

08907 l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Tel: 93 2607705

Fax:93 2607981

jcarlosmesa@mixmail.com

Número de palabras: 2.888

Fecha de envío: 11 de enero de 2008.

### RESUMEN

Antecedentes: Los hemangiomas son el tumor benigno más frecuente de la infancia y la localización palpebral la más frecuente. Todavía existe en gran parte de la comunidad pediátrica la idea de esperar la involución espontánea. Existen diferentes técnicas para su tratamiento, que varían en grado de invasividad y en su abordaje etiopatogénico (observación, tratamiento intralesional o sistémico, láser o cirugía)

### OBJETIVO

Revisión de las indicaciones de tratamiento en los hemangiomas capilares en edad pediátrica.

### MATERIAL Y MÉTODO

Revisión de la literatura médica y de series de casos clínicos.

### RESULTADOS

Las incidencias de los hemangiomas en edad pediátrica es del 10%. Son verdaderos tumores benignos del endotelio, con capacidad proliferativa y con una historia natural caracterizada por la regresión espontánea. Se ha descrito un marcador inmunohistoquímico, GLUT-1, específico para hemangiomas de la infancia. Para el diagnóstico diferencial también resultan de utilidad el ecodoppler y la resonancia magnética. Son tumores de flujo sanguíneo elevado. La indicación de tratamiento depende de la localización y del

tipo clínico (superficial/profundo, focal/segmentario).

Conclusiones: La localización más frecuente del hemangioma capilar es la facial, y en particular periocular. El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Los niños con hemangiomas periorcarios deben ser valorados oftalmológicamente dado el potencial riesgo de ambliopía. El tratamiento de elección suele ser la observación o los corticoides. En casos extremos pueden utilizarse vincristina o interferon. La cirugía en casos seleccionados de hemangiomas bien circunscritos puede ser la técnica de elección.

### PALABRAS CLAVE

Hemangioma capilar; Inmunohistoquímica; Corticoides intralesionales; Interferon; Láser pulsado.

### SUMMARY

#### UPDATE IN TREATMENT OF CAPILLAR HEMANGYOMA.

Background: Capillar hemangyomas are the most frequent benign tumour at childhood and the most frequent localization is in the eyelid area. It is still present the idea of await for involution in the great majority of paediatricians. There are different techniques, depending on its invasivity and ethiopathogenic approach (observation, intralesional or systemic treatment, laser or surgery).

### OBJECTIVE

To revise techniques and indications for treatment of childhood hemangyomas.

### METHODS

Review of the medical literature and case reports.

### RESULTS

Incidence of hemangyomas is 10%. They are real tumours of endothelial origin, with a proliferative capacity and a natural history characterized by spontaneous regression. An immunohistochemical marker, GLUT-1, has been described, with high specificity in childhood. Eco-doppler and magnetic resonance are of usefulness for differential diagnosis. Hemangyomas are tumors with a high blood supply. Indication of treatment depends on localization and clinical type (deep/shallow, focal/segmentary).

### CONCLUSIONS

The most frequent localization of capillar hemangyomas is the face, in particular ocular area. The diagnosis is clinical.

Children with periocular hemangiomas must be treated by an ophthalmologist because of the risk of potential amblyopia. Treatment of choice is observation or corticosteroids. In selected cases vincristine or interferon may be used. Surgery is the choice for neatly circumscribed hemangiomas.

#### KEY WORDS

Capillar hemangioma; Immunohistochemistry; Intralesional corticosteroid; Interferon; Pulsed laser.

#### INTRODUCCIÓN

Los Hemangiomas (angiomas) son el tumor benigno más frecuente de la infancia de manera que aproximadamente un 10% de los niños de 1 año de edad tiene un hemangioma (1-5). Por motivos aun no bien conocidos los hemangiomas son 3 veces más frecuentes en niñas, y en prematuros de bajo peso al nacer.

La localización en párpados y área periocular no es infrecuente. El 11% de los hemangiomas se hallan en localización periocular. En esta localización, los hemangiomas pueden interferir con el desarrollo normal de la visión, por lo que requieren un seguimiento de cerca y a menudo tratamiento (2,3,6-10).

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una revisión bibliográfica de artículos, textos y series de casos clínicos publicados durante los últimos 10 años que abordan la discusión del tema planteado encontrando diferentes vías para el tratamiento de los hemangiomas capilares; la posibilidad de realizar un diagnóstico diferencial con otras lesiones benignas o malignas y la conveniencia de valoración por un oftalmólogo.

Analizada toda esta información elaboramos un protocolo a seguir para el tratamiento de los hemangiomas capilares en edad pediátrica.

#### RESULTADOS

##### CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA

Históricamente la nomenclatura de los hemangiomas ha sido muy confusa puesto que se han utilizado términos muy descriptivos como hemangioma en fresa, angioma tuberoso etc. para denominar estas lesiones (11). Así mismo, durante años se ha empleado el término angioma cavernoso para denominar tanto a hemangiomas con un componente profundo como las malformaciones venosas, cuando en realidad se trata de lesiones vasculares de comportamiento completamente diferente.

En 1982, Mulliken y Glowacki propusieron una clasificación de las lesiones vasculares que fue aceptada y redefinida en 1997 por la Sociedad Internacional para el estudio de las lesiones vasculares (ISSVA) (12,13).

Según esta clasificación los hemangiomas son verdaderos tumores benignos de endotelio, con capacidad proliferativa y con una historia natural caracterizada por la regresión espontánea mientras que las malformaciones vasculares (capilares, linfática, venosas o arteriovenosas) representan hamartomas de células endoteliales maduras. Son por tanto, lesiones más o menos estáticas, presentes desde el nacimiento y que no sufren una verdadera proliferación ni regresan con la edad.

#### CLÍNICA

Los hemangiomas se caracterizan por ser lesiones cambiantes con un ciclo de vida propio. La mayoría de la veces no están presentes al nacer, aparecen durante las primeras semanas de vida, crecen rápidamente (fase de crecimiento), para entrar generalmente antes del año de edad en una fase de estabilización que se sucederá por una fase de regresión progresiva de años de duración.

En ocasiones al nacer puede verse una lesión precursora en forma de macula rosada o con telangiectasias con un halo blanquecino en periferia. Desde el punto de vista clínico los hemangiomas pueden ser superficiales, en forma de lesiones de color rojo intenso, poco sobre-elevadas; profundos, en forma de tumoraciones de color piel o con un tinte azulado, o mixtos cuando además del componente rojo superficial tienen un componente profundo que les da volumen.

En general los hemangiomas profundos proliferan durante más tiempo (hasta los 12-14 meses de edad) que los hemangiomas superficiales y al regresar suelen dejar menos secuelas que los hemangiomas mixtos o superficiales. Otra forma de clasificación clínica de los hemangiomas es dividirlos en hemangiomas focales, aquellos bien circunscritos, más o menos redondeados que podrían trazarse a partir de un punto central; y hemangiomas segmentarios que son aquellos en forma de placas, que no pueden trazarse a partir de un punto central y que a menudo siguen la distribución de una unidad de desarrollo embriológico (14,15).

El interés de esta clasificación radica en el hecho de que los hemangiomas segmentarios tienen un índice de complicaciones muy superior que los hemangiomas focales y pueden asociar alteraciones estructurales diversas (ver síndrome Phaces) (15-17).

Para cada hemangioma determinado es difícil predecir cuando durará la fase proliferativa o la fase de regresión (16). Se sabe que a los 5 años el 50% de los hemangiomas han completado la regresión y a los 9 años, prácticamente el 90% ha alcanzado la regresión máxima. La regresión no siempre es completa y a menudo quedan telangiectasias residuales o un residuo fibroadiposo.

### HISTOLOGÍA

Desde el punto de vista histológico los hemangiomas se caracterizan por la presencia de luces vasculares con un endotelio activo con numerosas mitosis en la fase de proliferación.

El endotelio de los hemangiomas tiene características inmunohistoquímicas diferentes del endotelio normal de la piel y es más parecido al endotelio placentario (18-20). Así el endotelio de los hemangiomas expresan la proteína glut-1, proteína transportadora de glucosa que sólo se halla presente en los vasos placentarios y de la barrera hemoencefálica. Este marcador no se halla presente en otros tumores vasculares y malformaciones. Así los hemangiomas congénitos rápidamente involutivos y no involutivos, que son tumores vasculares de reciente descripción, no expresan este marcador (21-24).

Otros marcadores que se hallan presentes en los hemangiomas y en los vasos placentarios son la merosina, el antígeno Lewis Y, y el receptor de la FC de baja afinidad (FcYRII). Estos hallazgos han llevado a plantear si los hemangiomas pueden representar "embolias" placentarias o si son el resultado de un precursor endotelial aberrante (20).

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los hemangiomas es fundamentalmente clínico. La historia natural de los hemangiomas es tan característica que raramente se confunde con otras lesiones. Sin embargo en ocasiones los hemangiomas profundos pueden presentar problemas de diagnóstico diferencial con otras tumoraciones azuladas en esta localización. Así los hemangiomas profundos pueden ofrecer problemas de diagnóstico diferencial con las malformaciones venosas, o venolinfáticas. De hecho la similitud clínica de los hemangiomas profundos y las malformaciones venosas determinó que hasta la década de los 80 estos dos tipos de lesiones de comportamiento completamente diferentes se denominaran con un único término, angiomas cavernosos.

Las malformaciones venosas, a diferencia de los hemangiomas, son lesiones ya presentes al nacer y que se mantienen más o menos estables, o con un crecimiento muy lento por distensión progresiva de los vasos. En caso de

duda puede ser útil la realización de un eco-doppler puesto que los hemangiomas son lesiones de alto flujo mientras que las malformaciones tienen un flujo bajo (25-28). En la ecografía los hemangiomas aparecen como tumoraciones con áreas de diferente reflectividad.

Las áreas de baja reactividad corresponden a las zonas más hipercelulares de proliferación endotelial, las de reflectividad intermedia corresponden a luces vasculares ectáticas y las áreas de alta reflectividad corresponden a los septos fibrosos que separan los lóbulos del hemangioma. Con el ecodoppler, como se ha comentado se observa un flujo elevado, con un índice de resistencia bajo sin fístulas arteriovenosas claras (25,26,29,30).

En la región periocular la ecografía permite además determinar si es anterior al septo orbitario (preseptal) o si tiene una extensión intraorbitaria bien sea extraconal o intracanal lo cual da información pronóstica (31).

Otros tumores que pueden confundirse con hemangiomas en esta localización son los gliomas, encefalocelos, neurofibromas, rhabdomyosarcomas, neuroblastomas, mucocelos y quistes dermoides.

En la mayoría de los casos el diagnóstico puede realizarse por la evolución puesto que los hemangiomas tienen una historia natural muy característica. Sin embargo en caso de sospecha de un tumor maligno, en que no se puede esperar a la evolución natural puede ser útil la realización de un ecodoppler que mostrara un flujo elevado. Sin embargo los rhabdomyosarcomas, que constituyen el principal problema de diagnóstico diferencial, pueden ser imposibles de diferenciar con esta técnica. En estos casos puede ser necesaria la realización de otras técnicas de imagen.

La TAC con inyección de contraste permite determinar con mayor fiabilidad la extensión de la lesión, sin embargo requiere sedación y supone exposición a radiaciones ionizantes. Con esta técnica se observa una tumoración isointensa al músculo e hipointensa respecto a la grasa periocular, que capta contraste intravenoso y es posible observar también los vasos aferentes a la lesión (6). Con esta técnica puede ser difícil diferenciar un hemangioma de una malformación vascular puesto que ambos muestran captación de contraste.

Los rhabdomyosarcomas también muestran captación de contraste aunque con menor intensidad y pueden demostrar destrucción ósea que nunca causan los hemangiomas periorcarios (32). La resonancia magnética, se considera la técnica de elección para visualizar hemangiomas periorcarios y su relación con las estructuras oculares,

aunque también requiere sedación. Los hemangiomas aparecen como tumoraciones hiperintensas o isointensas a los músculos extraoculares. En T2 aparecen como tumoraciones hiperintensas con heterogeneidad de señal (imágenes en sal y pimienta) que viene determinada por las áreas de vacío de señal que corresponden a los vasos de flujo elevado (33). Esta imagen en “sal y pimienta” aunque no es completamente específica permite el diagnóstico diferencial con malformaciones linfática, venosas, arteriovenosas y rhabdomyosarcomas.

Las imágenes en T2 con supresión de grasa son las más adecuadas para valorar la relación con estructuras orbitarias. Tras la administración de gadolinio, se observa una captación homogénea e intensa, aunque no suele ser necesario para el diagnóstico de hemangioma. En un estudio reciente se vio que no existía una buena correlación entre la imagen clínica del hemangioma y la extensión intraorbitaria (33) Así tumoraciones muy exoftálicas y voluminosas pueden mostrar con a resonancia magnética una extensión muy superficial mientras que hemangiomas más planos pueden demostrar extensión intraorbitaria.

#### ASOCIACIONES: SÍNDROME PHACES

Los hemangiomas faciales extensos segmentarios pueden asociar malformaciones de fosa posterior, alteraciones arteriales cervicocraneales, alteraciones cardíacas o coartación de aorta, alteraciones oculares, y alteraciones esternales (34-38). Esta asociación se ha denominado con el acrónimo PHACES (Posterior fossa abnormalities, facial Hemangioma, Arterial abnormalities; Coartation of the aorta and cardiac abnormalities, Eye, Sternal defects).

En un mismo paciente rara vez están presentes todas las alteraciones. Los hemangiomas que asocian este síndrome son siempre segmentarios, es decir en forma de placas, más o menos extensas, que parecen seguir unidades de desarrollo embrionario (15,37).

La malformación de fosa posterior más frecuente es la malformación de Dandy Walker pero se han descrito agenesia de cuerpo calloso, quistes aracnoideos, y atrofia cerebelosa.

Las alteraciones arteriales son la segunda complicación más frecuente en este síndrome. Se puede observar persistencia de la arteria trigeminal, agenesia de vasos carotídeos e intracraneales, aneurismas en ese mismo territorio, ramas anómalas de la carótida interna. Aparte de las alteraciones estructurales es posible que se produzca una vasculopatía progresiva, y se han descrito casos de accidentes vasculares cerebrales (39).

La coartación de aorta se halla presente en hasta un 50% de los casos. Las malformaciones cardíacas que se han descrito son muy diversas.

En cuanto a las alteraciones oculares, se observan en hasta el 25% de los casos en forma de vascularización anómala de la retina, microoftalmia, hipoplasia del nervio óptico, exoftalmos, hemangioma coroideo, colobomas, cataratas, glaucoma, síndrome de Horner o persistencia del vítreo primario (37,40).

Las alteraciones esternales o de la línea media consisten en esternón hendido o rafe supraumbilicales.

Se recomienda que todo niño con un hemangioma facial extenso necesario sea evaluado mediante resonancia magnética cerebral y angiografía incluyendo los vasos del cuello, eco cardiografía y examen oftalmológico.

#### COMPLICACIONES Y EVALUACIÓN

Los hemangiomas perioculares pueden causar ambliopía por al menos tres motivos diferentes: por anisometropía, estrabismo o por privación (6,7,9,10,41). La causa más frecuente de ambliopía es la anisometropía generalmente por astigmatismo o por miopía asimétrica, secundarios a la comprensión del globo ocular por el hemangioma.

Incluso hemangiomas de pequeño tamaño puede comprimir y deformar la córnea. Dado que los hemangiomas son lesiones muy cambiantes durante los primeros meses de vida, la valoración debe repetirse periódicamente. Así mismo es conveniente realizar una valoración mensual durante los meses de proliferación más rápida (los primeros 6 meses de vida) pudiendo después espaciarse cada 2-3 meses hasta el año de edad, con una valoración continuada cada 6 meses hasta los 3-4 años de edad. En niños con desviación del globo ocular es obligada la realización de una resonancia magnética para valorar la extensión intraorbitaria.

#### DISCUSIÓN

Los hemangiomas perioculares requieren una evaluación cuidadosa y a menudo tratamiento. Existen diversas modalidades de tratamiento sin embargo no hay estudios a largo plazo comparativos entre las distintas modalidades terapéuticas.

Así mismo aunque existen estudios retrospectivos en los que se valora los resultados visuales a largo plazo, no existen estudios prospectivos con un protocolo de exploración estandarizado mediante el que se pueda valorar la respuesta al tratamiento o la necesidad del mismo.

La mayoría de hemangiomas no requieren tratamiento puesto que acaban regresando espontáneamente. Sin embargo, en localización periocular pueden comprometer el desarrollo visual.

El tratamiento de elección para hemangiomas periorbitales con riesgo de afectación de la visión, son los corticoides orales o intralesionales (43-47). Los corticoides orales son efectivos tanto para evitar el crecimiento como para acelerar la involución de hemangiomas superficiales y profundos en dos tercios de los casos (1,48).

Deben administrarse a dosis de 2-4 mg/kg/día, preferentemente en dosis matinal única entre 4-6 semanas, con reducción progresiva de la dosis en aproximadamente dos meses. No es infrecuente que la duración del tratamiento tenga que alargarse más, especialmente cuando se trata de lactantes de muy corta edad, porque se observa recalcimiento al ir disminuyendo la dosis.

En un metanálisis reciente se vio que la dosis de corticoide con mejor relación riesgo-beneficio para el tratamiento de hemangiomas es de 2,5 mg/kg/día (49). Los principales efectos secundarios con esta dosis de corticoides orales son la supresión del eje suprarrenal, la inmunosupresión, la hipertensión, el aspecto cushingoide, el retraso de crecimiento, la irritabilidad, y la intolerancia gástrica (50).

Se han descrito casos de neumonía por pneumocistis carinii en lactantes tratados con esta dosis de corticoides por lo que hay quien recomienda el uso de Septrin® profiláctico mientras dure el tratamiento (51). En un estudio reciente presentado en el congreso de la Sociedad Internacional para el estudio de lesiones vasculares (ISSVA) en Milán, Junio 2006, se demostraba que el tratamiento con corticoides orales a esta dosis no afecta la densidad ósea.

Los niños con esta dosis de corticoides orales no pueden recibir vacunas con virus vivos atenuados, sin embargo estas dosis de corticoides no parecen afectar la correcta inmunización con vacunas inactivas.

Los corticoides orales son efectivos en el 30-60% de los casos (49) y la respuesta en caso de obtenerse es rápida. En una o dos semanas de tratamiento ya se observa una reducción importante de volumen.

Los corticoides intralesionales pueden evitar algunos de los efectos sistémicos de los corticoides orales, sin embargo se han descrito otras complicaciones graves como oclusión de la arteria oftálmica, embolización a la retina u oclusión de la arteria central de la retina (52-55). Así mismo se ha descrito efectos secundarios menos graves como atrofia de la grasa periocular o de la piel del párpado, ne-

crosis cutánea, calcificación periocular así como efectos sistémicos como fascias cushingoide y supresión del eje suprarrenal (56-65).

Generalmente se utiliza acetónido de triamcinolona 40 mg/ml (Trigon depot®) bien solo o diluido al 50% con un corticoide de acción rápida como betametasona 6 mg/ml (celestone®) (47,66-69).

Los corticoides tópicos ultrapotentes (clovate®, decloban®) también se han utilizado y pueden ser efectivos para el tratamiento de hemangiomas superficiales pero son inefectivos para los hemangiomas profundos y por tanto para prevenir la compresión del globo ocular o la interferencia con el eje visual (70,71).

Con este tratamiento se han observado efectos indeseables como hipopigmentación, atrofia cutánea, cataratas posteriores subcapsulares o aumento de la presión intraocular (72).

Con todo, a pesar del uso extendido de corticoides para el tratamiento de hemangiomas periorbitales existen pocos estudios con la metodología correcta, con medidas objetivas que permitan demostrar una corrección de los defectos de refracción o ambliopía secundarios a hemangiomas periorbitales (43).

El tratamiento quirúrgico de los hemangiomas periorbitales ha cobrado interés en los últimos años, y está especialmente indicado en hemangiomas focales, que están comprimiendo el globo o interfiriendo con el eje visual (73-75).

En hemangiomas de gran tamaño, que comprometen la visión y que no responden a otras modalidades terapéuticas se ha utilizado el interferon (76-79). Éste es un tratamiento muy eficaz aunque se han descrito paraparesias espásticas en hasta un 10% de los niños de corta edad tratados con interferon (80-82).

Por este motivo, se han buscado alternativas terapéuticas para el tratamiento de hemangiomas que no responden a corticoides orales. La vincristina, a dosis de 2 mg/m<sup>2</sup>, en infusión semanal se ha demostrado eficaz en este sentido (83). La respuesta a la vincristina suele ser, sin embargo, lenta.

Recientemente también se ha utilizado imiquimod (aldara®) por vía tópica para el tratamiento de hemangiomas. El imiquimod tiene un efecto antiangiogénico probablemente mediado por la producción de interferon endógeno (84,85). No existen aun estudios con un número suficiente de pacientes para valorar su eficacia.



El tratamiento con láser, bien sea de colorante pulsado o Nd-Yag puede ser útil para el tratamiento de hemangiomas superficiales, por lo que tiene un interés más cosmético que de prevención de complicaciones visuales ya que no consigue disminuir el volumen de la lesión (86-88). Hay quien opina que un tratamiento precoz con láser vascular puede evitar la proliferación posterior del componente profundo de los hemangiomas y así evitar complicaciones oculares pero esto no ha sido demostrado (86,89).

El tratamiento con láser vascular puede ser útil para hemangiomas ulcerados. En una o dos sesiones de láser vascular sobre la úlcera del hemangioma suele conseguir una reepitelización de la misma, y disminuye considerablemente el dolor. En ocasiones sin embargo puede observarse un empeoramiento de la úlcera (90).

Recientemente se han utilizado el factor de crecimiento plaquetario en aplicación tópica (becaplermin® o Regranex®) para el tratamiento de angiomas ulcerados que no responden a otros tratamientos (91,92).

## BIBLIOGRAFÍA

- Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999;341:173-81.
- Ceisler E, Blei F. Ophthalmic issues in hemangiomas of infancy. *Lymphat Res Biol* 2003;1:321-30.
- Ceisler EJ, Santos L, Blei F. Periocular hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol* 2004;21:1-9.
- Haggstrom AN, Frieden IJ. Hemangiomas: Past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:502.
- Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol* 2005;22:383-406.
- Haik BG, Jakobiec FA, Ellsworth RM, Jones IS. Capillary hemangioma of the lids and orbit: an analysis of the clinical features and therapeutic results in 101 cases. *Ophthalmology* 1979;86:760-92.
- Robb RM. Refractive errors associated with hemangiomas of the eyelids and orbit in infancy. *Am J Ophthalmol* 1977;83:52-8.
- Sterker I, Grafe G. Periocular hemangiomas in childhood--functional and esthetic results. *Strabismus* 2004;12:103-10.
- Stigmar G, Crawford JS, Ward CM, Thomson HG. Ophthalmic sequelae of infantile hemangiomas of the eyelids and orbit. *Am J Ophthalmol* 1978;85:806-13.
- Thomson HG, Ward CM, Crawford JS, Stigmar G. Hemangiomas of the eyelid: visual complications and prophylactic concepts. *Plast Reconstr Surg* 1979;63:641-7.
- Hand JL, Frieden IJ. Vascular birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet* 2002;108:257-64.
- Mulliken JB, Glowacki J. hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-20.
- Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1998;13:375-422.
- Waner M, North PE, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm MC, Jr. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003;139:869-75.
- Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006;117:698-703.
- Frieden IJ. Risk stratification in hemangiomas of infancy. *Lymphat Res Biol* 2003;1:313-6.
- Metry DW. Potential complications of segmental hemangiomas of infancy. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2004;23:107-15.
- North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC, Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000;31:11-22.
- North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001;137:559-70.
- North PE, Waner M, Brodsky MC. Are infantile hemangioma of placental origin? *Ophthalmology* 2002;109:223-4.
- Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, Boon LM, Wassef M, Josset P, et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6:495-510.
- Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Wassef M, Kozakewich HP, Burrows PE. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1647-54.
- Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:875-82.
- Richards RD. Congenital hemangioma of the orbit and lid. *South Med J* 1974;67:498-500.
- Dubois J, Patriquin HB, Gareil L, Powell J, Filiatrault D, David M, et al. Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:247-52.
- Dubois J, Gareil L, Grignon A, David M, Laberge L, Filiatrault D, et al. Imaging of hemangiomas and vascular malformations in children. *Acad Radiol* 1998;5:390-400.
- Trop I, Dubois J, Guibaud L, Grignon A, Patriquin H, McCuaig C, et al. Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients: diagnosis with Doppler US. *Radiology* 1999;212:841-5.
- Dubois J, Gareil L, David M, Powell J. Vascular soft-tissue tumors in infancy: distinguishing features on Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1541-5.

29. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999;29:879-93.
30. Sklar EL, Quencer RM, Byrne SF, Sklar VE. Correlative study of the computed tomographic, ultrasonographic, and pathological characteristics of cavernous versus capillary hemangiomas of the orbit. *J Clin Neuroophthalmol* 1986;6:14-21.
31. Bowman RJ, Nischal KK, Patel K, Harper JI. An ultrasound based classification of periocular haemangiomas. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1419-21.
32. Mafee MF, Pai E, Philip B. Rhabdomyosarcoma of the orbit. Evaluation with MR imaging and CT. *Radiol Clin North Am* 1998;36:1215-27, xii.
33. Millischer-Bellaiche AE, Enjolras O, Andre C, Bursztyn J, Kalifa G, Adamsbaum C. Les hemangiomes palpebraux du nourisson: apport de l'IRM. *J Radiol* 2004;85:2019-28.
34. Coats DK, Paysse EA, Levy ML. PHACE: a neurocutaneous syndrome with important ophthalmologic implications: Case report and literature review. *Ophthalmology* 1999;106:1739-41.
35. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996;132:307-11.
36. Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 2001;139:117-23.
37. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, Garzon M, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A* 2006;140:975-86.
38. Pascual-Castroviejo I, Lopez-Gutierrez JC, Pascual-Pascual SI, Arcon-Palacio J. Hemangiomas y malformaciones vasculares cutaneas y patologia asociada. Un nuevo sindrome neurocutaneo. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:339-49.
39. Bhattacharya JJ, Luo CB, Alvarez H, Rodesch G, Pongpech S, Lasjaunias PL. PHACES syndrome: a review of eight previously unreported cases with late arterial occlusions. *Neuroradiology* 2004;46:227-33.
40. Kronenberg A, Blei F, Ceisler E, Steele M, Furlan L, Kodosi S. Ocular and Systemic Manifestations of PHACES (Posterior Fossa Malformations, Hemangiomas, Arterial Anomalies, Cardiac Defects and Coarctation of the Aorta, Eye Abnormalities, and Stereal Abnormalities or Ventral Developmental Defects) Syndrome. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2005;9:169-73.
41. Momtchilova M, Pelosse B, Diner PA, Vazquez MP, Laroche L. Amblyopie et hemangiome orbito-palpebral capillaire chez le jeune enfant: depistage et evolution pre et post-chirurgicale. *J Fr Ophtalmol* 2004;27:1135-40.
42. Von Noorden GK. Application of basic research data to clinical amblyopia. *Ophthalmology* 1978;85:496-504.
- Ranchod TM, Frieden IJ, Fredrick DR. Corticosteroid treatment of periocular haemangioma of infancy: a review of the evidence. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1134-8.
43. Brown BZ, Huffaker G. Local injection of steroids for juvenile hemangiomas which disturb the visual axis. *Ophthalmic Surg* 1982;13:630-3.
44. Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg* 2000;35:420-3.
45. Chowdri NA, Darzi MA, Fazili Z, Iqbal S. Intralesional corticosteroid therapy for childhood cutaneous hemangiomas. *Ann Plast Surg* 1994;33:46-51.
46. O'Keefe M, Lanigan B, Byrne SA. Capillary haemangioma of the eyelids and orbit: a clinical review of the safety and efficacy of intralesional steroid. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:294-8.
47. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:477-93.
48. Bennett ML, Fleischer AB, Jr., Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001;137:1208-13.
49. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1616-23.
50. Aviles R, Boyce TG, Thompson DM. Pneumocystis carinii pneumonia in a 3-month-old infant receiving high-dose corticosteroid therapy for airway hemangiomas. *Mayo Clin Proc* 2004;79:243-5.
51. Egbert JE, Schwartz GS, Walsh AW. Diagnosis and treatment of an ophthalmic artery occlusion during an intralesional injection of corticosteroid into an eyelid capillary hemangioma. *Am J Ophthalmol* 1996;121:638-42.
52. Kushner BJ, Lemke BN. Bilateral retinal embolization associated with intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma of infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30:397-9.
53. Ruttum MS, Abrams GW, Harris GJ, Ellis MK. Bilateral retinal embolization associated with intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma of infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30:4-7.
54. Shorr N, Seiff SR. Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. *Ophthalmic Surg* 1986;17:229-31.
55. Weiss AH. Adrenal suppression after corticosteroid injection of periocular hemangiomas. *Am J Ophthalmol* 1989;107:518-22.
56. Carruthers J, Jevon G, Prendiville J. Localized dystrophic periocular calcification: a complication of intralesional corticosteroid therapy for infantile periocular hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 1998;15:23-6.
57. Cogen MS, Elsas FJ. Eyelid depigmentation following corticosteroid injection for infantile ocular adnexal hemangioma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989;26:35-8.
58. Droste PJ, Ellis FD, Sondhi N, Helveston EM. Linear subcutaneous fat atrophy after corticosteroid injection of periocular hemangiomas. *Am J Ophthalmol* 1988;105:65-9.

59. Ford MD, Codere F. Perilymphatic subcutaneous atrophy in adnexal hemangioma: a complication of intralesional corticosteroid injection. *Ophthalmic Surg* 1990;21:215-7.
60. Giatt HJ, Putterman AM, Van Aalst JJ, Levine MR. Adrenal suppression and growth retardation after injection of periocular capillary hemangioma with corticosteroids. *Ophthalmic Surg* 1991;22:95-7.
61. Goyal R, Watts P, Lane CM, Beck L, Gregory JW. Adrenal suppression and failure to thrive after steroid injections for periocular hemangioma. *Ophthalmology* 2004;111:389-95.
62. Sutula FC, Glover AT. Eyelid necrosis following intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma. *Ophthalmic Surg* 1987;18:103-5.
63. Vazquez-Botet R, Reyes BA, Vazquez-Botet M. Sclerodermiform linear atrophy after the use of intralesional steroids for periorbital hemangiomas: a review of complications. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989;26:124-7.
64. Wasserman BN, Medow NB, Homa-Palladino M, Hoehn ME. Treatment of periocular capillary hemangiomas. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2004;8:175-81.
65. Kushner BJ. Intralesional corticosteroid injection for infantile adnexal hemangioma. *Am J Ophthalmol* 1982;93:496-506.
66. Kushner BJ. The treatment of periorbital infantile hemangioma with intralesional corticosteroid. *Plast Reconstr Surg* 1985;76:517-26.  
Lacour JP. Corticothérapie intralesionnelle et hémangiomes orbito-palpebraux. *Ann Dermatol Venerol* 1998;125:754-8.
67. Morrell AJ, Willshaw HE. Normalisation of refractive error after steroid injection for adnexal haemangiomas. *Br J Ophthalmol* 1991;75:301-5.
68. Cruz OA, Zarnegar SR, Myers SE. Treatment of periocular capillary hemangioma with topical clobetasol propionate. *Ophthalmology* 1995;102:2012-5.
69. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:281-6.
70. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:478-83.
71. Plager DA, Snyder SK. Resolution of astigmatism after surgical resection of capillary hemangiomas in infants. *Ophthalmology* 1997;104:1102-6.
72. Slaughter K, Sullivan T, Boulton J, O'Reagan P, Gole G. Early surgical intervention as definitive treatment for ocular adnexal capillary haemangioma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:418-23.
73. Walker RS, Custer PL, Nerad JA. Surgical excision of periorbital capillary hemangiomas. *Ophthalmology* 1994;101:1333-40.
74. Fledelius HC, Illum N, Jensen H, Prause JU. Interferon-alfa treatment of facial infantile haemangiomas: with emphasis on the sight-threatening varieties. A clinical series. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:370-3.
75. Hastings MM, Milot J, Barsoum-Homsy M, Hershon L, Dubois J, Leclerc JM. Recombinant interferon alfa-2b in the treatment of vision-threatening capillary hemangiomas in childhood. *J AAPOS* 1997;1:226-30.
76. Rosenthal G, Snir M, Biedner B. Corticosteroid resistant orbital hemangioma with proptosis treated with interferon alfa-2-a and partial tarsorrhaphy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:50-1.
77. Tamayo L, Ortiz DM, Orozco-Covarrubias L, Duran-McKinster C, Mora MA, Avila E et al. Therapeutic efficacy of interferon alfa-2b in infants with life-threatening giant hemangiomas. *Arch Dermatol* 1997;133:1567-71.
78. Dubois J, Hershon L, Carmant L, Belanger S, Leclerc JM, David M. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: A prospective evaluation. *J Pediatr* 1999;135:782-5.
79. Enjolras O. Neurotoxicity of interferon alfa in children treated for hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:1037-8.
80. Worle H, Maass E, Kohler B, Treuner J. Interferon alpha-2a therapy in haemangiomas of infancy: spastic diplegia as a severe complication. *Eur J Pediatr* 1999;158:344.
81. Enjolras O, Breviere GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, et al. Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Arch Pediatr* 2004;11:99-107.
82. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC, Jr. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002;138:881-4.
83. Welsh O, Olazaran Z, Gomez M, Salas J, Berman B. Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:639-42.
84. Al BH, Verhaeghe E, Dierckxsens L, Naeyaert JM. Early treatment of hemangiomas with lasers. A review. *Dermatology* 2003;206:370-3.
85. Apfelberg DB, Maser MR, White DN, Lash H, Lane B, Marks MP. Benefits of contact and noncontact YAG laser for periorbital hemangiomas. *Ann Plast Surg* 1990;24:397-408.
86. Shorr N, Goldberg RA, David LM. Laser treatment of juvenile hemangioma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1988;4:131-4.
87. Batta K, Goodyear HM, Moss C, Williams HC, Hiller L, Waters R. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. *Lancet* 2002;360:521-7.
88. Witman PM, Wagner AM, Scherer K, Waner M, Frieden IJ. Complications following pulsed dye laser treatment of superficial hemangiomas. *Lasers Surg Med* 2006;38:116-23.
89. Metz BJ, Rubenstein MC, Levy ML, Metry DW. Response of ulcerated perineal hemangiomas of infancy to becaplermin gel, a recombinant human platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol* 2004;140:867-70.
90. Sugarman JL, Mauro TM, Frieden IJ. Treatment of an ulcerated hemangioma with recombinant platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol* 2002;138:314-6.